



**T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE OKSİDATİF STRES VE  
DİYETİN TOPLAM ANTİOKSİDAN KAPASİTESİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Dila KIRAĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2019**



**T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE OKSİDATİF STRES VE  
DİYETİN TOPLAM ANTİOKSİDAN KAPASİTESİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Dila KIRAĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR**

**ANKARA  
2019**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesi sürecinde değerli önerilerini ve desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sibel KADAYIFÇILAR, Sayın Prof. Dr. Ali Bülent ÇANKAYA ve Sayın Prof. Dr. Bora ELDEM'e, çalışmanın istatistiksel analizi aşamasında sabırla yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Jale KARAKAYA'ya, çalışmanın anket bölümünde ve diyet ile ilgili kısımlarında özveri ile yardımcı olan Uzm. Dyt. Sedat ARSLAN'a ve bu tez çalışması ile noktaladığım uzmanlık eğitimimde bana emeği geçen tüm Hacettepe Gz ailesine teşekkür ederim.

**Dr. Dila KIRAğI**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	3
2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması.....	4
2.1.4. Diyabetes Mellitus Tedavisi.....	4
2.1.4.1. Non-farmakolojik tedavi.....	5
2.1.4.2. Farmakolojik tedavi.....	5
2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ.....	6
2.2.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi.....	7
2.2.2. Diyabetik Retinopati Sınıflaması.....	7
2.2.2.1. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR).....	7
2.2.2.1.1. Orta Evre NPDR.....	8
2.2.2.1.2. Ağır NPDR.....	9
2.2.2.1.3. Çok Ağır NPDR.....	10
2.2.2.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati.....	10
2.2.2.2.1. Erken PDR.....	10
2.2.2.2.2. Yüksek riskli PDR.....	10
2.2.2.2.3. Ağır PDR.....	10

<b>2.3. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ</b> .....	10
<b>2.3.1. Diyabetik Makula Ödeminin Klinik Özellikleri</b> .....	11
<b>2.3.2. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri</b> .....	11
2.3.2.1. Sünger benzeri retina kalınlaşması .....	12
2.3.2.2. Kistoid ödem.....	12
2.3.2.3. Seröz retina dekolmanı .....	13
<b>2.3.3. Diyabetik Retinopati ve Klinik Anlamlı Makula Ödeminin</b> <b>İnsidansı ve Progresyonuna Etki Eden Faktörler</b> .....	13
2.3.3.1. Genetik Faktörler .....	13
<b>2.4. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKULA ÖDEMİNİN</b> <b>PATOGENEZİ</b> .....	16
<b>2.4.1. Diyabetik Retinopati ve Makula Ödemi Patogenezinde</b> <b>Anatomik Lezyonlar</b> .....	16
2.4.1.1. Perisit Kaybı.....	16
2.4.1.2. Kapiller Bazal Membranda Kalınlaşma.....	16
2.4.1.3. Mikroanevrizmalar .....	17
2.4.1.4. Kan-Retina Bariyerinde Bozulma .....	17
<b>2.4.2. Diyabetik Retinopati Ve Makula Ödemi Patogenezinde</b> <b>Biyokimyasal Mekanizmalar</b> .....	17
2.4.2.1. Aldoz Redüktaz .....	18
2.4.2.2. Protein Kinaz C (PKC) Yolu .....	19
2.4.2.3. İleri Glikasyon Son Ürünleri .....	20
2.4.2.4. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres .....	21
2.4.2.4.1. Diyabetik hastalardaki oksidatif streste rol oyunayan önemli serbest oksijen radikalleri;.....	21
<b>2.4.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücrelere ve Dokulara</b> <b>Olumsuz Etkileri</b> .....	23
<b>2.4.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Retina Üzerine Etkileri</b> .....	23
<b>2.5. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİ</b> .....	24
<b>2.5.1. Sistemik Tedavi</b> .....	24
<b>2.5.2. Lokal Tedavi</b> .....	24
2.5.2.1. Fokal/Grid Laser Fotokoagülasyon .....	25

2.5.2.2. VEGF İnhibitörleri .....	25
2.5.2.3. Kortikosteroidler .....	26
<b>2.6. ANTİOKSİDANLAR VE OKSİDATİF STRES .....</b>	<b>27</b>
2.6.1. Antioksidanlar .....	27
2.6.1.1. Endojen antioksidanlar .....	27
2.6.1.2. Ekzojen antioksidanlar .....	28
2.6.2. Oksidatif Stres .....	28
2.6.3. Oksidatif Stres Belirteçleri .....	28
2.6.3.1. Total oksidatif kapasite (TOK).....	29
2.6.3.2. Total antioksidan kapasite .....	30
2.6.3.3. Oksidatif stres indeksi .....	30
<b>2.7. ANTİOKSİDAN BESİNLER VE ETKİLERİ .....</b>	<b>30</b>
2.7.1. Antioksidan Besinler ve Diyabetes Mellitus.....	30
2.7.2. Antioksidan Besinler ve Retina .....	30
2.7.3. Diyetin Toplam Antioksidan Kapasitesi .....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>32</b>
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	37
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>51</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>59</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>60</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>75</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>AGEs</b>	:	İleri glikasyon son ürünleri
<b>APG</b>	:	Açlık plazma glukozu
<b>CFT</b>	:	Central foveal thickness
<b>DAG</b>	:	Diaçilgliserol
<b>DCCT</b>	:	Diabetes Control and Complications Trial
<b>DM</b>	:	Diyabetes mellitus
<b>DME</b>	:	Diabetic macular edema
<b>DMÖ</b>	:	Diyabetik makula ödemi
<b>DR</b>	:	Diyabetik retinopati
<b>ELISA</b>	:	Enzyme linked immuno assay
<b>eqv.</b>	:	equivalent
<b>ETDRS</b>	:	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
<b>FFA</b>	:	Fundus floresein anjiyografi
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	:	Hidrojen peroksit
<b>İMA</b>	:	İskemi modifiye albumin
<b>İRMA</b>	:	İntraretinal mikrovasküler anomaliler
<b>KAMÖ</b>	:	Klinik olarak anlamlı makula ödemi
<b>L</b>	:	litre
<b>Maks</b>	:	maksimum
<b>MAP kinaz</b>	:	Mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz
<b>MDA</b>	:	Malondialdehit
<b>Min</b>	:	minimum

<b>mmol</b>	:	milimol
<b>NADH</b>	:	Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>NADPH</b>	:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NF-κB</b>	:	Nükleer faktör - kappa B
<b>NGSP</b>	:	National Glycohemoglobin Standardization Program
<b>NO</b>	:	Nitrik oksit
<b>NOS</b>	:	Nitrik oksit sentaz
<b>NPDR</b>	:	Non-proliferatif diyabetik retinopati
<b>NPDR</b>	:	Non-proliferatif Diyabetik Retinopati
<b>O<sub>2</sub></b>	:	Oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	:	Süperoksit
<b>OCT</b>	:	Optical coherence tomography
<b>OGTT</b>	:	Oral glukoz tolerans testi
<b>OH<sup>-</sup></b>	:	Hidroksil
<b>OKT</b>	:	Optik koherens tomografi
<b>OSİ</b>	:	Okisdatif stres indeksi
<b>PAI-1</b>	:	plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>PDR</b>	:	Proliferatif diyabetik retinopati
<b>PG</b>	:	Plazma glukozu
<b>PKC</b>	:	Protein kinaz C
<b>SDH</b>	:	Sorbitol dehidrojenaz
<b>SFK</b>	:	Santral foveal kalınlık
<b>SOD</b>	:	Süperoksit dismutaz
<b>TAC</b>	:	Total Antioxidant Capacity



<b>TAK</b>	:	Total antioksidan kapaiste
<b>TBARS</b>	:	tiyobarbitürük asit reaktif maddeler
<b>TGF<math>\beta</math></b>	:	Tümör büyüme faktörü – beta
<b>TOC</b>	:	Total oxidative capacity
<b>TOK</b>	:	Total oksidatif kapasite
<b>UKPDS</b>	:	United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>VEGF</b>	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>WESDR</b>	:	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
<b>WHO</b>	:	Dünya Sağlık Örgütü
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	:	mikrometre
<b><math>\mu\text{mol}</math></b>	:	mikromol

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 2.1.	Mikroanevrizmalar ve retinal hemorajiler .....	8
Şekil 2.2.	İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) .....	9
Şekil 2.3.	Yüksek glukoz ve aldoz redüktaz ilişkili reaksiyonlar .....	18
Şekil 2.4.	PKC yolu ve etkileri .....	19
Şekil 2.5.	AGEs ve serbest oksijen radikallerinin oluşumu .....	20
Şekil 2.6.	Serbest oksijen radikallerinin etkileri .....	23
Şekil 2.7.	Antioksidanların sınıflaması .....	27

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 4.1.</b>	Grupların cinsiyet dağılımı karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 4.2.</b>	Grupların yaş ortalaması, VKİ ve diyabet sürelerinin, APG ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 4.3.</b>	Gruplardaki hastaların hipertansiyon varlığının ve insülin kullanımının karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 4.4.</b>	DR evrelerine göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 4.5.</b>	İntravitreal anti-VEGF sayısı ve takip süresine göre Grup 1 ve Grup 2'nin karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 4.6.</b>	Grupların görme keskinlikleri ve santral foveal kalınlık değerlerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 4.7.</b>	Grupların total antioksidan kapasite, total oksidatif kapasite, oksidatif stres indeksi ve diyetin toplam antioksidan kapasitesi değerlerinin karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4.8.</b>	SFK ile görme keskinliği, total antioksidan kapasite, total oksidatif kapasite, oksidatif stres indeksi ve diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasındaki ilişki .....	47
<b>Tablo 4.9.</b>	Total antioksidan kapasite (TAK) ile total oksidatif kapasite (TOK) arasındaki ilişki.....	49
<b>Tablo 4.10.</b>	Santral foveal kalınlık için çoklu doğrusal regresyon analizi.....	50

## GRAFİKLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Grafik 4.1.</b>	Grupların diyabet sürelerinin değerlerinin dağılımı.....	40
<b>Grafik 4.2.</b>	Grupların görme keskinliklerinin dağılımı .....	42
<b>Grafik 4.3.</b>	Grupların santral foveal kalınlıklarının dağılımı .....	43
<b>Grafik 4.4.</b>	Grupların total antioksidan kapasite değerlerinin dağılımı (ortalama $\pm$ SS) .....	45
<b>Grafik 4.5.</b>	Grupların total oksidatif kapasite değerlerinin dağılımı .....	45
<b>Grafik 4.6.</b>	Grupların oksidatif stress indeksi değerlerinin dağılımı .....	46
<b>Grafik 4.7.</b>	Grupların diyetin toplam antioksidan kapasitesinin değerlerinin dağılımı.....	46
<b>Grafik 4.8.</b>	Santral foveal kalınlık ile görme keskinliği arasındaki ilişki .....	47
<b>Grafik 4.9.</b>	Santral foveal kalınlık ile total oksidatif kapasite arasındaki ilişki ...	48
<b>Grafik 4.10.</b>	Santral foveal kalınlık ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki.....	48
<b>Grafik 4.11.</b>	Total antioksidan kapasite ile diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasındaki ilişki .....	49

## ÖZET

**Kırağı D. Diyabetik Makula Ödeminde Oksidatif Stres Ve Diyetin Toplam Antioksidan Kapasitesinin Değerlendirilmesi, Ankara, 2019.** Bu çalışmanın amacı diyabetik makula ödemi (DMÖ) olgularında, serumda oksidatif stres ve total antioksidan kapasite düzeylerini belirleyerek bu parametrelerin DMÖ gelişimi ile DMÖ'nin şiddetine etkisini belirlemek ve diyetin total antioksidan kapasitesini değerlendirerek DMÖ gelişimine diyetin etkisini tespit etmektir. Bu amaçla Tip 2 diyabetik DMÖ tanılı ve en az bir gözde santral foveal kalınlık (SFK) değeri  $\geq 300 \mu\text{m}$  olan 30 hastanın 30 gözü Grup 1 ve Tip 2 diyabetik, DMÖ tanılı ve her iki göz için SFK değeri  $< 300 \mu\text{m}$  olan 30 hastanın 30 gözü Grup 2 olarak değerlendirildi. Grup 3 olarak isimlendirilen kontrol grubunda ise Tip 2 diyabet tanılı, DMÖ ve/veya DR öyküsü olmayan 33 bireyin 33 gözü değerlendirildi. Tüm olguların optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile SFK değerleri ölçüldü. Her bireyin serumunda total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidatif kapasite (TOK) düzeyi ölçüldü. Tüm olgulara “miktarlı besin tüketim sıklığı anketi” uygulanarak, diyetin toplam antioksidan kapasitesi hesaplandı. Serum TAK düzeyleri açısından 3 grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0,679$ ). Serum TOK düzeyinin diğer gruplar ile kıyaslandığında Grup 1’de yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Diyetin toplam antioksidan kapasitesinin Grup 1’de en düşük, Grup 3’te en yüksek düzeyde olduğu görüldü ve bu fark Grup 1 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,003$ ). Serum TOK değerlerinin SFK ile pozitif olarak korele olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ). SFK ile serum TAK değerleri ve diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırası ile  $p=0,634$ ;  $0,339$ ). Serum TAK değerinde artışın SFK’da azalmaya, serum TOK değerinde artışın ise SFK’da artışa neden olduğu belirlendi. Çalışmamızda serumda oksidatif stres artışı ile DMÖ gelişiminin ilişkili olduğu saptandı. Diyetin toplam antioksidan kapasite değerinin DMÖ tanısı olan hastalarda daha düşük olduğu belirlendi. Antioksidan içeriği yüksek diyetin DMÖ gelişimi önleyici olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik makula ödemi, santral foveal kalınlık, oksidatif stres, total antioksidan kapasite, total oksidatif kapasite, diyetin toplam antioksidan kapasitesi

## ABSTRACT

**Kırağı D. Evaluation of Oxidative Stress and Dietary Total Antioxidant Capacity In Diabetic Macular Edema, Ankara, 2019.** The aim of this study was to determine the serum levels of oxidative stress and total antioxidant capacity in diabetic macular edema (DME) cases and to determine the effect of these parameters on DME development as well as the effect of dietary antioxidant content by assessing the dietary total antioxidant capacity. For this purpose, 30 eyes of 30 patients diagnosed with Type 2 diabetes mellitus and DME, at least one eye with a central foveal thickness (CFT)  $\geq 300 \mu\text{m}$  were evaluated as Group 1 while 30 eyes of 30 patients diagnosed with DME previously and both eyes with CFT  $< 300 \mu\text{m}$  were evaluated as Group 2. In the control group evaluated as Group 3, 33 eyes of 33 individuals with Type 2 diabetes mellitus and with no history of DME and/or diabetic retinopathy were evaluated. Optical coherence tomography (OCT) was used to assess CFT. Total antioxidant capacity (TAC) and total oxidative capacity (TOC) in the serum of each individual were measured. Dietary total antioxidant capacity was calculated by applying food consumption frequency questionnaire. There was no statistically significant difference among three groups in terms of serum TAC levels ( $p = 0,679$ ). Serum TOC levels were found to be higher in Group 1 compared to other groups, and this difference was statistically significant ( $p < 0,001$ ). The dietary total antioxidant capacity was found to be the lowest in Group 1 and the highest in Group 3, and this difference was statistically significant between Group 1 and Group 3 ( $p = 0,003$ ). Serum TOC values were positively correlated with CFT ( $p < 0,001$ ). There was no significant correlation between CFT and serum TAC values and the dietary total antioxidant capacity ( $p = 0,634; 0,333$ , respectively). It was determined that increase in serum TAC value caused a decrease in CFT while increase in serum TOC caused an increase in CFT. In our study, it was determined that oxidative stress in serum was associated with the development of DME. Additionally, the dietary total antioxidant capacity was found to be lower in patients with DME. Diet rich in antioxidants may be a preventive factor in the development of DME.

**Keywords:** Diabetic macular edema, central foveal thickness, oxidative stress, total antioxidant capacity, total oxidative capacity, dietary total antioxidant capacity

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetin sık görülen bir komplikasyonu olan diyabetik retinopati (DR) erişkinlerde görme kaybı ve körlüğün önemli bir nedenidir. Görme kaybı en sık DMÖ'ye bağlı gelişmektedir. DR'si olan hastaların %20'sinde DMÖ görülmektedir (1). Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik (WESDR) çalışmasında tip 1 diyabetiklerde 10 yılda DMÖ gelişim sıklığı %20,1; Tip 2 diyabetiklerde insülin kullananlarda %13,9, insülin kullanmayanlarda %25,4 olarak bildirilmiştir (2).

Diyabetes mellitus (DM)'un patogenezinde reaktif oksijen radikallerinin rolü uzun yıllardır araştırılmaktadır. Diyabet ve diyabetin komplikasyonlarının reaktif oksijen radikalleri ile olan ilişkisini değerlendiren çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon ve enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yolunun aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı, antioksidan savunma sistemini etkilediği vurgulanmaktadır (3).

Retinadaki hücreler çeşitli mekanizmalar ile oksidatif hasardan etkilenmektedir. Retina pigment epitelinin morfolojisi ve fonksiyonu, retinanın vaskülarizasyonu ve fotoreseptörler gibi retinanın önemli bileşenleri, DM hastalarındaki yüksek oksidatif stres düzeylerinde önemli ölçüde hasar görebilmektedir. Oksidatif stres artışına ikincil olarak gelişen inflamasyonda artış DR patogenezinde önemlidir. Bir serbest oksijen radikali olan superoksit kan damarlarında endotel hücre hasarını, mikrovasküler permabiliteyi ve nötrofil aktivasyonunu artırarak inflamasyona neden olur. Serbest oksijen radikalleri de sitokinler, nitrik oksit (NO), prostaglandinler gibi proinflamatuvar mediatörlerin artışına neden olur (4).

DMÖ; kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak, kapiller kaçak ve sıvı birikimi ile birlikte makulada kalınlaşma, SFK'da artış ile karakterize bir durumdur (5). İnflamatuvar mediatörlerin artışına bağlı olarak DMÖ'de kan-retina bariyerinin bozulduğu ve vasküler geçirgenlikte artış ile anjiogenezde artış olduğu gösterilmiştir (6). Proliferatif DR hastalarında sitokinler sınıfından olan interlökin-6 ve interlökin-8 düzeylerinin vitreusta arttığı saptanmıştır (7).



Biz çalışmamızda DMÖ olan hastaların serumundaki oksidatif stres ve total antioksidan düzeylerini belirleyerek, bu parametrelerin DMÖ gelişimine ve DMÖ'nin şiddetine etkisini belirlemeyi amaçladık.

Diyetin antioksidan içeriğinin, antioksidan aktiviteye sinerjistik/kümülatif etkilerinin olduğu bilinmektedir (8). Diyetin toplam antioksidan kapasitesini ölçen metodların amacı diyetdeki antioksidanları gruplayarak tek bir sonuç verilmesini sağlamaktır. Şu ana kadar diyetin toplam antioksidan kapasitesinin, diyabetik hastalarda DMÖ gelişime etkisini değerlendiren bir makale yayınlanmamış olup, biz çalışmamızda aynı hasta grubunda diyetin toplam antioksidan kapasitesini de değerlendirerek DMÖ gelişimine diyetin antioksidan içeriğinin etkisini de tespit etmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİYABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus (DM) insülinin salgısında ve/veya insülinin aktivitesinde bozukluk nedeni ile gelişen, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabete bağlı gelişen kronik hiperglisemi farklı organların, özellikle gözlerin, böbreklerin, sinirlerin, kalbin ve kan damarlarının hasarlanmasına neden olmaktadır. Çeşitli patolojik süreçler diyabet gelişiminde rol oynamaktadır. Bunlar, insülin eksikliğine neden olan pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımından, insülin aktivitesine karşı gelişen direnç kadar uzanmaktadır. Diyabetik hastalarda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temel nedeni, insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersizliğidir. İnsülin sekresyonunda yetersizlik ve insülinin hedef dokulardaki aktivitesinde bozukluk sıklıkla aynı hastada bir arada bulunmaktadır. Genellikle hiperglisemiye neden olan birincil bozukluk tam olarak belirlenmemektedir (9).

Dünya geneline bakıldığında 20-79 yaş arası erişkinlerin %8,8'inin diyabetik olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkeler değerlendirildiğinde DM tanılı hastaların %87-91'i Tip 2 DM, %7-12'si Tip 1 DM, %1-3'ü ise diğer nedenlere bağlı DM tanısı almıştır (10). Türkiye'de DM prevalansı, 2013 yılında %16,5 olarak rapor edilmiştir ve yaklaşık 6,5 milyon erişkinin etkilendiği belirlenmiştir (11).

#### 2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

“American Diabetes Association” tarafından yayınlanan “Standarts of Medical Care in Diabetes-2018” kılavuzuna göre tanı kriterleri Tablo 1.1. belirtilmiştir (12).

Tablo 2.1'de belirtilen dört kriterden herhangi birisi ile DM tanısı konulabilir.

**Tablo 2.1:** DM tanı kriterleri

APG $\geq 126$ mg/dL (7.0 mmol/L) (Açlık son 8 saat içinde kalori alımı olmaması şeklinde tanımlanmıştır)
OGTT sırasında 2. saat PG $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) (75g anhidroz glukoz su içinde çözündürülerek WHO tarafından tanımlanan şekilde OGTT yapılmalıdır)
HbA1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) (Test NGSP sertifikalı bir laboratuvarında ve DCCT ölçüm standartlarına göre yapılmalıdır)
Klasik hiperglisemi semptomları mevcut olan veya hiperglisemik krizdeki hastada rastgele bakılan PG $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L).

**APG:** açlık plazma glukozu, **PG:** plazma glukozu, **OGTT:** oral glukoz tolerans testi, **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü, **NGSP:** National Glycohemoglobin Standardization Program, **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial

### 2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması

“American Diabetes Association” tarafından yayınlanan “Standarts of Medical Care in Diabetes-2018” kılavuzuna göre etyopatogenetik olarak DM dört gruba ayrılmıştır (12).

1. Tip 1 DM: Genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan  $\beta$ -hücre yıkımı mevcuttur.
2. Tip 2 DM: Genellikle insülin direnci zemininde  $\beta$ -hücrelerin insülin sekresyonunda ilerleyici kayıp mevcuttur.
3. Gestasyonel DM: Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde diyabet teşhisi konulmasıdır.
4. Diğer spesifik DM tipleri:  $\beta$ -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları), insülinin etkisindeki genetik defektler, pankreasın ekzokrin doku hastalıkları, endokrinopatiler, immün aracılıklı nadir diyabet formları, diyabetle ilişkili genetik sendromlar vb.

### 2.1.4. Diyabetes Mellitus Tedavisi

“American Diabetes Association” tarafından 2019 yılında yayınlanan klavuza göre DM tedavisinde glisemik kontrol hedefleri (13);

- Açlık kapiller plazma glukoza - 80-130 mg/dl
- Tokluk kapiller plazma glukoza - <180 mg/dl
- HbA1c < %7

#### **2.1.4.1. Non-farmakolojik tedavi**

- **Yaşam tarzı değişikliği:** (diyetin dzenlenmesi, fiziksel aktivite, egzersiz)

#### **2.1.4.2. Farmakolojik tedavi**

- **Oral anti-diyabetik ilaçlar**
  - a) İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar (Biguanidler, Tiazolidindionlar)
  - b) İnsülin sekretogogları (Sülfonilüreler, Meglitinidler)
  - c) Alfa-glukozidaz inhibitörleri (Akarboz, Miglitol)
  - d) İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri) (Eksenatid, Liraglutid)
  - e) Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Alogliptin)
  - f) Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (Glukoretikler) (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin)
- **İnsülin tedavisi**
  - a) Prandiyal insülinler (Glulizin, Lispro, Aspart)
  - b) Bazal insülinler (Detemir, Glargine)
  - c) Miks insülinler (Prandiyal ve bazal insülin karışımları)

### **2.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları**

- **Akut Metabolik Komplikasyonlar**
  1. Diyabetik ketoasidoz
  2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom
  3. Laktik asidoz
  4. Hipoglisemi
- **Kronik Vasküler Komplikasyonlar**
  - A. Mikrovasküler komplikasyonlar
    1. Diyabetik retinopati
    2. Diyabetik nefropati
    3. Diyabetik nöropati
  - B. Makrovasküler komplikasyonlar
    1. Koroner arter hastalığı
    2. Serebrovasküler hastalık
    3. Periferik vasküler hastalık

Tip 2 DM hastalarında, diyabete bağlı komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. Asya, Afrika, Güney Amerika ve Avrupa'da 28 ülkenin değerlendirildiği bir çalışmada Tip 2 DM tanılı hastaların yarısında mikrovasküler komplikasyonların ve %27'sinde makrovasküler komplikasyonların görüldüğü belirlenmiştir (14).

### **2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ**

DR, dünyada özellikle 25-75 yaş arasında görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir (15). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur ve diyabet süresi arttıkça prevalansı artmaktadır. DR gelişen hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemlere kadar hiçbir semptomu yoktur. DR'ye bağlı görme kaybı makula ödeme,

maküler iskemiye, yeni damarlarından gelişen hemorajiye, traksiyonel retina dekolmanına, diyabetik optik nöropatiye veya neovasküler glokoma bağlı olarak gelişebilir. Tedavi ile hem semptomların azalması hem de hastalık progresyonunun yavaşlaması sağlanabilmektedir.

### **2.2.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi**

Tip 1 DM tanılı hastalarda, ilk 5 yıl DR gelişime riski oldukça düşük olmakla beraber, 5-10 yılda %27, 10 yıldan sonra %71-%91 oranında DR görülmektedir (16). Tip 2 DM tanılı hastalarda ise DR görülme sıklığı, diyabetin başlangıcından 11-13 yıl sonra %23, 16 yıldan sonra ise %60 olarak, proliferatif DR görülme sıklığı ise 11 yıldan sonra %3 olarak bildirilmiştir (17).

### **2.2.2. Diyabetik Retinopati Sınıflaması**

DR, dilate oftalmolojik muayene bulgularına ve retinada anormal olarak gelişen kan damarlarının varlığına göre iki gruba ayrılmaktadır (18).

I. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

II. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

#### **2.2.2.1. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)**

- **Hafif NPDR:** En az bir adet mikroanevrizma görülmektedir. Mikroanevrizma dışında başka bir DR bulgusu yoktur.

### 2.2.2.1.1. Orta Evre NPDR

- Retinal hemorajiler ve mikroanevrizmalar ve/veya
- Venöz boncuklanma, yumuşak eksuda, hafif intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) mevcuttur (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Mikroanevrizmalar ve retinal hemorajiler

*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic colour fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Ophthalmology 1991; 98:786.*

### 2.2.2.1.2. Ağır NPDR

- Dört kadranda retinal hemoraji ve/veya
- mikroanevrizma ve/veya
- En az 2 kadranda venöz boncuklanma ve/veya
- En az 1 kadranda İRMA bulunmasıdır (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2.** İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA)

*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic colour fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Ophthalmology 1991; 98:786.*



### **2.2.2.1.3. Çok Ağır NPDR**

Ağır NPDR özelliklerinden iki veya daha fazlasının olmasıdır.

### **2.2.2.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati**

#### **2.2.2.2.1. Erken PDR**

Retinal neovaskülarizasyonun bulunması fakat yüksek riskli PDR bulgularının olmamasıdır.

#### **2.2.2.2.2. Yüksek riskli PDR**

- Diskin en az 1/3'ünde neovaskülarizasyon olması ve/veya
- Disk ve vitreusta neovaskülarizasyon olması veya preretinal hemoraji olması ve/veya
- Retinada herhangi bir yerde diskin en az 1/2'sinden büyük neovaskülarizasyon olması ile birlikte preretinal hemorajinin veya vitreus hemorajisinin olmasıdır.

#### **2.2.2.2.3. Ağır PDR**

- Preretinal veya vitreus hemorajisine bağlı olarak posterior fundusun değerlendirilememesi ve/veya
- Makula santralinin dekole olmasıdır.

## **2.3. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ**

DMÖ, diyabetik kişilerde ortaya çıkan görme kaybının ana nedenlerindedir. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)'nin yayınladığı bir

raporda, tanıdan 25 yıl sonra değerlendirilen Tip 1 diyabetiklerde makula ödemi insidansı %29 olarak bildirmiştir (19). Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasına göre tip 1 diyabetiklerin %27'sinde, diyabetin başlangıcından sonraki 9 yıl içinde makula ödemi gelişmektedir (20). WESDR'nin başka bir raporuna göre Tip 2 diyabetiklerde makula ödeminin 10 yıllık insidansı insülin gereksinimi olan bireylerde %25.4, insülin gereksinimi olmayan bireylerde %13.9 olarak değerlendirilmiştir (2).

### 2.3.1. Diyabetik Makula Ödeminin Klinik Özellikleri

DMÖ, hem NPDR hem de PDR'nin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Gelişen ödem özellikle foveayı etkilediğinde, hasta metamorfopsi ve görme kaybı şikayetleri ile semptomatik hale gelmektedir. Klinik uygulamada ödemin şiddetini ve tedavi kriterlerini belirlemek amacıyla Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grubu klinik muayene bulgularına göre DMÖ değerlendirmesi yaparak "klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ)" ni tanımlamıştır (21).

ETDRS grubunun tanımına göre "KAMÖ";

- Makula merkezli 500 µm alan içinde herhangi bir retinal kalınlaşma veya
- Makula merkezli 500µm alan içinde sert eksuda ve komşuluğunda retinal kalınlaşma veya
- Makula merkezli bir disk çaplı alan içinde en az 1 disk çapı genişliğinde retinal kalınlaşma olarak belirtilmiştir.

### 2.3.2. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri

- **Stereoskopik fundus muayenesi:** Tanıda kullanılan ilk yöntem stereoskopik fundus muayenesidir. Biyomikroskop ile kontakt veya nonkontakt lensler kullanılarak retina kalınlaşmasının ve sert eksudaların tespiti ve takibi yapılabilmektedir.

- **Fundus floresein anjiografi (FFA):** Normal retinal damarlar floreseinin ekstrasvasküler alana geçisine izin vermez. Retinada floresein kaçaklarının görüldüğü alanlarda vasküler permeabilitenin artmış olduğu söylenebilir. FFA özellikle DMÖ'nün erken tespitinde, takibinde ve tedavi planlamasında sıkça kullanılmakta olan bir yöntemdir (22).
- **Optik Koherens Tomografi (OKT):** OKT, 840 nm'lik bir diod laser ışığı yardımı ile dokulardan yansıyan ışığın koherensini ölçerek, kesitsel görüntüler alabilen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. OKT maküladaki patolojik bir çok durumun değerlendirilebilmesinin yanı sıra, retina kalınlığının niceliksel olarak ölçülmesine de olanak sağlamaktadır. Kalitatif ve kantitatif bir yöntem olan OKT, DMÖ'de tanı, takip ve tedaviye cevabın belirlenmesinde günümüzde kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir (23). DR tanılı hastalarda intraretinal ve subretinal sıvının, sert eksudaların, hiperreflektif noklaların ve vitreoretinal arayüzey problemlerinin değerlendirilmesinde de sıkça kullanılmaktadır.

DMÖ'nün OKT özellikleri temel alınarak Otani ve ark. tarafından yapılan sınıflandırmaya göre 3 paternde görülmektedir. Tanımlanan paternler tek tek görülebileceği gibi birkaç patern bir arada da görülebilmektedir. Bu 3 paternin KAMÖ olan hastalarda görülme sıklığı da Otani ve ark. tarafından belirlenmiştir (24).

### **2.3.2.1. Sünger benzeri retina kalınlaşması**

Diffüz olarak retinanın kalınlaşmasıdır. Özellikle dış retina tabakalarında görülen sıvı birikimi ile karakterizedir. KAMÖ olan gözlerin %88'inde görülmektedir.

### **2.3.2.2. Kistoid ödem**

Özellikle dış pleksiform tabaka ve iç nükleer tabakada görülen, tek veya çok sayıda kistin bulunması ile karakterize retina kalınlaşmasıdır. KAMÖ olan gözlerin %47'sinde görülmektedir.

### 2.3.2.3. Seröz retina dekolmanı

Nörosensöriyel retina dekolmanıdır. Diyabetik kistoid makula ödemi olan gözlerin %31'inde seröz retina dekolmanı da görülmektedir. KAMÖ olan gözlerin %15'inde subfoveal sıvı olduğu belirlenmiştir.

### 2.3.3. Diyabetik Retinopati ve Klinik Anlamli Makula Ödeminin İnsidansı ve Progresyonuna Etki Eden Faktörler

DMÖ insidansı, DR'nin şiddeti, yüksek HbA1c düzeyi ve diyabetin süresi ile doğrudan ilişkilidir. DR'de progresyon ile birlikte makula ödemi insidansı artmaktadır (2). DMÖ gelişimine ve progresyonuna etkili faktörler, DMÖ'nün DR ile doğrudan ilişkisi nedeni ile ortak olarak değerlendirilmektedir.

#### 2.3.3.1. Genetik Faktörler

Diyabetik tek yumurta ikizlerinde, DR'nin ortaya çıkma yaşı ve progresyon özelliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir ancak DR ile güçlü ilişkisi olan spesifik bir gen tespit edilememiştir (25).

**Cinsiyet:** Tip 1 DM tanılı hastalarda, tanı sonrası 4., 10. ve 14. yıllarda değerlendirme yapıldığında DR insidansı ve progresyonu açısından cinsiyetler arası anlamlı fark görülmemiştir (16, 26, 27). Tip 1 DM tanılı erkeklerde, kadınlara göre proliferatif DR sıklığı daha yüksek bulunmuştur (27). Tip 2 DM tanılı hastalar prevalans, 10 yıllık insidans ve proliferatif DR progresyonu açısından değerlendirildiğinde her iki cinsiyet arası anlamlı fark saptanmamıştır (16, 28).

**Yaş:** 30 yaş altında tanı almış tip 1 diyabetiklerde yapılan bir çalışmada DMÖ prevalansı, 10-14 yaşlar arasında %0,15-19 yaşlar arasında %2,0, 20-29 yaşlar arasında %12,8 ve 30-44 yaşlar arasında %14,8 olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada Tip 2 diyabetiklerde 30-44, 45-59, 60-74 ve 75 üstü yaşlardaki gruplar değerlendirilmiş ve prevalans sırası ile %0, %1,7, %3,7 ve %6,5 olarak bulunmuştur.

Hep tip 1 hem de Tip 2 diyabetik hastalarda yaş arttıkça DR görülme sıklığı ile birlikte DMÖ görülme sıklığı artmaktadır (29).

**Diyabetin Süresi:** Diyabetik komplikasyonlar ve risk faktörleri değerlendirildiğinde, en tutarlı ilişki diyabet süresi ile DR ve DMÖ prevalansı ve şiddeti arasında bulunmuştur (27).

**Tanı Yaşı:** WESDR çalışmasında DR insidansı ve progresyonu ile hastanın tanı yaşı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (27, 28). Buna karşın, sadece Tip 2 DM tanılı ve diğer risk faktörleri benzer olan hastaları değerlendirilerek yapılmış başka bir çalışmada, ileri yaşta tanı almış hastaların, genç yaşta tanı almış hastalara göre DR ve DMÖ riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (30).

**Glisemik Kontrol:** Plazma glukoz düzeyinin yüksek olması, birçok metabolik yolu aktive veya inhibe ederek DR oluşumunu başlatan en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Tip 1 DM hastalarında, 4 yıllık takipte HbA1c düzeyi %12 üzerinde olanlarda, HbA1c düzeyi %12'nin altında olanlara göre 3,2 kat daha fazla DR görülmektedir (31).

#### ***The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)***

Tip 1 DM tanılı 1441 hasta 6.5 yıl takip edilmiştir. Yoğun kan glukoz düzeyi kontrolü ile konvansiyonel kan glukoz düzeyi kontrolü yapılan hastalar erken vasküler ve nörolojik komplikasyonların gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar başlangıçta DR olup olmamasına göre de iki gruba ayrılmıştır. Yoğun kan glukoz düzeyi kontrolü yapılan, DR'si olmayan hastalarda DR gelişim riskinin konvansiyonel gruba göre %76 azaldığı ve DR'si olan hastalarda ise progresyon riskinin %54 azaldığı gösterilmiştir. Diyabetin erken döneminde yoğun kan glukoz düzeyi kontrolü ile DR insidansı ve progresyonu anlamlı olarak azalırken, geç tedavi uygulananlarda aynı etki gözlenmemiştir (32).

#### ***United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS):***

Yeni tanı almış 3867 Tip 2 diyabet hastası 12 yıl takip edilmiştir. İnsülin veya sülfonilüre ile sıkı plazma glukoz düzeyi regülasyonu yapılan hastalar ile konvansiyonel

plazma glukoz düzeyi regülasyonu yapılan hastalar, diyabetin komplikasyonları açısından değerlendirilmiştir. Sıkı plazma glukoz düzeyi regülasyonu yapılan grupta DR'nin progresyon riskinin %21 azaldığı ve DR tedavisinde laser fotokoagulasyon uygulama ihtiyacının %29 azaldığı görülmüştür (33).

**Hipertansiyon:** Hipertansiyon'un DR progresyonu üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır ve etkisini oksidatif stres ve inflamasyonu arttırarak yapmaktadır (34). Tip 1 diyabet hastalarında tanı anında diyastolik kan basıncının yüksek olmasının kan şeker regülasyonundan bağımsız olarak DR progresyonuna olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir ve tanı anında normal diastolik kan basıncına sahip olan, 4 yıl sonra ilk değerlerine göre artış görülen hastalarda da DR progresyonunun kötüleştiği görülmüştür (26). Tip 2 DM tanılı, sistolik kan basıncı 125 mmHg üzerinde olan hastalarda, sistolik kan basıncı 125 mmHg altında olan hastalara göre 3 kat daha fazla DR görüldüğü tespit edilmiştir ve hipertansif hastalarda ortalama sistolik kan basıncının her 10 mmHg azaltılmasının diyabete bağlı herhangi bir komplikasyon oranını %12, DR gibi mikrovasküler komplikasyon oranını ise %13 azalttığı saptanmıştır (33).

**Proteinüri ve Diyabetik Nefropati:** Diyabetik nefropatinin prevalansı ile DR'nin ortaya çıkışı arasında yakın ilişki olduğu ve kronik böbrek yetmezliği nedeni ile diyaliz tedavisi alan veya böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalarda makula ödeminin daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir (27, 28). Bazı çalışmalarda ise böbrek transplantasyonu sonrasında DR bulgularında gerileme veya stabilizasyon olduğu belirlenmiştir (35, 36). Tip 1 diyabetlilerde, başlangıçta proteinürisi olanlarda dört yıl boyunca proliferatif retinopati gelişme riskinin, başlangıçta proteinürisi olmayanlara kıyasla 2.32 kat fazla olduğu saptanmıştır (37). DR varlığı, hem Tip 1, hem de Tip 2 DM hastalarında, diyabetik nefropati riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (38).

**Hiperlipidemi:** Makula ödemi, diyabetik hastalarda görme kaybının önemli bir nedenidir ve retinada lipoprotein birikimi olan sert eksudaların görülmesi, makula ödemi ile ilişkilidir. Artmış plazma lipidlerinin, retinada görülen sert eksudalar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). ETDRS sonuçlarına göre, başlangıçtaki yüksek serum lipid düzeyleri (trigliserid, düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein), makulada sert eksudaların görülme sıklığının artışı ve görme keskinliğinin azalması ile ilişkilidir (40).

**Sigara:** Sigara kullanımı, diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyon görölme sıklığını, diyabetik nefropati gelişim riskini artırmakta ve progresyonunu olumsuz etkilemektedir (41). Fakat sigara kullanımının DR üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir. On yıllık DR insidansı, DR'nin progresyonu veya makula ödemi gelişimi ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişkili bulunmamıştır. (42).

**Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** VKİ, insülin kullanmayan Tip 2 DM hastalarında, DR varlığı veya şiddeti ile ters ilişkilidir. Başlangıçta obez olan Tip 2 DM hastalarında (erkekler için VKİ > 31.0 kg/m<sup>2</sup> ve kadınlar için VKİ > 32,1 kg/m<sup>2</sup>), VKİ normal olanlara göre DR'nin progresyon riskinin %35 fazla olduğu ve proliferatif DR gelişme olasılığının %41 daha fazla olduğu görölmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (43).

## **2.4. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKULA ÖDEMİNİN PATOGENEZİ**

### **2.4.1. Diyabetik Retinopati ve Makula Ödemi Patogenezinde Anatomik Lezyonlar**

#### **2.4.1.1. Perisit Kaybı**

Perisitlerin kaybı, DR'nin en erken ve en spesifik bulgularından biridir. Perisitler, mikrovasküler otheregölasyonda önemli rol oynayan kontraktıl hücrelerdir. Perisitlerin kaybı, vasküler hücrelerin arasındaki temasın kaybına ve iç kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açmaktadır (44). Bu etkiler, klinik olarak görülebilen venöz dilatasyon ve venöz boncuklanma oluşumu ile sonuçlanır. Vasküler hücrelerin arasındaki temas kaybı da, klinik olarak görülebilen mikroanevrizmaların gelişmesiyle sonuçlanmaktadır (45).

#### **2.4.1.2. Kapiller Bazal Membranda Kalınlaşma**

Kapiller bazal membranda kalınlaşma, DR'de görölmektedir ve elektron mikroskobu ile saptanabilmektedir. Bazal membranda kalınlaşmaya yol açan biyokimyasal mekanizma halen bilinmemektedir ancak aldoz redüktaz ve sorbitol yolağının rolü olduğu gösterilmiştir (46, 47).

### **2.4.1.3. Mikroanevrizmalar**

DR'nin en erken klinik bulgusu mikroanevrizmadır ve ışık mikroskobu ile retina kılcal damarlarının üzüm benzeri veya iğsi şekilli dilatasyonları olarak görülmektedir (48). Perisit kaybı, kapiller duvarın zayıflamasına neden olarak, zayıf noktalardan mikroanevrizmaların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (49).

### **2.4.1.4. Kan-Retina Bariyerinde Bozulma**

Vasküler endotelyal hücreler arası sıkı bağlantıların (zonula occludens) hasarlanması, kan-retina bariyerinde bozulmaya ve vasküler geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Bu durum diyabetik hastalarda görme kaybının önde gelen nedeni olan makula ödemi gelişimine yol açmaktadır (50). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), iç kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açan önemli mediyatörlerdendir. Sıçanlarda intravitreal VEGF enjeksiyonu ile, serbest radikal olan NO üretiminde artış ve vasküler endotelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda bozulma olduğu gösterilmiştir (51). Retina vasküler geçirgenliğini etkileyen bir diğer önemli mekanizma kallikrein-kinin sistemini içermektedir. Kemirgenlerde, plazma kallikreininin vitreusta aktive olması sonucunda retinal vasküler permeabilitenin arttığı saptanmıştır ve benzer şekilde kallikrein-kinin sisteminin inhibisyonu ile retinal vasküler sızıntıda azalma olduğu görülmüştür (52).

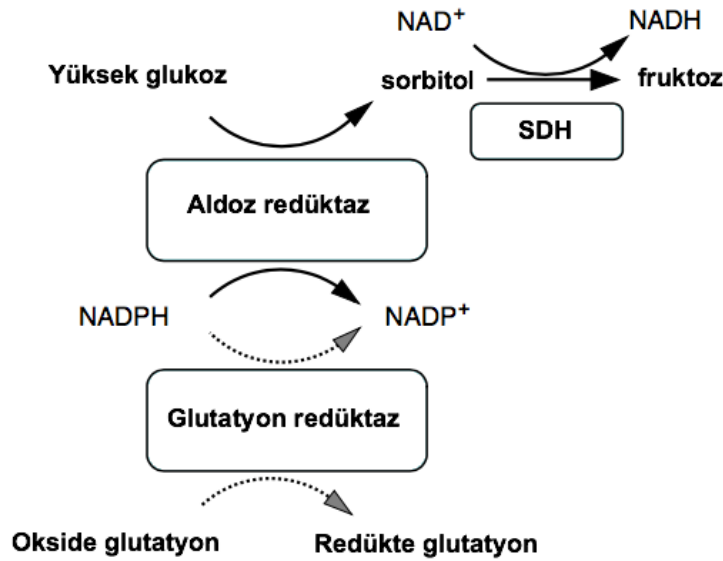
### **2.4.2. Diyabetik Retinopati Ve Makula Ödemi Patogenezinde Biyokimyasal Mekanizmalar**

Kronik hipergliseminin DR dahil olmak üzere diyabetin tüm mikrovasküler komplikasyonlarına yol açan başlıca etiyolojik faktör olduğu bilinmektedir fakat etki ettiği biyokimyasal mekanizmalar halen araştırılmaktadır. Diyabetik sıçanların retinalarında, inflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin artışı ile birlikte lökosit aktivasyonunun arttığı gözlenmiştir. Retinadaki kapiller duvarlara lökosit adezyonunun artması ile birlikte kapiller staz gelişmekte ve sonuç olarak hipoksik ortam oluşmaktadır (53).



### 2.4.2.1. Aldoz Redüktaz

Hücre içi glikoz seviyesinde yükselme, aldoz redüktaz yolunda aktivasyona neden olur (Şekil 2.3). Aldoz redüktaz enzimi glukoz gibi aldoz şekerlerini, sorbitol gibi şeker alkollerine indirger ve kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH) indirgenmiş formunu kullanır. Glikoz sorbitol'e indirgendikten sonra sorbitol dehidrojenaz (SDH) ile fruktoza dönüştürülür. SDH reaksiyonu yavaştır ve hücre içinde biriken sorbitol plazma membranından hücre dışı alana kolayca geçemez. Normoglisemik ortamda, glukoz aldoz redüktaz enzimi için zayıf bir substrattır ve aldoz redüktaz yolu inaktiftir. Hiperglisemik ortamda ise glukoz metabolizmasının diğer enzimatik yollarının doyması ile birlikte aldoz redüktaz yolu aktive olmaya başlamaktadır. Lens epitel hücreleri yüksek düzeyde aldoz redüktaz eksprese etmektedir ve hiperglisemik ortamda sorbitol birikiminin, diyabetik hastalarda katarakt gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (54). Hiperglisemik ortamda aldoz redüktaz aktivitesindeki artış ile hücre içi NADPH azalır. NADPH, NO sentezinde kullanılmaktadır. NADPH'ın azalması ile hücre içi redoks dengesi değişir ve endotel hücrelerinden güçlü bir vazodilatatör olan NO üretimi azalır. NO'in azalması sonucunda kan akımında azalma meydana gelir. İskemik ve hipoksik ortam oluşur. Benzer şekilde, SDH aktivitesindeki artışa bağlı olarak NADH/NAD<sup>+</sup> oranı artmaktadır. Bu durum oksidatif stres artışına ve hücrel hasara yol açmaktadır (55).



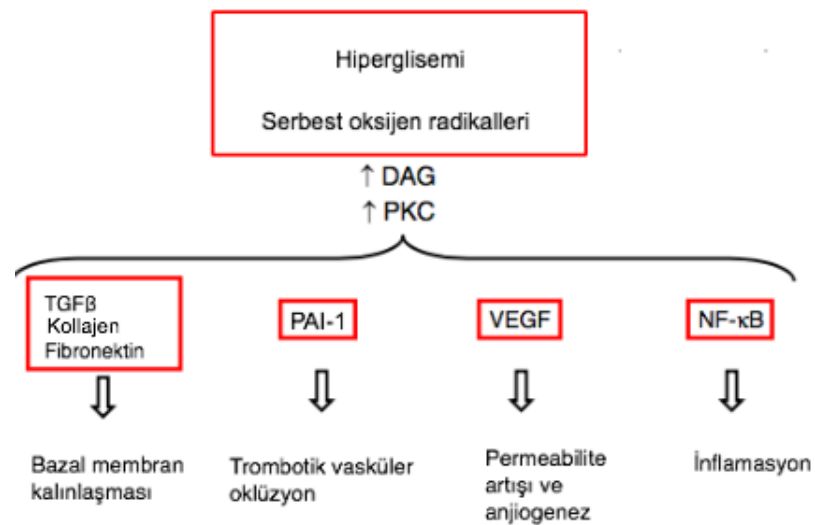
Şekil 2.3. Yüksek glukoz ve aldoz redüktaz ilişkili reaksiyonlar

Madonna ve ark'dan uyarlanmıştır (56).

### 2.4.2.2. Protein Kinaz C (PKC) Yolu

PKC, aldoz redüktaz yolundan bağımsız olarak diyabet komplikasyonlarının bir çoğunun gelişiminde rol oynayan bir enzimdir. Fosfolipaz C'nin aktivasyonu sonucunda hücre içi  $Ca^{+2}$  ve diaçilgliserol (DAG) 'da bir artış olur ve bu da PKC'nin aktivasyonu ile sonuçlanır. Hiperglisemik ortamda PKC patolojik olarak aktive olur (Şekil 2.4). Yüksek glukoz seviyelerinde glikolitik yol aktive olur ve hücre içi gliseraldehit-3 fosfat seviyesi artar. Gliseraldehit-3-fosfat, gliserol-3-fosfat yolu ile DAG'ın de novo sentezini arttırabilir (57). Artan DAG, PKC'yi aktive eder. PKC'nin aktivasyonu ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve serbest oksijen radikallerinin etkisi ile de oluşabilir (58).

Vasküler hasara neden olan PKC aktivasyonunun patolojik etkileri, vasküler geçirgenliğin artması, NO regülasyonunun bozulması, damar duvarlarına lökosit adezyonunun artması ve kan akımında değişikliklere neden olması olarak sıralanabilir (59, 60). PKC'nin aşırı aktivasyonu, retinal damarlarda değişikliklere neden olan VEGF'in aşırı üretimine de yol açabilir bununla birlikte MAP kinaz (mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz) veya NF- $\kappa$ B (nükleer faktör - kappa B) gibi farklı sinyal yollarını da etkileyebilir (61). PKC; TGF $\beta$  (tümör büyüme faktörü – beta), PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1), VEGF gibi bir çok proinflamatuvar mediatör ve büyüme faktörünün ekspresyonuna ve kollajen, fibronektin gibi proteinlerin üretimine neden olmaktadır (62, 63).



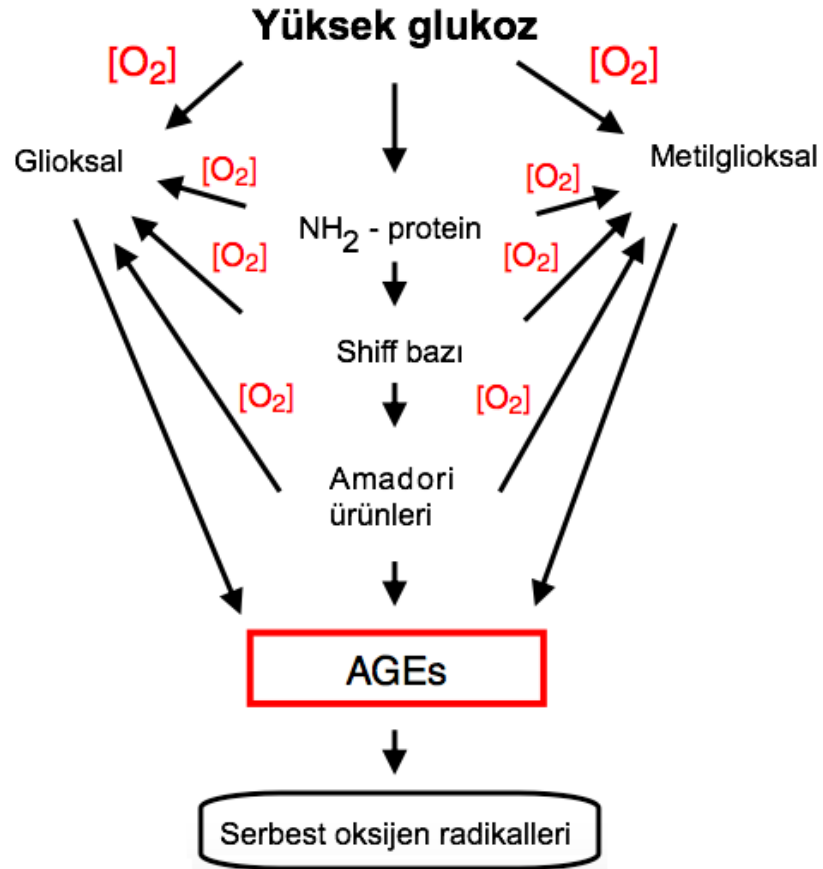
Şekil 2.4. PKC yolu ve etkileri

Madonna ve ark'dan uyarlanmıştır (56).

### 2.4.2.3. İleri Glikasyon Son Ürünleri

AGEs, hiperglisemik ortamda glukozun; proteinlere, lipidlere ve nükleik asitlere enzimlerin yarılımı olmadan geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile oluşan kararsız moleküllerdir. Glikasyona uğramış bu moleküller oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olmaktadır (Şekil 2.5). AGE'ler, kollajen gibi ekstraselüler proteinler ve intraselüler proteinler dahil olmak üzere çeşitli proteinlerin fonksiyonlarını bozarak hücre hasarına neden olmaktadır (64).

AGE'ler kendilerine özel reseptörlerine bağlanarak da serbest radikallerin artışına neden olur ve oksidatif stresi artırır. Bunun yanı sıra serbest radikal artışı da hücre içi AGE oluşumunu arttırmaktadır. AGE'lerin, retina pigment epitel hücrelerinin apoptozunu aktive ettiği ve mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (65).



Şekil 2.5. AGEs ve serbest oksijen radikallerinin oluşumu

Madonna ve ark'dan uyarlanmıştır (56).

#### 2.4.2.4. Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Stres

Hiperglisemik ortamda artan serbest oksijen radikalleri; lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere genetik mutasyonlara yol açmaktadır. Organizma serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisi ile başa çıkabilmek için bu radikalleri ortadan kaldıran bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan defans sistemlerine sahiptir. Serbest oksijen radikallerinin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur ve bu durum “oksidatif stres” olarak adlandırılır. Diyabet, artmış bir oksidatif stres durumudur.

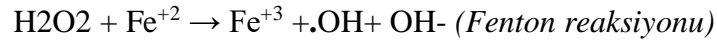
Serbest oksijen radikalleri, dış orbitalarında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküller yapılarıdır. Oksijenden tek elektron indirgenmesi sonucunda oluşmaktadırlar (66).

##### 2.4.2.4.1. Diyabetik hastalardaki oksidatif streste rol oynayan önemli serbest oksijen radikalleri

- ***O<sub>2</sub>- (Süperoksit):*** Oksijen molekülünün başka bir molekülden 1 elektron almış halidir. Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte, kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Süperoksit, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi yardımı ile hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve oksijene dönüştürülür. Süperoksit arttığında bu dönüşüm hızlanır ve ortamda hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve oksijen artar. Asıl etkisini hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olması ile gösterir (67). Süperoksit, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis ve inflamasyon gibi bazı durumlarda yararlı olabilen etkilere sahiptir. Azalmış süperoksit düzeyleri, bakteriyal enfeksiyonlara yatkınlığa yol açabilmektedir. Hücrel metabolizmanın yüksek glukoz seviyesi nedeni ile bozulduğu durumlarda süperoksit üretimi kontrolsüz olarak artmaktadır.
- ***H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Hidrojen peroksit):*** Oksijen (O<sub>2</sub>) molekülü başka bir molekülden iki elektron almışsa peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen (H)

molekölü ile birleşirse H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, süperoksidin SOD enzimi ile reaksiyonu sonucu veya spontan olarak üretilebilmektedir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretildiği bölgede kalan süperoksidin tersine membranları kolaylıkla geçebilmektedir. Bu özelliği ile süperoksidin ulaşamadığı membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşabilmektedir. Süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif radikal olan hidroksil (OH<sup>-</sup>) radikalini oluşturabilmektedir. Hidrojen peroksit serbest Fe<sup>+2</sup> iyonları ile de reaksiyona girerek hidroksil radikali üretimine neden olabilmektedir.

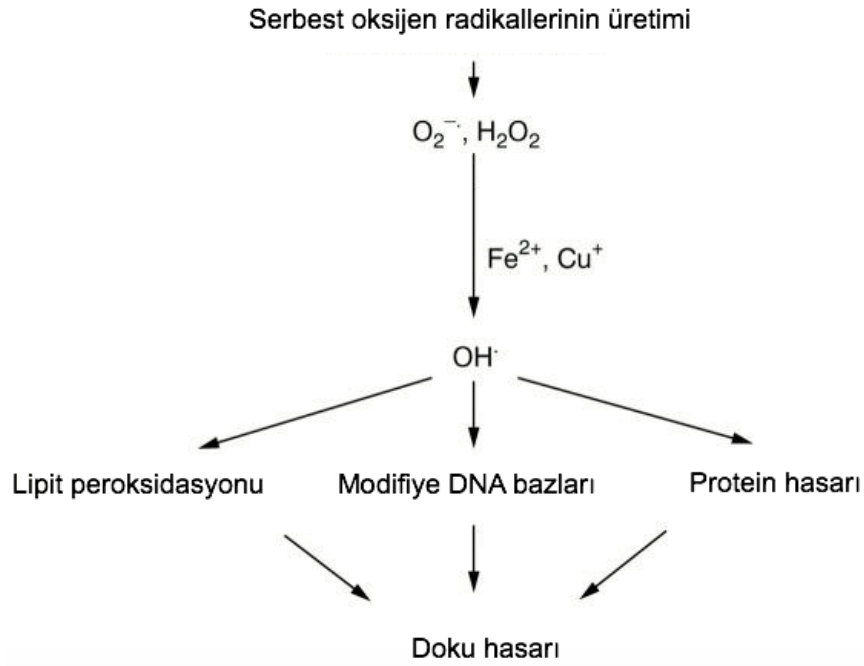
- **OH<sup>-</sup> (Hidroksil):** Hidroksil, bilinen en reaktif radikaldir. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler, lipoproteinler ve şekerler gibi birçok madde ile reaksiyona girebilir. Hidroksil özellikle lipoproteinlere etki eder ve hücre membranlarına zarar verir. Sitotoksik ve mutajenik olan malondialdehit (MDA)'in oluşumu ile sonuçlanan biyokimyasal reaksiyonları başlatabilmektedir. Oluşan MDA, DNA yapısındaki bazlarla reaksiyona girerek mutasyona neden olur. MDA gen transkripsiyonunu değiştirerek hücre içi normal süreçleri bozabilir (68). Fe<sup>+2</sup> iyonları, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i indirgeyerek OH<sup>-</sup> oluşturabilmektedir. Bu reaksiyon "Fenton reaksiyonu" olarak bilinmektedir (69).



- **NO (Nitrik oksit):** NO, L-arjinin'in nitrik oksid sentaz (NOS) enzimi ile reaksiyona girmesi sonucunda oluşur. Vasküler tonusun regülasyonunda NO, guanilat siklazı aktive ederek önemli rol oynar. NO lipit peroksidasyonunu azaltarak bir antioksidan gibi davranabilmektedir. Ancak diyabetik hastalarda olduğu gibi glukoz seviyesinin yüksek olduğu durumlarda süperoksit düzeyi kontrolsüz olarak artmaktadır. NO, artan süperoksit ile reaksiyona girerek bir pro-oksidan olan peroksinitrit oluşumuna neden olarak hücre hasarına yol açar (67, 70).

### 2.4.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücrelere ve Dokulara Olumsuz Etkileri

Serbest oksijen radikalleri lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA, RNA gibi moleküller ile reaksiyona girerek, hücre ve doku hasarına neden olmaktadır (Şekil 2.6). Hücre membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri, serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek peroksidasyona uğramaktadırlar. Gelişen lipid peroksidasyonu hücre membranının hem akışkanlığını hem de geçirgenliğini bozarak hücre ve hücre içi organellerin membranlarında geri dönüşümsüz olarak hasara neden olmaktadır, bu durum hücre içi iyon dengesizliği ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, serbest oksijen radikalleri proteinleri, DNA ve RNA gibi molekülleri modifiye ederek birçok patolojik sürece ve sinyal iletiminde bozulmaya neden olabilmektedir (71).



Şekil 2.6. Serbest oksijen radikallerinin etkileri

### 2.4.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Retina Üzerine Etkileri

Retina özellikle yüksek oksijen tüketimi ve yüksek oranda çoklu doymamış yağ asitleri içermesi nedeni ile oksidatif strese karşı oldukça hassastır. Retina pigment epitelinde yüksek ışık maruziyeti ve fagositoz retinanın oksidatif yüküne katkıda

bulunmaktadır. Fotoreseptörlerin devir hızı yüksektir, dış segment disklerinin yaklaşık % 10'u her gün yenilenmektedir. Fotoreseptör dış segment disk membranları, özellikle zengin çoklu doymamış yağ asitleri içeriği nedeni ile serbest oksijen radikalleri tarafından peroksidasyona uğramaktadır ve yapıları bozulmaktadır. Bu etkilenme yüksek düzeyde metabolik aktivitenin olduğu merkezi retinada, özellikle makulada ve ışık maruziyetinin arttığı durumlarda daha fazladır (72).

Maküler pigmentler olan lutein ve zeaksantin, retinayı serbest oksijen radikallerine karşı korumaktadır. Lutein ve zeaksantin, reaktif olan singlet oksijen molekülünü etkisiz hale getirir ve fotoreseptörlere etkili olan, yüksek oranda hasara neden olabilen mavi ışığı, optik bir filtre gibi davranarak engelleyebilir (73).

## **2.5. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİ**

### **2.5.1. Sistemik Tedavi**

DMÖ olan hastalar plazma glukozu ve HbA1c düzeyleri, kan basıncı ve proteinüri varlığı açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Yüksek HbA1c düzeyinin tedavi ile hızlı düşürülmesinin, prognozu kötüleştirdiği belirlenmiştir (74). Bu durum da göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşım ile hastanın kontrollü bir şekilde metabolik kontrolü sağlanmalıdır.

### **2.5.2. Lokal Tedavi**

Foveal merkezi içeren DMÖ'de VEGF izoformlarının aktivitesini inhibe eden intravitreal ilaç enjeksiyonları, son dönemde fokal/grid laser fotokoagülasyonunun yerini almıştır. Yapılan çalışmalarda intravitreal bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonu, fokal / grid laser fotokoagülasyonu ile kıyaslandığında tedaviye bağlı komplikasyonların daha az olduğu ve daha iyi görme keskinliği kazanımı olduğu gösterilmiştir (75, 76). Kortikosteroidlerin intravitreal enjeksiyonunun, DMÖ tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir ancak katarakt ve glokom gibi yan etkileri bulunmaktadır (77, 78).

### 2.5.2.1. Fokal/Grid Laser Fotokoagülasyon

Fokal/grid laser fotokoagülasyon, ETDRS grubu tarafından DMÖ tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış olan ilk tedavi modalitesidir (79). Fokal/Grid laser tedavisi özellikle ekstrafoveal KAMÖ tedavisinde, oküler ve perioküler enfeksiyon gibi intravitreal enjeksiyon için kontrendikasyonun bulunduğu durumlarda kullanılmaktadır. Günümüzde DMÖ tedavisinde tek başına fokal/grid laser fotokoagülasyon tedavisinin, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonuna göre daha kazançlı bir tedavi olduğunu destekleyen bir çalışma yoktur (80).

### 2.5.2.2. VEGF İnhibitörleri

VEGF retinada vasküler geçirgenliği arttırmaktadır. Retina ve vitreusta bulunan bazı VEGF izoformlarının konsantrasyonları DR'de yükselmektedir (81). Oftalmolojide intravitreal olarak kullanılmak üzere ranibizumab, aflibercept gibi VEGF antagonistleri geliştirilmiştir. İntravitreal anti-VEGF ajanların tromboemboli, hipertansiyon, hemoraji gibi yan etkileri bulunmaktadır ve kardiyak hastalığı olan bireylerde kullanımına dikkat edilmelidir (80). Bevacizumab, VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili olan insan monoklonal antikorudur ve Faz III çalışması olmamasına rağmen "off label" olarak DMÖ tedavisinde intravitreal enjeksiyon olarak kullanılmaktadır. Diğer anti-VEGF ajanlara göre maliyetinin düşük olması büyük avantaj sağlamaktadır. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile laser tedavisini kıyaslayan bir çalışmada 2 yıllık görme kazanımı açısından değerlendirildiğinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun daha iyi sonuçları olduğu gösterilmiştir (82). Ranibizumab intravitreal kullanım amacıyla üretilmiş rekombinant bir insan IgG1 monoklonal antikorudur. VEGF-A'ya bağlanır ve VEGF-A'yı inhibe eder. DMÖ tedavisinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada monoterapi intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan gözlerde görme keskinliği artışı ve SFK'da azalma olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada intravitreal ranibizumab tedavisinin fokal/grid laser uygulaması ile kombinasyonunun enjeksiyon sıklığını azaltılabileceği belirlenmiştir (83). Bir başka çalışmada monoterapi intravitreal ranibizumab enjeksiyonu, monoterapi fokal/grid laser uygulaması ve bu iki tedavinin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Toplam 345 hastanın 12 aylık sonuçları



değerlendirilmiş ve görme keskinliği açısından en iyi sonuç monoterapi intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta gözlenmiştir (76). Aflibercept VEGF-A ve B'nin tüm izoformlarına bağlanan ve inhibe eden bir rekombinant füzyon proteindir. Randomize klinik bir çalışmada DMÖ tedavisinde 4 haftada bir veya 8 haftada bir yapılan intravitreal aflibercept enjeksiyonunun 24. haftadan sonra görme keskinliği açısından fokal/grid laser tedavisine üstün olduğu saptanmıştır (84). Aynı çalışmada SFK'nın aflibercept tedavisi uygulananlarda, laser uygulananlara göre daha fazla azaldığı göstermiştir. Dört haftada bir tedavi alan grup ile 8 haftada bir tedavi alan grup karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir (85).

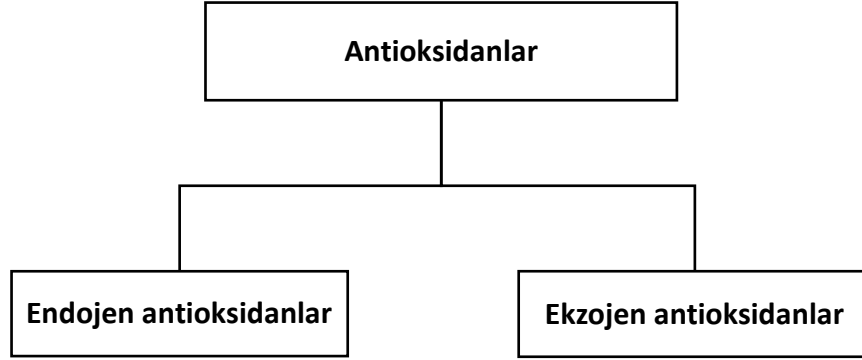
### 2.5.2.3. Kortikosteroidler

Triamsinolon asetonid, DMÖ tedavisinde intravitreal olarak kullanılan ilk ilaçtır. Monoterapi triamsinolon enjeksiyonu ve monoterapi laser fotokoagülasyon tedavisini değerlendiren bir çalışmada, iki yıllık takip sonrasında monoterapi triamsinolon enjeksiyonunun, fokal/grid laser fotokoagülasyon tedavisine herhangi bir üstünlüğü olmadığı, göz içi basıncı artışı ve katarakt gelişimine bağlı olarak laser fotokoagülasyon grubunda görme düzeyinin daha iyi olduğu saptanmıştır (86). İntravitreal deksametazon implant 0,7mg deksametazonun vitreus içerisine yavaş salınımını sağlar. Etki süresi yaklaşık 6 aydır. DMÖ tedavisinde, deksametazon implant tedavisi ile sham enjeksiyon tedavisinin kıyaslandığı bir çalışmada 3 yıllık takipler sonucunda deksametazon implant tedavisi uygulanmış olan grupta görme kazancının daha iyi olduğu saptanmıştır (87). İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve intravitreal deksametazon implant tedavisinin kıyaslandığı bir çalışmada ise 2 yıllık takip sonucunda görme keskinliğinde artış ve SFK'da azalma açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (88). DMÖ tedavisinde intravitreal fluosinolon asetonid implantlar da kullanılmaktadır. İntravitreal fluosinolon asetonid implantın, sham kontroller ile kıyaslandığı 2 yıllık bir çalışmanın sonucuna göre fluosinolon asetonid implant uygulanan hastalarda görme kazanımının daha iyi olduğu saptanmıştır (78). Aynı çalışmada intravitreal fluosinolon asetonid uygulanan grupta kontrollere göre glokom ve katarakt riskinin artmış olduğu belirtilmiştir (78).

## 2.6. ANTIOKSİDANLAR VE OKSİDATİF STRES

### 2.6.1. Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyerek veya mevcut serbest oksijen radikallerini süpürerek hücre ve doku hasarını engelleyen moleküllerdir. Serbest radikallerle hızlı bir şekilde reaksiyona girerler ve oksidasyonun ilerlemesini önlerler. Antioksidanlar, serbest radikallerin toksik etkilerine karşı hücreleri korumaktadır (69). Antioksidanlar endojen ve ekzojen olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Antioksidanların sınıflaması

#### 2.6.1.1. Endojen antioksidanlar

##### 1. Enzimatik antioksidanlar

- Süperoksit dismutaz (SOD): SOD,  $O_2^-$  radikalinin, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü katalizlemektedir. Oluşan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), katalaz veya glutatyon peroksidaz yardımı ile ortamdan uzaklaştırılır
- Katalaz: Katalaz, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'in,  $H_2O$  ve oksijen ( $O_2$ )'ye dönüşümünü katalize eden enzimatik antioksidandır.
- Glutatyon peroksidaz: Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'in indirgenmesinde rol oynamaktadır.

- Glutasyon redüktaz: Glutasyon redüktaz, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)’in indirgenmesi ile oluşan okside glutasyonun, indirgenmiş glutatyona dönüşümünü sağlamaktadır.

**2. Nonenzimatik antioksidanlar:** Organizmada koenzim Q10, melatonin, albumin, ürik asit, bilirubin, albümin, myoglobin, seruloplazmin, transferrin gibi birçok nonenzimatik endojen antioksidan mevcuttur.

### **2.6.1.2. Ekzojen antioksidanlar**

1. Vitamin ekzojen antioksidanlar: Beta-karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C),  $\alpha$ -tokoferol (Vitamin E) ve folik asit (Vitamin B9) ekzojen kaynaklı antioksidanlardır.
2. İlaç olarak kullanılan ekzojen antioksidanlar: Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler), kalsiyum kanal blokerleri, rekombinant SOD, trolox-C (vitamin E analogu), nötrofil adezyon inhibitörleri, barbitüratlar, demir şelatörleri ilaç olarak kullanılan başlıca ekzojen antioksidanlardır.

### **1.6.2. Oksidatif Stres**

Organizmada serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile bu radikallerin ortadan kaldırılması denge içerisinde. Bu durum oksidatif denge olarak tanımlanmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin oluşum hızında artma veya ortadan kaldırılma hızında azalma, oksidatif dengenin bozulmasına sebep olur. Oksidatif dengenin bozulması durumu ise “oksidatif stres” olarak tanımlanmaktadır (89).

### **1.6.3. Oksidatif Stres Belirteçleri**

Oksidatif stres belirteçleri, serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek yapısı değişen moleküller ve artmış oksidatif stres sonucunda miktarı değişen

antioksidan moleküller olarak iki grupta değerlendirilebilir. Bu belirteçler serumda, plazmada, idrarda, ekzokrin salgı bezlerinden üretilen gözyaşı, tükürük gibi salgılarda çeşitli kimyasal yöntemler kullanılarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için genellikle sıvı veya gaz kromatografisi - kütle spektrometresi, enzim bağlı immüno assay (ELISA) ve immünokimyasal teknikler kullanılmaktadır (90).

DM'de sıklıkla kullanılan oksidatif stres belirteçleri (91);

**Reaktif oksijen ve nitrojen türleri:** Hidrojen peroksit, NO, peroksitler, hipokloröz, peroksinitrit, singlet oksijen

**Lipit peroksidasyon ürünleri:** MDA, hidroperoksitler, konjuge dienler, izoprostanlar, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS)

**DNA oksidasyon ürünleri:** Modifiye bazlar, 8-oxo-2'deoksiguanozin

**Primer protein oksidasyon ürünleri:** Dihidroksifenilalanin, o-tirozin, 3-klorotirozin, 3-nitrotirozin, disülfidler, metiyonin sülfoksit, Valin, Lösin

**Sekonder protein oksidasyon ürünleri:** AGEs, pentosidine, piroller, iskemi modifiye albumin (İMA)

**Enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar:** Bakır, çinko, SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz, protein tiyol disülfid oksidoredüktaz, vitamin E, vitamin C

### **2.6.3.1. Total oksidatif kapasite (TOK)**

Serumda veya diğer vücut sıvılarında farklı oksidan moleküllerin düzeyleri ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Fakat oksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik değildir. Ayrı ayrı ölçüm yapmak yerine total ölçüm yapmanın daha pratik ve yararlı olabileceği düşünülmüştür (92). TOK ölçümü için birçok metod geliştirilmiştir. İn vitro TOK ölçümü için kolorimetrik, spektrofotometrik, florometrik metodlar yaygın olarak kullanılmaktadır (92).

### **2.6.3.2. Total antioksidan kapasite**

Farklı antioksidan moleküllerin düzeyleri serum veya diğer vücut sıvılarında ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Fakat antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik değildir ve ayrı ayrı ölçüm yapıldığında antioksidan moleküllerin aditif etkisi de değerlendirilememektedir (93). Total antioksidan kapasite (TAK) ölçümü için birçok metod geliştirilmiştir. İn vitro TAK ölçümü için kolorimetrik, spektrofotometrik, florometrik metodlar yaygın olarak kullanılmaktadır (94).

### **2.6.3.3. Oksidatif stres indeksi**

Oksidatif stres indeksi (OSİ), TOK seviyesinin TAK seviyesine oranı olarak tanımlanmıştır ve oksidatif stres derecesinin bir göstergesidir. Genellikle karşılaştırmalar için kullanılmaktadır. OSİ düzeyi için standart bir değer yoktur.

## **2.7. ANTIOKSİDAN BESİNLER VE ETKİLERİ**

### **2.7.1. Antioksidan Besinler ve Diyabetes Mellitus**

Diyabetik hastalar için diyet önerileri öncelikli olarak normal kan şekerinin korunmasına yöneliktir. Genellikle karbonhidratların, doymuş yağların, tuz alımının azaltılması ve düşük glisemik indeksli, lifli besinlerin alımının artırılması önerilmektedir. Diyet ile antioksidan alımı ve glukoz metabolizması arasındaki ilişki hala tartışmalı olmak ile birlikte serbest oksijen radikallerinin glukoz metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir (95). Bu nedenle, antioksidanlar açısından zengin besinler ile beslenerek diyetin toplam antioksidan kapasitesinin artırılması özellikle diyabetik komplikasyon riski taşıyan bireylere önerilmektedir.

### **2.7.2. Antioksidan Besinler ve Retina**

Besinlerde doğal olarak bulunan bazı bileşikler retina hastalıklarına karşı koruyucu olabilmektedir. Pek çok sebzenin bileşiminde bulunan bir izotiyosiyanat

olan sülforafan'ın nöroprotektif etkileri olduğu bilinmektedir. Sülforafanın tiyoredoksin indüksiyonuna neden olarak fotoreseptör hücrelerinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynaklı hasarı önlediği belirlenmiştir (96). Bir baharat olan zerdeçalın NF-κB yolunu inhibe ettiği ve inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (97). Zerdeçalın ayrıca antioksidan enzimlerin ekspresyonunu da arttırdığı belirtilmiştir (98) ve diyet ile zerdeçal supplementasyonunun ratlarda ışık kaynaklı retinal hasarı önlediği saptanmıştır (99). Diyabetik ratlarda zerdeçal supplementasyon tedavisinin retinada müller hücre kaybına karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir (100). Bitki kaynaklı polifenol ailesinin bir başka üyesinin, kırmızı şarapta bir bileşik olan resveratrol'ün, oksidatif hasarı ve RPE (retina pigment epiteli) proliferasyonunu in vitro olarak azalttığı gösterilmiştir (101).

### **2.7.3. Diyetin Toplam Antioksidan Kapasitesi**

Diyetin antioksidan kapasitesine katkısı bilinen başlıca besinler meyve ve sebzeler, kahve ve çaydır (8). Son dönemde, besinlerin antioksidan kapasitesinin dikkate alınması ile diyetle bulunan antioksidanların sağlığa etkilerini ortaya koymak için “diyetin toplam antioksidan kapasitesi” bir belirteç olarak geliştirilmiştir. “Diyetin toplam antioksidan kapasitesi” kavramı ile, diyetle alınan tüm antioksidanların kapasitelerini kapsayacak şekilde tek bir tahmini değer belirlenmesi amaçlanmıştır (102).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın oftalmolojik muayene ve tanı kısmı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, serum total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidatif kapasite (TOK) ölçümleri Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde, diyetin toplam antioksidan kapasitesinin değerlendirilmesi ise Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde yapıldı. Çalışma projesi için, 25 Ekim 2018 tarihinde GO 18/921 sayılı rapor ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya HÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde takipli, DMÖ tanılı 60 birey ve DM tanısı olan, diyabetin göz tutulumu için rutin kontrol amacıyla HÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, DMÖ öyküsü olmayan ve muayenesinde DMÖ saptanmamış 33 birey alındı. DMÖ tanılı 60 birey SFK ölçümlerine göre "Grup 1" ve "Grup 2" olarak aşağıda tanımlanan kriterlere göre çalışmaya dahil edildi. "Grup 3" olarak değerlendirilen kontrol grubu ile birlikte toplam üç grup analiz edildi.

#### **Grup 1'in çalışmaya dahil edilme kriterleri;**

1. 35-85 yaş arasında olmak
2. Son 6 ayda sigara kullanımının olmaması
3. Vitamin ve/veya mineral takviyesi almıyor olmak
4. Tip 2 DM tanısının olması ve en az bir anti-diyabetik ajan kullanıyor olmak
5. Tip 2 DM ile birlikte hipertansiyon dışında başka bir ek hastalığın olmaması ve hipertansiyonu olan hastalar için hipertansiyonun regüle olması (sistolik kan basıncının <140 mmHg ve diyastolik kan basıncının <85 mmHg olması)
6. HÜTF Göz Hastalıkları Retina Birimi'nde DMÖ tanısı almış olmak
7. Çalışma günü çekilen OKT tetkikine göre en az bir göz için SFK değerinin  $\geq 300 \mu\text{m}$  olması
8. Retinayı etkileyebilecek DR ve/veya DMÖ dışında herhangi bir hastalığın olmaması

9. Optik koherens tomografi (OKT) çekilmesini engelleyen kornea, lens veya vitreusda opasifikasyon olması olarak belirlendi.

**Grup 2'nin çalışmaya dahil edilme kriterleri;**

1. 35-85 yaş arasında olmak
2. Son 6 ayda sigara kullanımının olmaması
3. Vitamin ve/veya mineral takviyesi almıyor olmak
4. Tip 2 DM tanısının olması ve en az bir anti-diyabetik ajan kullanıyor olmak
5. Tip 2 DM ile birlikte hipertansiyon dışında başka bir ek hastalığın olmaması ve hipertansiyonu olan hastalar için hipertansiyonun regüle olması (sistolik kan basıncının <140 mmHg ve diyastolik kan basıncının <85 mmHg olması)
6. HÜTF Göz Hastalıkları Retina Birimi'nde DMÖ tanısı almış olmak
7. Son 6 ayda her iki göz için intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu veya intravitreal deksametazon implantasyonunun yapılmamış olması
8. Çalışma günü çekilen OKT tetkikine göre her iki göz için SFK değerinin < 300 µm olması
9. Retinayı etkileyebilecek DR ve/veya DMÖ dışında herhangi bir hastalığın olmaması
10. OKT çekilmesini engelleyen kornea, lens veya vitreusda opasifikasyon olması olarak belirlendi.

**Grup 3'ün çalışmaya dahil edilme kriterleri;**

1. 35-85 yaş arasında olmak
2. Son 6 ayda sigara kullanımının olmaması
3. Vitamin ve/veya mineral takviyesi almıyor olmak
4. Tip 2 DM tanısının olması ve en az bir anti-diyabetik ajan kullanıyor olmak



5. Tip 2 DM ile birlikte hipertansiyon dışında başka bir ek hastalığın olmaması ve hipertansiyonu olan hastalar için hipertansiyonun regüle olması (sistolik kan basıncının <140 mmHg ve diyastolik kan basıncının <85 mmHg olması)
6. DMÖ ve/veya DR öyküsünün olmaması ve bireyin çalışmaya dahil edildiği gün yapılan muayenesinde DMÖ ve/veya DR bulgusunun olmaması
7. Retinayı etkileyebilecek herhangi bir hastalığın olmaması
8. OKT çekilmesini engelleyen kornea, lens veya vitreusta opasifikasyon olması olarak belirlendi.

**Çalışmadan dışlama kriterleri;** 35 yaşından küçük, 85 yaşından büyük olmak, Tip 2 DM tanısının olmaması, Tip 2 DM tanısı olup herhangi bir anti-diyabetik ajan kullanmadan sadece diyet ile kan şekeri regülasyonu yapıyor olması, Grup 1 ve Grup 2 için DMÖ ve/veya DR dışında retinayı etkileyebilecek herhangi bir hastalığın olması, Grup 3 için retinayı etkileyebilecek herhangi bir hastalığın olması, OKT çekilmesini engelleyen kornea, lens veya vitreusta opasifikasyon olması, bireyin vitamin ve/veya mineral takviyesi alıyor olması, son 6 ayda sigara kullanımının olması, DM ve/veya hipertansiyon dışında herhangi bir sistemik hastalığın olması, hipertansiyon tanısı olan hastalar için kan basıncının anti-hipertansif ilaç ve/veya yaşam tarzı değişikliği ile regüle olmaması (sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 85$  mmHg olması) olarak belirlendi.

Bireyler çalışmaya gönüllülük esasına göre dahil edildi. Tüm bireylerden aydınlatılmış onam alındıktan sonra gerekli oftalmolojik muayeneler, OKT çekimi ve kan alma işlemi uygulandı.

Tüm katılımcılardan detaylı sistemik ve oftalmolojik öykü alındıktan sonra, ETDRS eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyi ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment muayenesi ile pupil dilatasyonu sonrası 90 D lens ile fundus muayenesi yapıldı. SFK değerlendirilmesi için spektral domain OKT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) çekimi uygulandı. En az 8 saatlik açlık sonrası, saat 8.00-10.00 arasında tüm katılımcılardan HÜTF Göz Hastalıkları Polikliniği'nde antekübital bölgeden yaklaşık 5 ml periferik venöz kan düz tüpe alındı. Ardından katılımcılara, beslenme alışkanlıklarını, besin tüketim sıklıklarını ve miktarını

değerlendiren “miktarlı besin tüketim sıklığı” anketi uygulandı (EK-1). Bireylerin ağırlık ve boy uzunluğu ölçümleri alındı. Ağırlık ölçümü en az 8 saatlik açlık sonrası, düzenli aralıklarla kalibre edilen hassas terazi kullanılarak, ayakkabısız ve olabilecek en hafif kıyafetler ile ölçüldü. Boy uzunluğu, baş Frankfort horizontal düzleminde iken ayaklar bitişik olacak şekilde duruş sağlandıktan sonra stadiyometre yardımı ile ölçüldü. Bireylerin kilogram birimi ile ağırlıklarının, metre birimi ile boy uzunluklarının karesine bölünmesi ile  $\text{kg/m}^2$  olarak vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplaması yapıldı. Bireylere uygulanan tüm bu değerlendirmeler aynı gün yapıldı. Hastaların son 1 ay içerisindeki kontrollerinde değerlendirilmiş olan HbA1c ve açlık plazma glukozu (APG) düzeyleri hasta dosyalarından elde edildi.

- **Santral Foveal Kalınlık (SFK) Ölçümü:**

SFK değerlendirmesi için SD-OKT cihazında yapılan çekimde elde edilen görüntüler kullanıldı. İç santral foveal yüzey ile retina pigment epitelinin bulunduğu hiperreflektif çizginin iç sınırı arasındaki mesafe, cihazın maküler hacim tarama programı kullanılarak ölçüldü.

- **Kan Örneklerinin Saklanması:**

Bireylerden düz tüpe alınmış olan kanlar, 30 dakika bekletildikten sonra TAK ve TOK ölçümü için 2500 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Örneklerin serum kısmı ayrıldı ve örnekler ependorflara konularak çalışma gününe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ ’de saklandı.

- **Serumda Total Antioksidan Kapasite (TAK) Ölçümü:**

Serum TAK düzeyi Erel tarafından geliştirilen bir yöntem kullanılarak belirlendi (103). Ölçüm için Relassay marka ticari kit kullanıldı (Relassay, Türkiye). Serum örneklerindeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli olan 2,2’-azino-bis3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit (ABTS) radikalini, renksiz ABTS formuna çevirmektedir. 660nm absorbandsa oluşan değişim TAK düzeyi ilişkilidir. Serum örneklerinde bulunan antioksidanların miktarı ile ilişkili olan renk şiddeti spektrofotometrik olarak, otomatik analizörde ölçüldü. Kitin kalibrasyonu, E vitamini analogu olan “trolox equivalent (eqv.)” adı

verilen stabil antioksidan standart solüsyonu ile yapılmış olup sonuçlar mmol trolox eqv./litre (L) olarak ölçüldü.

- **Serumda Total Oksidatif Kapasite (TOK) Ölçümü:**

Serum TOK düzeyi Erel tarafından geliştirilen bir yöntem kullanılarak belirlendi (104). Ölçüm için Relassay marka ticari kit kullanıldı (Relassay, Türkiye). Serum örneklerinde bulunan oksidanlar, ferröz iyon-odanisidin kompleksini ferrik iyonuna okside etmektedir. Bu iyonların asidik ortamda ksilenol oranj ile oluşturduğu renk yoğunluğu TOK düzeyi ile ilişkilidir. Serum örneklerinde bulunan oksidanların miktarı ile ilişkili olan renk şiddeti spektrofotometrik olarak, otomatik analizörde ölçüldü. Ölçülen TOK değerleri hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv./L olarak değerlendirildi.

- **Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması:**

Oksidatif stresin bir göstergesi olan OSİ, TAK değeri  $\mu\text{mol/L}$ 'ye çevrildikten sonra, TOK'un TAK'a bölünmesi ile hesaplandı (105).

$$\text{OSİ (arbitrary unit)} = \text{TOK } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}) / \text{TAK } (\mu\text{mol Trolox Eqv./L})$$

- **Diyetin Toplam Antioksidan Kapasitesinin Hesaplanması:**

Diyetin toplam antioksidan kapasitesi katılımcılara uygulanan ve geriye dönük olarak son 1 ay içerisindeki besin tüketim sıklığını değerlendiren "miktarlı besin tüketim sıklığı anketi (EK-1)" nin sonuçları değerlendirilerek hesaplandı. Hesaplama için Carlsen ve ark. (102)'nin demir iyonu indirgeyici antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle 2010 yılında oluşturdukları 3000'den fazla besinin değerlendirildiği ve her bir gıda grubu için değerlendirilen 100 gr besindeki antioksidan miktarının belirlenmiş olduğu çalışmanın verileri kullanıldı. Bireylerin "miktarlı besin tüketim sıklığı anketi"nde gruplandırılmış olan besin tüketim miktarlarının yaklaşık antioksidan aktivite değerleri mmol/gün olarak hesaplandı.

### 3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını incelemek için Kolmogorov Smirnov testi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayanlar için ortanca (minimum-maksimum) değerleri, kategorik değişkenler için sayı (%) verilmiştir. Üç grubu karşılaştırmak için normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), varyansları homojen değilse Welch ANOVA ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal Wallis testinde bulunan farklılığı incelemek için çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn testi yapılmıştır.

Kategorik değişkenleri karşılaştırırken Ki kare testinden (Pearson ki kare veya Fisher kesin ki kare testi) yararlanılmıştır. İki grubu sayısal değişken açısından karşılaştırmak için normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Sayısal değişkenler arası korelasyon Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Bağımlı değişken SFK ile, bağımsız değişkenler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, HbA1c, APG, TAK, TOK, diyetin toplam antioksidan kapasitesi) arasındaki ilişkiyi modellemek için çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon analizi sonucunda bağımlı değişken üzerinde etkili değişkenler belirlenmiştir.

$P < 0,05$  olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Tüm analizler IBM SPSS Statistics 23.0 Programında yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışma kapsamında; retina birimi takipli 60 DMÖ tanılı hasta çalışma günü çekilen OKT görüntülerinde ölçülen SFK değerlerine göre iki gruba ayrıldı. En az bir gözde SFK değeri  $\geq 300$   $\mu\text{m}$  olan ve her iki gözde SFK değeri  $< 300$   $\mu\text{m}$  olan hastalar sırası ile Grup 1 ve Grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 1’de tek gözünde SFK  $\geq 300$   $\mu\text{m}$  olan hastaların SFK’sı yüksek olan gözü, her iki gözünde SFK  $\geq 300$   $\mu\text{m}$  olan hastaların randomize olarak seçilmiş tek gözü değerlendirildi. Grup 2’deki hastaların randomize olarak seçilmiş tek gözü değerlendirildi. Kontrol grubu olarak diyabetik fakat daha önce hiç “DR” ve/veya “DMÖ” tanısı almamış 33 bireyin randomize olarak seçilmiş 33 gözü değerlendirildi ve Grup 3 olarak adlandırıldı. Grup 1’de birey sayısı 30 (%32), Grup 2’de birey sayısı 30 (%32) ve Grup 3’te birey sayısı 33 (%36) idi ve toplam 93 bireyin 93 gözü değerlendirildi.

Grup 1’in 17’si (%56,7) kadın, 13’ü (%43,3) erkek olup, yaş ortalaması ve standart sapma değerleri  $63,1 \pm 8,1$  (49-85) yıl idi. Grup 2’nin 17’si (%56,7) kadın, 13’ü (%43,3) erkek olup, yaş ortalaması ve standart sapma değerleri  $64,4 \pm 7,9$  (45-82) yıl idi. Grup 3’ün 21’i (%63,6) kadın, 12’si (%36,4) erkek olup, yaş ortalaması ve standart sapma değerleri  $60,0 \pm 6,0$  (51-77) yıl idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımı Ki-kare testi ile, yaş dağılımı ANOVA testi ile değerlendirildi. Grupların Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile  $p = 0,807$ ;  $p = 0,062$ ), (Tablo 4.1. ve Tablo 4.2).

Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) ve standart sapma değerleri Grup 1 için  $33,9 \pm 7,4$   $\text{kg/m}^2$  Grup 2 için  $29,8 \pm 5,4$   $\text{kg/m}^2$  ve Grup 3 için  $31,8 \pm 6,1$   $\text{kg/m}^2$  idi. Üç grubun VKİ değerleri ANOVA testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,050$ ), (Tablo 4.2).

Ortanca diyabet süresi ((minimum (min)-maksimum (maks) değerleri)); Grup 1 için 15 (4-23) yıl, Grup 2 için 17 (5-32) yıl, Grup 3 için 10 (2-23) yıl olarak değerlendirildi. Gruplar arasında diyabet süresi Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Grup 3’ün ortanca diyabet süresinin, Grup 1 ve

Grup 2'den daha kısa olduğu görüldü. Farklılık Grup 1 ile Grup 3 ( $p = 0,008$ ) ve Grup 2 ile Grup 3 ( $p < 0,001$ ) arasında anlamlı idi (Tablo 4.2, Grafik 4.1).

Ortalama APG ve standart sapma değerleri Grup 1 için  $166,4 \pm 55,4$  mg/dl, Grup 2 için  $154,8 \pm 59,8$  mg/dl ve Grup 3 için  $136,5 \pm 28,3$  mg/dl idi. Üç grubun APG düzeyleri Welch ANOVA testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,142$ ), (Tablo 4.2).

Ortalama HbA1c ve standart sapma değerleri Grup 1 için  $7,7 \pm 1,2$ , Grup 2 için  $7,2 \pm 0,8$  ve Grup 3 için  $7,1 \pm 0,7$  idi. Üç grubun APG düzeyleri ANOVA testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,137$ ), (Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.** Grupların cinsiyet dağılımı karşılaştırılması

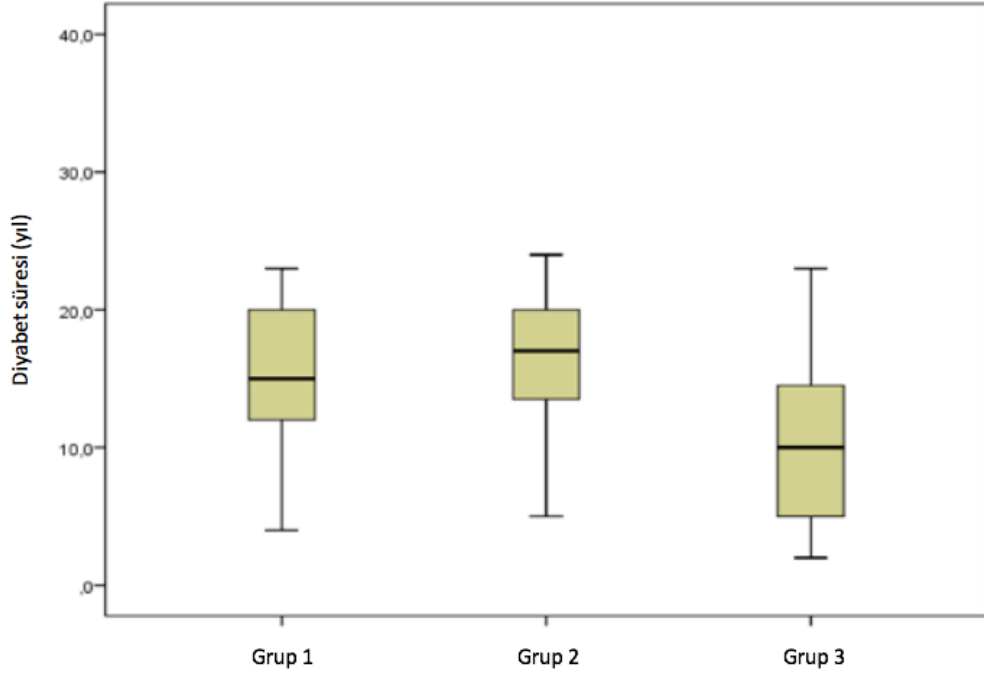
	Grup 1 (n=30) sayı (%)	Grup 2 (n=30) sayı (%)	Grup 3 (n=33) sayı (%)	p değeri (Ki-kare testi)
<b>Kadın</b>	17 (%56,7)	17 (%56,7)	21 (%63,6)	0,807
<b>Erkek</b>	13 (%43,3)	13 (%43,3)	12 (%36,4)	

**Tablo 4.2.** Grupların yaş ortalaması, VKİ ve diyabet sürelerinin, APG ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=33)	p değeri
<b>Yaş (yıl) ortalama<math>\pm</math>SS</b>	63,1 $\pm$ 8,1	64,4 $\pm$ 7,9	60,0 $\pm$ 6,0	0,062*
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>) ortalama<math>\pm</math>SS</b>	33,9 $\pm$ 7,4	29,8 $\pm$ 5,4	31,8 $\pm$ 6,1	0,050*
<b>Diyabet süresi (yıl) ortanca (min-maks)</b>	15 (4-23)	17 (5-32)	10 (2-23)	< 0,001***
<b>APG (mg/dl) ortalama<math>\pm</math>SS</b>	166,4 $\pm$ 55,4	154,8 $\pm$ 59,8	136,5 $\pm$ 28,3	0,142**
<b>HbA1c (%) ortalama<math>\pm</math>SS</b>	7,7 $\pm$ 1,2	7,2 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 0,7	0,137*

\*= ANOVA testi, \*\*= Welch ANOVA testi, \*\*\*= Kruskal-Wallis testi

SS = Standart sapma



**Grafik 4.1.** Grupların diyabet sürelerinin değerlerinin dağılımı

Grup 1'deki 25 hasta, Grup 2'deki 24 hasta ve Grup 3'teki 11 hasta insülin kullanıyordu ve gruplar arasında insülin kullanımına göre sayısı Ki-kare testi değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.3).

Grup 1'deki 21 hastada, Grup 2'deki 22 hastada ve Grup 3'teki 16 hastada hipertansiyon mevcuttu. Gruplar arasında hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların sayısı Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,082$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Gruplardaki hastaların hipertansiyon varlığının ve insülin kullanımının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30) sayı (%)	Grup 2 (n=30) sayı (%)	Grup 3 (n=33) sayı (%)	p değeri (Ki-kare testi)
<b>İnsülin kullanımı -</b>	5 (%16,7)	6 (%20)	22 (%66,7)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>İnsülin kullanımı +</b>	25 (%83,3)	24 (%80)	11 (%33,3)	
<b>Hipertansiyon -</b>	9 (%30)	8 (%26,7)	17 (%51,5)	0,082
<b>Hipertansiyon +</b>	21 (%70)	22 (%73,3)	16 (%48,5)	

Grup 2’de 2 hastada hafif NPDR, Grup 1’de 8 ve Grup 2’de 14 hastada orta NPDR, Grup 1’de 12 ve Grup 2’de 9 hastada ağır NPDR, Grup 1’de 10, ve Grup 2’de 5 hastada PDR saptandı. DR evrelerine göre Grup 1 ve Grup 2 Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,124$ ), (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** DR evrelerine göre Grup 1 ve Grup 2’nin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30) sayı (%)	Grup 2 (n=30) sayı (%)	p değeri (Ki-kare testi)
Hafif NPDR	-	2 (%6,7)	0,124
Orta NPDR	8 (%26,7)	14 (%46,7)	
Ağır NPDR	12 (%40)	9 (%30)	
PDR	10 (%33,3)	5 (16,7)	

Ortanca intravitreal anti-VEGF sayısı; Grup 1’de 7 (1-17), Grup 2’de 4 (1-16) idi. Gruplar arası intravitreal anti-VEGF sayısı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,113$ ). Ortanca takip süresi; Grup 1’de 43 (8-156) ay, Grup 2’de 47 (7-152) idi. Gruplar arası takip süresi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,280$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** İntravitreal anti-VEGF sayısı ve takip süresine göre Grup 1 ve Grup 2’nin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	p değeri (Mann Whitney U testi)
İntravitreal anti-VEGF sayısı ortanca (min-maks)	6,5 (1-17)	4 (1-16)	$p = 0,113$
Takip süresi (ay) ortanca (min-maks)	43 (8-156)	47 (7-152)	$p = 0,280$

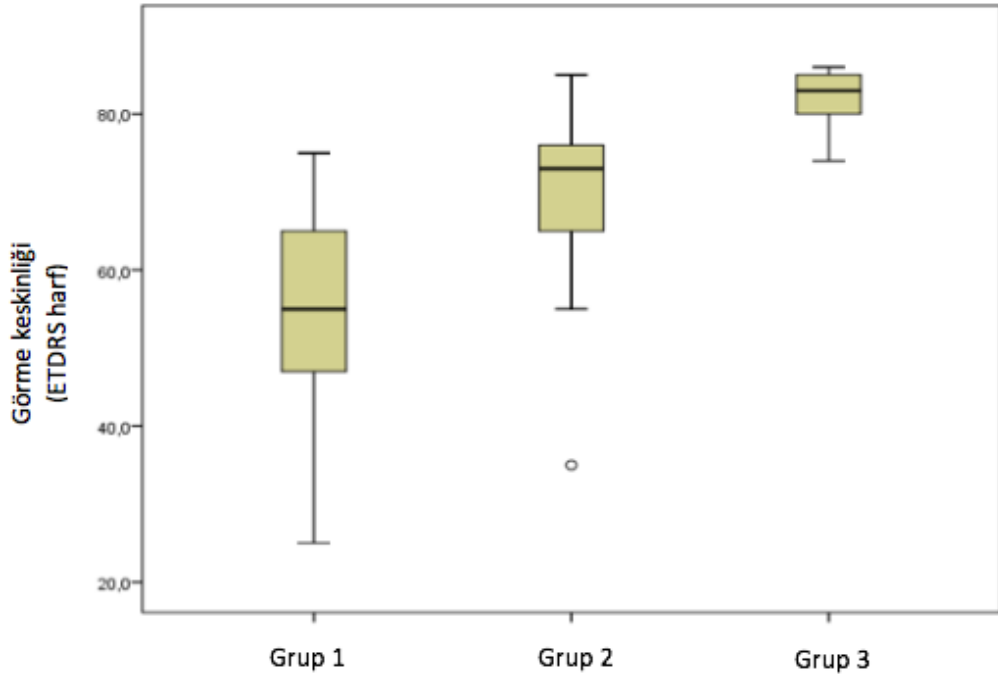
Ortanca görme keskinliği (min-maks) değerleri; Grup 1’de 55 (25-75) harf, Grup 2’de 73 (35-85) harf, Grup 3’de 83 (74-86) harf idi. Gruplar arasında görme keskinliği Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Grup 1’in ortanca görme keskinliğinin Grup 2 ve Grup 3’den düşük olduğu görüldü. Farklılık Grup 1 ile Grup 2, grup 2 ile Grup 3, Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirildi (sırası ile  $p = 0,022$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), (Tablo 4.6, Grafik 4.2).



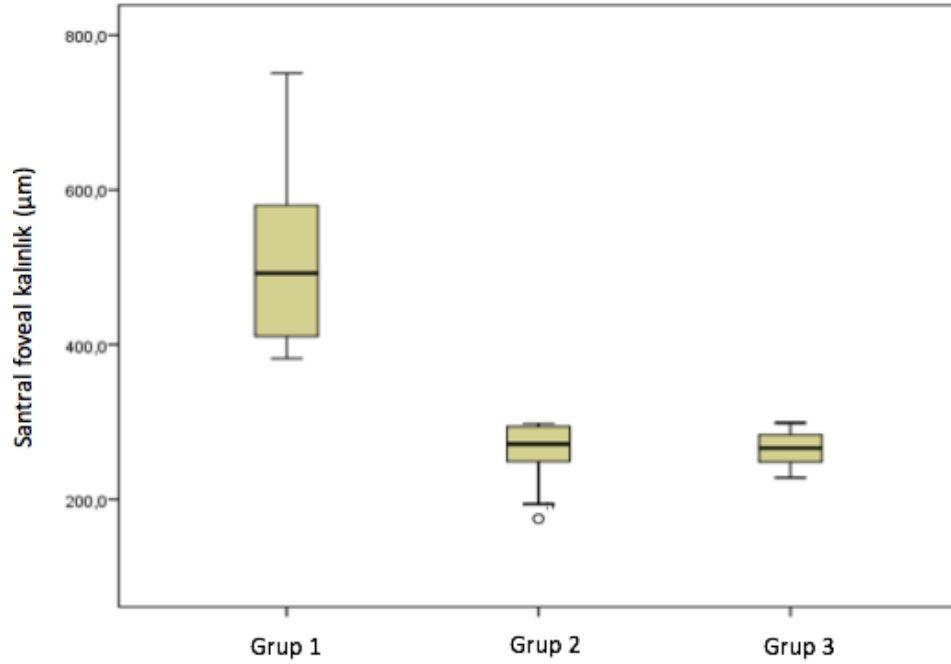
Ortanca SFK (min-maks) değeri; Grup 1’de 492 (382-751) µm, Grup 2’de 271 (175-298) µm, Grup 3’te 266 (228-299) µm idi. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0,001$ ). Grup 1’in ortanca SFK’sı Grup 2 ve Grup 3’ten yüksekti. Farklılık Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı olarak değerlendirildi (sırası ile  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,000$ ), (Tablo 4.6, Grafik 4.3).

**Tablo 4.6.** Grupların görme keskinlikleri ve santral foveal kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=33)	p değeri (Kruskal-Wallis testi)
<b>Görme keskinliği (ETDRS harf) ortanca (min-maks)</b>	55 (25-75)	73 (35-85)	83 (74-86)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Santral foveal kalınlık (SFK) (µm) ortanca (min-maks)</b>	492 (382-751)	271 (175-298)	266 (228-299)	<b>&lt; 0,001</b>



**Grafik 4.2.** Grupların görme keskinliklerinin dağılımı



**Grafik 4.3.** Grupların santral foveal kalınlıklarının dağılımı

Ortalama TAK ve standart sapma değeri Grup 1’de  $1,48 \pm 0,17$  mmol trolox eqv./L, Grup 2’de  $1,51 \pm 0,19$  mmol trolox eqv./L ve Grup 3’de  $1,53 \pm 0,23$  mmol trolox eqv./L idi. TAK değerinin, Grup 1’de diğer gruplara göre daha düşük, Grup 3’te ise diğer gruplara göre daha yüksek ( $1,53 \pm 0,23$  mmol trolox eqv./L) olduğu görüldü. Bu fark ANOVA testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,679$ ), (Tablo 4.7, Grafik 4.4).

TOK’un ortanca değeri (min-maks) Grup 1’de 5,73 (3,14-11,32)  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  eqv./L, Grup 2’de 3,63 (2,53-5,69)  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  eqv./L, Grup 3’te 3,61 (1,80-9,01)  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  eqv./L idi. Gruplar arasında Kruskal-Wallis testi ile değerlendirme yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ). TOK’un Grup 1’de diğer gruplara göre yüksek olduğu belirlendi. Farklılık Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı idi (sırası  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=1.000$ ), (Tablo 4.7, Grafik 4.5).

Oksidatif stress indeksi (OSİ)’nin ortanca değeri (min-maks) Grup 1’de 0,40 (0,25-0,75), Grup 2’de 0,24 (0,17-0,43), Grup 3’te 0,22 (0,13-0,47) idi. Gruplar

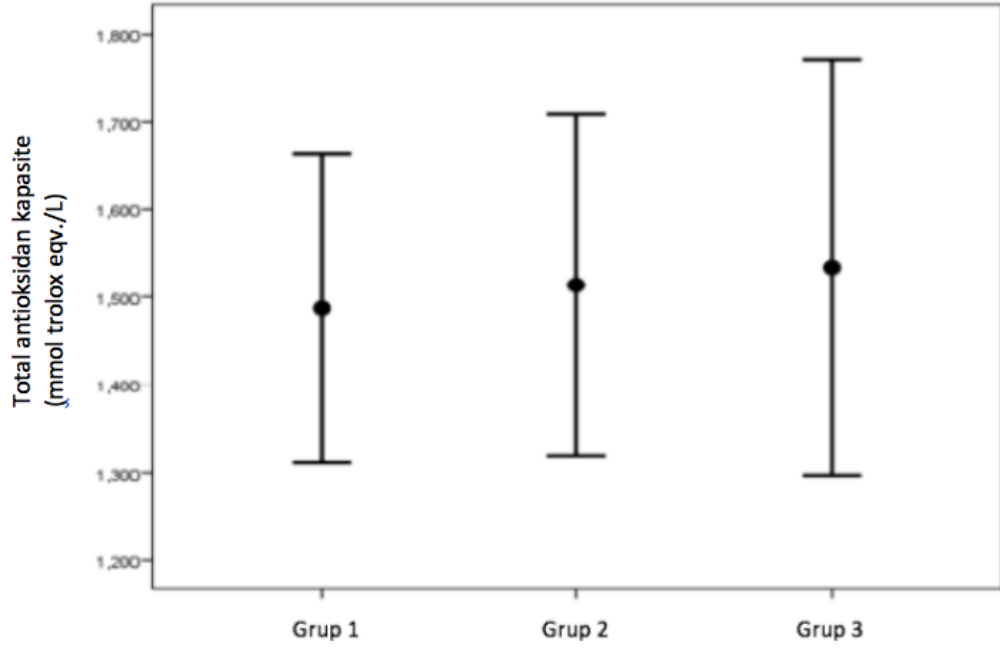
arasında Kruskal-Wallis testi ile değerlendirme yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ). Oksidatif stress indeksinin Grup 1’de diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. Farklılık Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı idi (sırası  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=1.000$ ), (Tablo 4.7, Grafik 4.6).

Diyetin toplam antioksidan kapasitesinin ortanca değeri Grup 1’de 14,31 (1,54-46,03) mmol/gün, Grup 2’de 19,26 (1,58-32,36) mmol/gün, Grup 3’te 31,90 (2,73-48,06) mmol/gün idi. Diyetin toplam antioksidan kapasitesinin Grup 1’de en düşük, Grup 3’te ise en yüksek değerde olduğu dörüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p = 0,001$ ). Farklılık Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı idi ( $p = 0,003$ ). Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı (sırası  $p = 0,064$ ,  $p = 1.000$ ), (Tablo 4.7, Grafik 4.7).

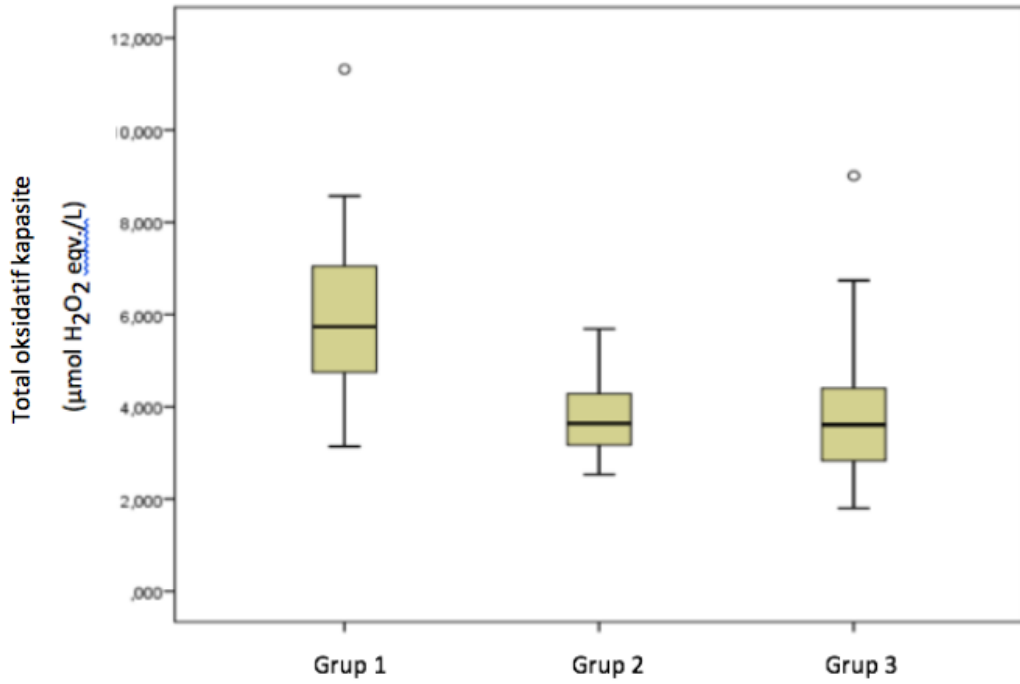
**Tablo 4.7.** Grupların total antioksidan kapasite, total oksidatif kapasite, oksidatif stres indeksi ve diyetin toplam antioksidan kapasitesi değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=33)	p değeri
<b>Total antioksidan kapasite (TAK)</b> (mmol trolox eqv./L) ortalama±SS	1,48±0,17	1,51±0,19	1,53±0,23	0,679*
<b>Total oksidatif kapasite (TOK)</b> ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eqv./L) ortanca (min-maks)	5,73 (3,14-11,32)	3,63 (2,53-5,69)	3,61 (1,80-9,01)	< 0,001**
<b>Oksidatif stres indeksi (OSİ)</b> (Arbitrary Unite) ortanca (min-maks)	0,40 (0,21-0,75)	0,24 (0,17-0,43)	0,22 (0,13-0,47)	< 0,001**
<b>Diyetin toplam antioksidan kapasitesi</b> (mmol/gün) ortanca (min-maks)	14,31 (1,54-46,03)	19,26 (1,58-32,36)	31,90 (2,73-48,06)	0,001**

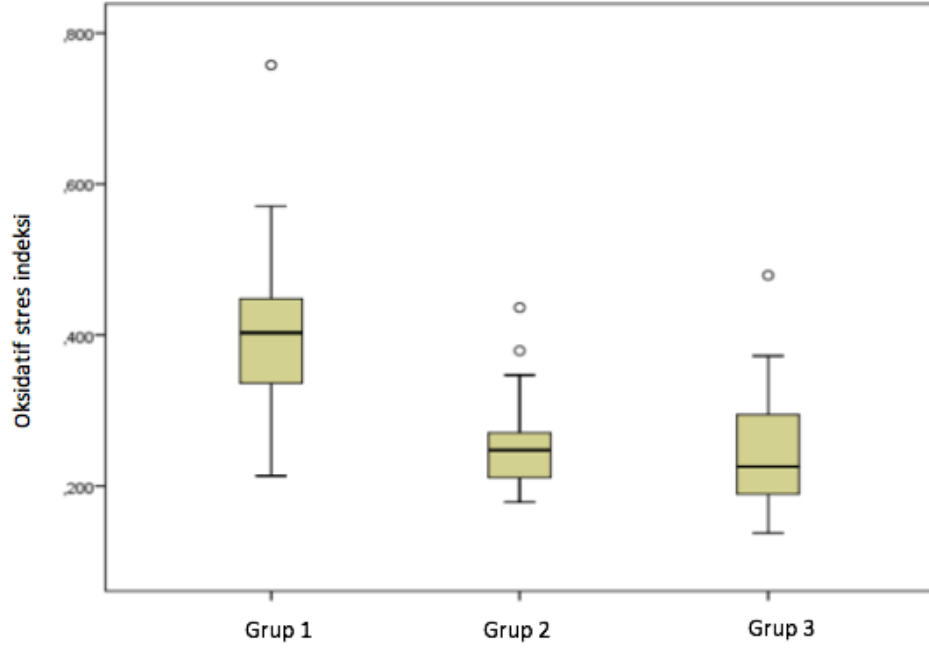
\*= ANOVA testi, \*\*= Kruskal-Wallis testi



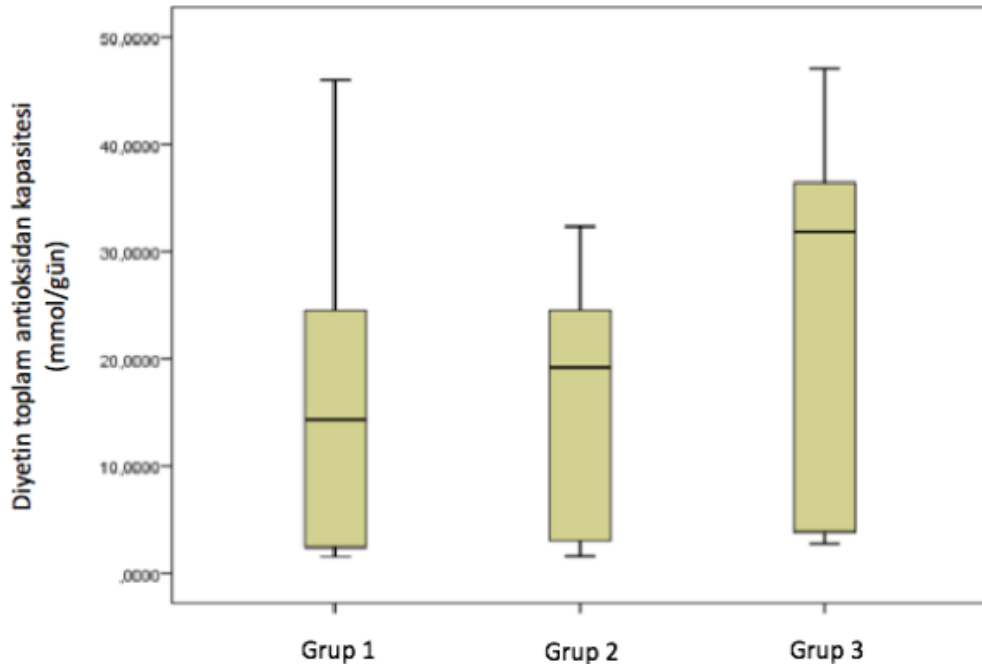
**Grafik 4.4.** Grupların total antioksidan kapasite değerlerinin dağılımı (ortalama±SS)



**Grafik 4.5.** Grupların total oksidatif kapasite değerlerinin dağılımı



**Grafik 4.6.** Grupların oksidatif stress indeksi değerlerinin dağılımı



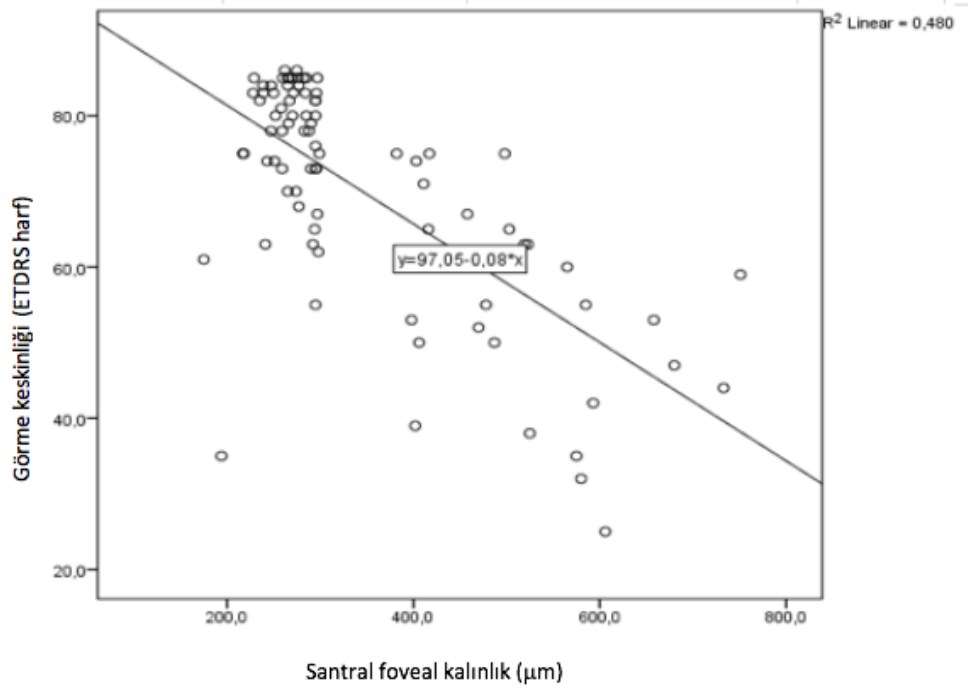
**Grafik 4.7.** Grupların diyetin toplam antioksidan kapasitesinin değerlerinin dağılımı

SFK ile görme keskinliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak negatif yönde orta derecede ilişki olduğu görüldü ( $r = -0,619$ ,  $p < 0,001$ ), (Tablo 4.8, Grafik 4.8).

**Tablo 4.8.** SFK ile görme keskinliği, total antioksidan kapasite, total oksidatif kapasite, oksidatif stres indeksi ve diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasındaki ilişki

	Santral foveal kalınlık (SFK)	
	r	p
Görme keskinliği	- 0,619	<0,001
Total antioksidan kapasite (TAK)	- 0,050	0,634
Total oksidatif kapasite (TOK)	0,519	<0,001
Oksidatif stres indeksi (OSİ)	0,547	<0,001
Diyetin toplam antioksidan kapasitesi	- 0,101	0,339

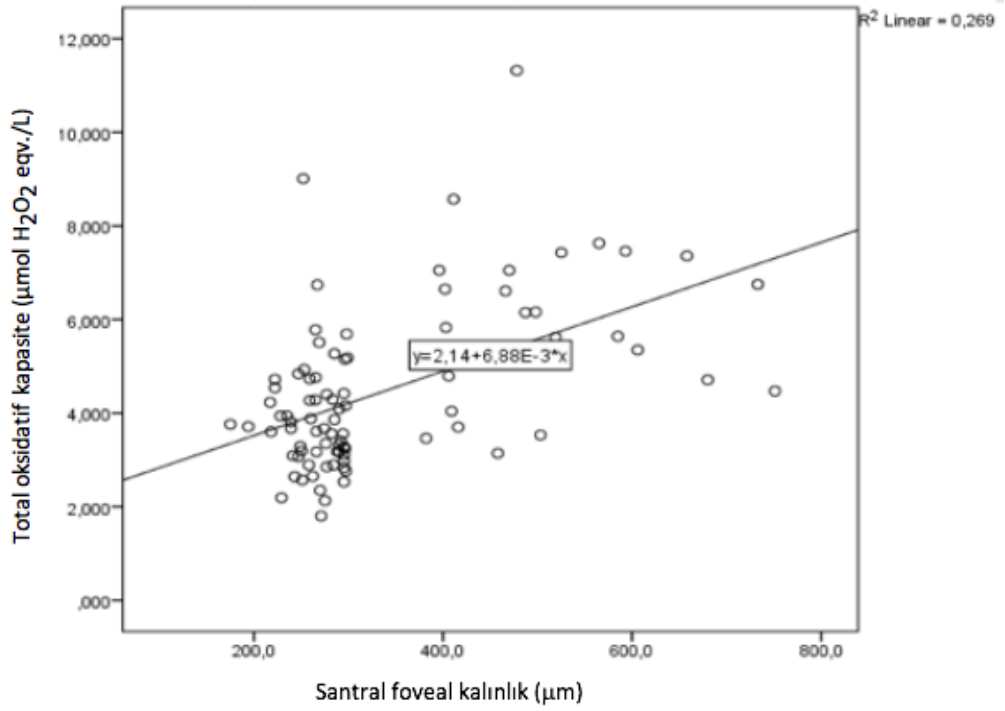
r: Pearson korelasyon katsayısı



**Grafik 4.8.** Santral foveal kalınlık ile görme keskinliği arasındaki ilişki

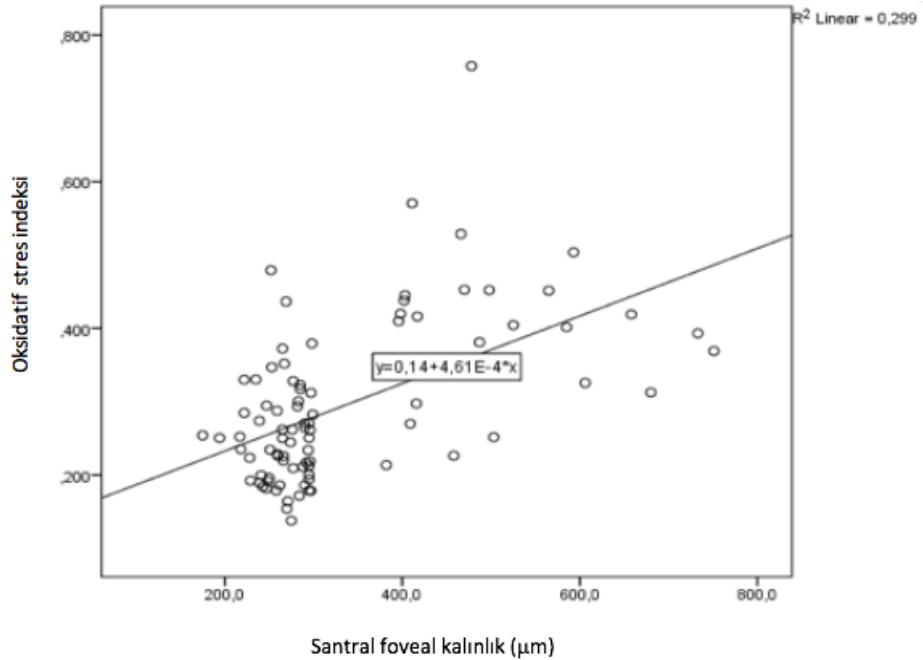
SFK ile TAK ve diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasında korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırası ile  $r= -0,050$ ,  $r= -0,101$  ve  $p=0,634$ ,  $p=0,339$ ), (Tablo 4.8).

SFK ile total oksidatif kapasite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak pozitif yönde orta derecede ilişki olduğu görüldü ( $r=-0,519$ ,  $p<0.001$ ), (Tablo 4.8, Grafik 4.9).



**Grafik 4.9.** Santral foveal kalınlık ile total oksidatif kapasite arasındaki ilişki

SFK ile OSİ arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak pozitif yönde orta derecede ilişki olduğu görüldü ( $r = -0,547$ ,  $p < 0,001$ ), (Tablo 4.8, Grafik 4.10).



**Grafik 4.10.** Santral foveal kalınlık ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki

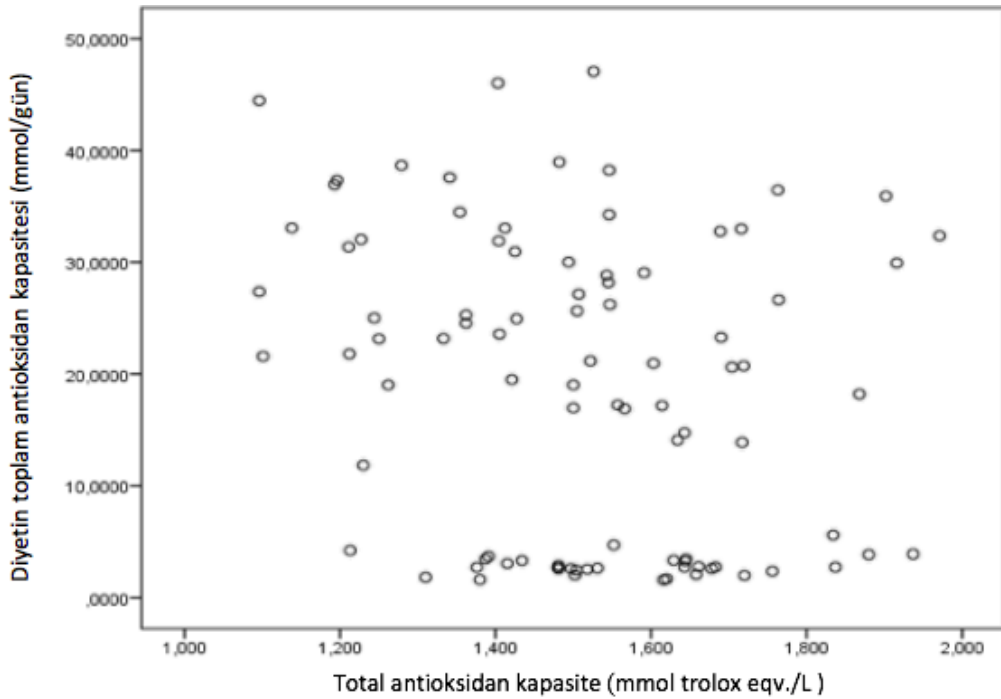
TAK ile TOK arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak negatif yönde zayıf derecede ilişki olduğu görüldü ( $r = -0,240$ ,  $p = 0,021$ ), (Tablo 4.9).

TAK ile diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak negatif yönde zayıf derecede ilişki olduğu görüldü ( $r = -0,244$ ,  $p = 0,019$ ), (Tablo 4.9). Saçılım grafiği incelendiğinde iki değişken arasında ilişki olmadığı düşünüldü (Grafik 4.11).

**Tablo 4.9.** Total antioksidan kapasite (TAK) ile total oksidatif kapasite (TOK) arasındaki ilişki

Total antioksidan kapasite (TAK)		
	r	p
Total oksidatif kapasite (TOK)	- 0,240	0,021
Diyetin toplam antioksidan kapasitesi	- 0,244	0,019

r: Pearson korelasyon katsayısı



**Grafik 4.11.** Total antioksidan kapasite ile diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasındaki ilişki

SFK ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, HbA1c, APG, TAK, TOK ve diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasındaki ilişkiye yönelik çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı ( $R^2 = 0,540$ ; ANOVA  $p < 0,001$ ), (Tablo 2.9). Yapılan çoklu doğrusal



regresyon analizi sonuçlarına göre SFK ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, HbA1c, APG ve diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı saptandı (sırası ile  $p=0,719$ ,  $p=0,107$ ,  $p=0,775$ ,  $p=0,236$ ,  $p=0,057$ ,  $p=0,194$ ). Tablo 4.10. SFK ile TAK arasında negatif, TOK arasında pozitif ilişki olduğu görüldü (sırası ile  $p=0,035$ ,  $p>0,001$ ), (Tablo 4.10). TAK’da 1 mmol trolox eqv./L artışın SFK’da yaklaşık 152  $\mu\text{m}$  azalmaya ve TOK’da 1  $\mu\text{mol}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  eqv./L artışın ise SFK’da yaklaşık 25  $\mu\text{m}$  artışa neden olduğu saptandı.

**Tablo 4.10.** Santral foveal kalınlık için çoklu doğrusal regresyon analizi

Santral foveal kalınlık (SFK)					
	Standartlaştırılmamış regresyon katsayısı		Standartlaştırılmış regresyon katsayısı	P değeri	VIF
	B	Standart hata	$\beta$		
<b>Yaş</b>	0,743	2,05	0,04	0,719	1,43
<b>Cinsiyet</b>	- 52,78	31,92	- 0,21	0,107	1,41
<b>Vücut kitle indeksi</b>	0,808	2,80	0,04	0,775	1,56
<b>HbA1c</b>	22,08	18,32	0,18	0,236	1,88
<b>APG</b>	0,71	0,36	0,28	0,057	1,70
<b>Total antioksidan kapasite (TAK)</b>	- 151,99	69,48	- 0,25	<b>0,035</b>	1,11
<b>Total oksidatif kapasite (TOK)</b>	25,07	6,26	0,48	<b>&lt; 0,001</b>	1,23
<b>Diyetin toplam antioksidan kapasitesi</b>	1,40	1,06	0,15	0,194	1,18

$R^2 = 0,540$ ; ANOVA  $p < 0,001$

VIF: Varyans şişme değeri

## 5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus (DM), kronik metabolik bir hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık 451 milyon kişiyi etkilemektedir ve 2045 yılında etkilenenlerin sayısının 693 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (106). TURDEP-I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması – I) sonuçlarında Türkiye’de 2002 yılında DM’nin yaklaşık %7 oranında görüldüğü belirlenmiştir (107). TURDEP-II’nin, DM prevalansını değerlendirdikleri ve 2013 yılında yayımlanan sonuçlarına göre, Türkiye’de DM prevalansı %16,5’e yükselmiştir (11). Bu sonuçlara göre DM ve komplikasyonları tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi bizim ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur.

Diyabetik hastalarda insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisinde bozukluk mevcuttur. Buna bağlı olarak gelişen insülin eksikliği, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmaya neden olur ve kronik hiperglisemiye yol açar (108). Kronik hiperglisemi de önemli morbidite ve mortalite nedeni olan diyabetin kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesine ve progresyonuna neden olmaktadır (109).

DR, nefropati ve nöropati, diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonların gelişiminde lipitlerin, proteinlerin ve DNA’nın hasarlanmasına neden olan hiperglisemik ortama bağlı olarak artan serbest oksijen radikallerinin etkili olduğu düşünülmektedir. Serbest oksijen radikallerinin artışı ile birlikte, diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasara karşı koruyucu olan antioksidan mekanizmaların etkinliği de azalmıştır (110). Hartnett ve ark. (111) yaptığı bir çalışmada diyabetiklerde sağlıklı kontrollere göre serumda antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada diyabetiklerde sağlıklı kontrollere göre serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan TBARS ‘ın serumda yüksek olduğu görülmüştür. Jennings ve ark. ‘nın (112) yaptığı bir çalışmada ise lipid peroksidasyon ürünü ve oksidatif stres artışının bir belirteci olan konjuge dienlerin, mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonu olmayan

diyabetikler ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna yol açar ve serbest oksijen radikallerinin artışı bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA artışına yol açar. Opara ve ark. (113) yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum MDA düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada serumda değerlendirilen TAK düzeyinin diyabetiklerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu ve mikrovasküler bir komplikasyon olan diyabetik nefropatinin bir göstergesi olarak proteinürisi olan diyabetiklerde, proteinürisi olmayan diyabetiklere göre serum TAK düzeyinin daha düşük olduğunu saptamışlardır (113).

Diyabetik hastaların yaklaşık %35'inde DR görülmektedir (1). DR, gelişmiş ülkelerde çalışan popülasyonda gelişen görme kaybı ve körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (114). DR'nin özellikle non-proliferatif evrelerinde görme kaybının en sık nedeni DMÖ'dür ve diyabetik popülasyonun yaklaşık %7'sinde DMÖ görülmektedir (1).

Diyabetiklerde glisemik kontrolün belirleyicilerden biri olan ve 3 aylık ortalama plazma glukozu seviyelerini temsil eden HbA1c düzeylerinin yüksek olması, artmış DME riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (115). DMÖ gelişiminde risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan, 40 yaş ve üzerinde 1038 diyabetik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada cinsiyet ve yaşın DMÖ prevalansı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada diyabet süresinin daha uzun olması ve HbA1c değerinin yüksek olması DMÖ gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (116). Bizim çalışmamızda DMÖ tanılı hastalar ile DMÖ ve/veya DR öyküsü olmayan hastalar kıyaslandığında yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,062$ ,  $p=0,802$ ). Yaş ve cinsiyetin DMÖ gelişimi için bir risk faktörü olmadığı literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Çalışmamızda HbA1c düzeyi DMÖ olmayan grupta en düşük değerde, aktif DMÖ olan grupta ise en yüksek değerde saptanmıştır. Fakat gruplar arasında HbA1c düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,137$ ). Aynı şekilde açlık plazma glukozu (APG) düzeyinin kontrol grubundaki hastalarda, aktif DMÖ veya DMÖ öyküsü olan hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür fakat istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu fark anlamlı saptanmamıştır ( $p=0,142$ ).

Kastelan ve ark. (117) yaptıkları bir çalışmada VKİ'nin yüksek olmasını, DR progresyonu için bir risk faktörü olarak saptamıştır. DR evresinden bağımsız olarak DMÖ olan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada, DMÖ olan gruplar ile kontrol grubu kıyaslandığında VKİ ölçümleri arasında bir fark saptanmamıştır ( $p=0,050$ ). Tip 2 diyabetiklerde KAMÖ gelişiminde etkili faktörlerin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde VKİ ile KAMÖ gelişimi arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür (118).

Birçok çalışmada insülin kullanan diyabetiklerde daha sık DMÖ geliştiği ve insülin kullanımının DMÖ gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (119, 120). Çalışmamızda benzer olarak kontrol grubunda daha az hastanın insülin kullanmakta olduğu görülmüştür. DMÖ gelişmiş olan hasta gruplarında insülin kullanım oranının kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Kronik hipertansiyon vasküler endotel hücrelerine zarar vermekte, kan damarlarının yapısında değişikliklere ve vasküler disfonksiyona yol açmaktadır. Bir çok çalışmada yüksek kan basıncının DMÖ gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (119, 121). WESDR'nin sonuçlarına göre diyastolik hipertansiyonu olan hastalarda DMÖ gelişme riski artmıştır (29). Benzer olarak Lopes de Faria ve ark. (122) yaptıkları bir çalışmada DMÖ hastalarında hipertansiyon prevalansının yüksek olduğunu, hipertansiyonu olanlarda DMÖ gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada 160 mmHg üzerindeki sistolik kan basıncında her 10 mmHg'lik artışın, DMÖ riskini %23 arttırdığı saptanmıştır (122). Yüksek kan basıncı değerlerinin oksidatif stres belirteçlerinde artışa neden olduğunu gösteren literatürde birçok çalışma yer almaktadır (123, 124). Pedro-Batet ve ark. (123) yeni tanıli henüz tedavi görmemiş hipertansiyon hastalarında yaptıkları çalışmada MDA düzeyinin normotansif kontrol grubuna göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada antioksidan enzimler olan SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitesinde normotansif kontrollere göre azalma olduğunu ve hipertansif grupta SOD aktivitesi ile hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının ters korele olduğunu göstermişlerdir (sırası ile  $r = 0.370$ ,  $r = 0.640$ ). Yüksek kan basıncı değerlerinin DMÖ ile ilişkisi ve oksidatif stresi artırıcı etkisi nedeni ile, çalışmamıza sadece kan basıncı regüle olan (sistolik kan basıncı $<140$  mmHg ve diyastolik kan basıncı $<85$  mmHg olan) hipertansiyon hastaları dahil edilmiştir.

OKT ile belirlenen SFK değeri ve görme keskinliği arasındaki ilişki uzun zamandır tartışılmaktadır. Browning ve ark. (125) DMÖ olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada SFK ve görme keskinliği arasında orta derecede bir negative korelasyon olduğunu belirtmişlerdir ( $r=-0,520$ ). Bununla birlikte aynı çalışmada belirli bir SFK derecesi için, çok çeşitli görme keskinliği düzeyleri olduğu da gözlenmiştir. Buna bağlı olarak retinal kalınlığın OCT ile ölçümü klinik değerlendirmede önemli bir araç olmakla birlikte hastaların görme keskinliğinin belirlenmesi açısından yeterince güvenilir bir gösterge olarak kabul edilememektedir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak SFK değeri 300  $\mu\text{m}$ 'nin üzerinde olan DMÖ hastalarında görme keskinliğinin daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Aynı zamanda SFK ile görme keskinliği arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak negatif yönde orta derecede ilişki olduğu görülmüştür ( $r=-0,619$ ).

Sigara içmenin oksidatif stresi arttırdığı ve sigarayı bırakmanın oksidatif durum üzerindeki olumlu etkisi bilinmektedir. Sigara kullanımı olan sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışmada, serum MDA düzeyleri ölçülmüş ve sigara bıraktıktan 4 hafta sonra MDA düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (126) ( $p<0,001$ ). Sigaranın serumda lipit peroksidasyon ürünü olan MDA artışına neden olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada sigara kullanımının serumdaki antioksidan mikronutrientleri azalttığı gösterilmiştir (127). DMÖ olan hastalarda oksidatif durumu değerlendirdiğimiz çalışmamıza sigara kullanımının oksidatif stresi arttırıcı etkileri nedeni ile son 6 ayda sigara kullanımı olan hastalar dahil edilmemiştir.

DR ve DMÖ patogenezinde birçok kompleks mekanizma rol oynamaktadır. Diyabetin diğer kronik mikrovasküler komplikasyonlarında olduğu gibi DR patogenezinde de oksidatif stres artışının önemli rol oynadığı bilinmektedir ve birçok çalışmada gösterilmiştir (128, 129). Fakat patogenez henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve patogenezi belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Hiperglisemik ortamda oksidatif stresin artışı, protein kinaz C (PKC)'nin aktivasyonunu arttırmaktadır (130). Bu durum diğer dokularda olduğu gibi retinada da görülmektedir. Retinal PKC'nin aktivasyonu neovaskülarizasyonun uyarılması, endotel proliferasyonu, vasküler geçirgenlik artışı ve apoptozun uyarılması gibi DR'de gözlenen retinal değişikliklerin oluşumuna neden olmaktadır (131, 132).

Diyabetik ratların DR'ye bağlı lezyonlarının bulunduğu bđlgedeki retina kapillerlerinde PKC aktivitesinin, sağlıklı ratların retina kapillerlerine gđre neredeyse 2 kat daha yđksek olduğu saptanmıştır (133). Naseem ve ark. normal ratların retinalarını izole ederek in-vitro ortamda yaptıkları çalışmada hiperglisemik koşullar altında inkübe edilen retinalarda, kontrollere gđre MDA düzeyinin daha yđksek olduğunu ve ortama antioksidan etkili bir molekül olan trolox eklendiğinde ise MDA düzeylerinin önemli ölçüde düştüğünü saptamışlardır. Aynı çalışmada diyabetik ratlarda, kontroller ile kıyaslandığında retina damarlarında perisit sayısının daha az olduğu, endotel hücrelerinin perisitlere oranının arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte trolox verilen diyabetik ratlarda ise perisit kaybının anlamlı olarak daha az olduğu ve diyabetik ratlardaki perisit kaybının antioksidan etkili trolox ile önlenebileceği belirtilmiştir. Diyabetik retinada, kontrollere gđre SOD, glutasyon redüktaz ve glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir (134).

Literatürde DR ve serumdaki oksidatif stres ilişkisini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. DR'si olan Tip 2 diyabetikler ve sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği bir çalışmada serumda antioksidan etkileri olan SOD ve glutasyon peroksidaz enzimleri ile E vitamini düzeylerinin, DR'si olan Tip 2 diyabetiklerde sağlıklı kontrollere gđre daha düşük olduğu görölmüştür. Aynı çalışmada serumda oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilen MDA sonuçları ise DR'si olan grupta daha yđksek saptanmıştır (135).

Bu alışmada, DMÖ olan ve SFK ölçümü 300  $\mu\text{m}$ 'nin üzerinde olan hastalar ile daha önce DMÖ öyküsü olan ancak son 6 ayda DMÖ saptanmamış ve herhangi bir intravitreal ilaç enjeksiyonu yapılmamış, SFK ölçümü 300  $\mu\text{m}$ 'nin altında olan hastaların serumunda oksidatif stres belirteçleri olan TAK ve TOK düzeyleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak ise DR veya DMÖ saptanmamış ve SFK ölçümleri 300  $\mu\text{m}$ 'nin altında olan diyabetik hastalar değerlendirilmiştir. TOK'un DMÖ grupta, DMÖ olmayan gruba ve kontrol grubuna gđre anlamlı olarak yđksek olduğu görölmüştür. DMÖ şiddetinin bir göstergesi olarak değerlendirilen SFK hastaların serum TOK değerleri ile pozitif korele olduğu saptanmıştır ( $r = -0,519$ ,  $p < 0,001$ ). Buna gđre serumda değerlendirilen TOK yükseldikçe, SFK değerinin de yükseldiği belirlenmiştir. Hastaların serum TAK düzeyleri değerlendirildiğinde SFK

ölçümü 300 µm'nin üzerinde olan DMÖ grubunda TAK düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiş fakat SFK ölçümü 300 µm'nin altında olan hastalar ve kontroller karşılaştırıldığında bu farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (p= 0,679). Yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde TAK'da artışın SFK'da azalmaya, TOK'da artışın ise SFK'da artışa neden olduğu saptanmıştır (p=0,035, p>0,001).

İleri glikasyon son ürünleri (AGEs), SOD'u inaktive etmektedir ve antioksidan savunma sistemini bozmaktadır (136). Bizim çalışmamıza benzer olarak Yokoi ve ark. (137)'nin vitreusta oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmalarında, DMÖ olan hastaların vitreusunda sağlıklı kontrollere göre oksidatif stres artışının bir göstergesi olan AGEs düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmada vitreusta TAK'ın DR'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu ve vitreus AGEs düzeylerinin TAK düzeyi ile ters korele olduğu gösterilmiştir (137). Bizim çalışmamızın tersine, artmış SOD ve antioksidan kapasite değerlerinin DR ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (138). Bu fark belkide DR'de retinadaki redoks dengesinin varyasyonu ile ilişkili olabilir. Oksidatif stres arttıkça, antioksidan kapasite başlangıçta kompanzatuvar olarak artıyor olabilir. Ancak ilerleyen dönemde koruyucu antioksidan mekanizmalar yoğun kullanıma bağlı olarak tükeniyor olabilir.

OSİ, oksidatif stresin bir göstergesidir ve TOK'un TAK'a bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Çalışmamızda DMÖ olan grupta OSİ'nin, DMÖ olmayan gruba ve kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. OSİ değeri ile SFK ölçümlerinin pozitif yönde korele olduğu görülmüştür (r= 0,510, p< 0,001).

Antioksidan kaynağı olan meyve ve sebze ağırlıklı beslenmenin vücudu oksidatif hasara ve insülin direncine karşı koruduğu bilinmektedir (95). Diyet ile E vitamini ve C vitamini gibi antioksidan alımının, insülin duyarlılığını arttırdığı, açlık ve toklukta plazma glukozunu ve HbA1c seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (139, 140). Literatürde antioksidanların diyet veya suplementasyon ile alımının diyabetik komplikasyonlara etkisini değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır. N-asetilsistein ve a-lipoik asit gibi antioksidanların diyabet komplikasyonlarını azalttığı belirlenmiştir (141, 142). Doğal olarak besinlerde bulunan bu antioksidanların diyet ile alınmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir. Diyet ile bir antioksidan olan glutatyon alımının, diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada diyabetin mikrovasküler

komplasyonları olan nefropati ve nöropati gelişimine karşı koruyucu etkileri olduğu görülmüştür (143).

Diyabetik hastalarda E vitamini suplementasyonunun retinal kan akımını arttırdığı ve hemodinamik bozuklukları düzelttiği saptanmıştır (91). Ancak Mayer-Davis ve arkadaşları, Tip 2 diyabetiklerde yaptıkları bir çalışmada hem diyet hem de suplementasyon ile vitamin E, vitamin C ve beta-karoten alımının DR gelişimine karşı koruyucu bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (144). Benzer olarak bir başka çalışmada da diyet ve suplementasyon ile vitamin C ve vitamin E alımının DR prevalansı ile ilişkili olmadığı görülmüştür (145).

Bu çalışma Tip 2 diyabetli DMÖ olgularında diyetin antioksidan içeriğinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda, DMÖ olmayan kontrol grubunda diyetin toplam antioksidan kapasite değerinin DMÖ olan gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ). SFK ölçümü  $300 \mu\text{m}$ 'nin üzerinde olan DMÖ grubunda, diyetin toplam antioksidan kapasite değerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ( $p=0,003$ ). Fakat SFK ile diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasında korelasyon saptanmamıştır ( $r=-0,101$ ).

Literatürde diyetin, serumdaki antioksidan düzeyine etkisini değerlendiren bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili çok farklı sonuçlar olduğu görülmüştür. Pitsavos ve ark. yaptıkları bir çalışmada sağlıklı kadın ve erkeklerde, sebze ve meyve ağırlıklı beslenme tipi olan akdeniz tipi beslenmenin serum TAK düzeyini arttırdığı saptamışlardır (146). Antioksidan besinler olan çay, kahve, kırmızı şarap, meyve ve sebze tüketimini takiben serum TAK değerinin dinamik değişimini değerlendiren çalışmalarda, serum TAK düzeyinde artış olduğu ve tüketimden 1 veya 2 saat sonra doruğa ulaştığı saptanmıştır (147, 148). Buna karşın bizim çalışmamızdaki gibi uzun vadeli besin tüketim sıklığını değerlendirerek diyet hesaplamalarının yapıldığı çalışmalarda, diyetin antioksidan içeriği ile serum TAK seviyeleri arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir (146, 149). Sağlıklı kontroller yerine farklı olarak Tip 2 diyabetik hastaların dahil edildiği bu çalışmada aylık beslenme özelliklerini değerlendiren "besin tüketim sıklığı anketi"ne göre diyetin toplam antioksidan kapasitesi değerlendirilmiş olup, dağılım grafiğine göre serum TAK düzeyi ile diyetin toplam antioksidan kapasitesi arasında belirgin bir ilişki görülmemiştir.



Özetle bizim çalışmamızda; aktif DMÖ olan hastalarda serumda TOK ve OSİ değerlerinin yüksek olduğu ve serum TOK ve OSİ değerlerinin SFK ile pozitif olarak korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte diyetin toplam antioksidan kapasite değerinin aktif DMÖ olan hastalarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Fakat diyetin toplam antioksidan kapasitesi ve serum TAK değerleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır. Diyabetik hastalarda serum TAK değerinde artışın SFK'da azalmaya, serum TOK değerinde artışın ise SFK' da artışa neden olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda serumda oksidatif stres artışı ile DMÖ gelişiminin ilişkili olduğu saptanmıştır. Literatürde DR ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma bulunmakla birlikte bizim çalışmamız DMÖ ile serum ve diyetteki oksidatif durum arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

## 6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda, aktif DMÖ olan hastalarda serumda TOK ve OSİ değerlerinin yüksek olduğu görüldü.
- Serum TOK ve OSİ değerlerinin, SFK ile pozitif olarak korele olduğu belirlendi.
- Diyet TAK değerinin, aktif DMÖ olan hastalarda daha düşük olduğu saptandı fakat diyet TAK ve serum TAK değerleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmadı.
- Serum TAK değerinde artışın SFK'da azalmaya, serum TOK değerinde artışın ise SFK'da artışa neden olduğu gösterildi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012;35 (3):556-64.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102 (1):7-16.
3. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999;48 (1):1-9.
4. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Experimental diabetes research*. 2007;2007:43603.
5. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology*. 2009;54 (1):1-32.
6. Wilkinson-Berka JL. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide. *Current pharmaceutical design*. 2004;10 (27):3331-48.
7. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *Journal of diabetes and its complications*. 2001;15 (5):257-9.
8. Qureshi SA, Lund AC, Veierod MB, Carlsen MH, Blomhoff R, Andersen LF, et al. Food items contributing most to variation in antioxidant intake; a cross-sectional study among Norwegian women. *BMC public health*. 2014;14:45.
9. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
10. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;128:40-50.

11. 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. *European journal of epidemiology*. 2013;28 (2):169-80.
12. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41 (Suppl 1):S13-s27.
13. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42 (Suppl 1):S61-s70.
14. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5 (1):57.
15. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes care*. 2015;38 Suppl:S4.
16. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 1994;112 (9):1217-28.
17. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC, Shapiro A, Yaari S. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol*. 1983;67 (11):759-65.
18. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98 (5 Suppl):786-806.
19. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116 (3):497-503.
20. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*. 2010;59 (5):1244-53.

21. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F, 3rd. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography--Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology*. 1989;96 (6):746-50; discussion 50-1.
22. Ivanisevic M, Stanic R. Importance of fluorescein angiography in the early detection and therapy of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1990;201 (1):9-13.
23. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 1995;113 (8):1019-29.
24. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 1999;127 (6):688-93.
25. Rema M, Saravanan G, Deepa R, Mohan V. Familial clustering of diabetic retinopathy in South Indian Type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2002;19 (11):910-6.
26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105 (10):1801-15.
27. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 1984;102 (4):520-6.
28. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 1989;107 (2):244-9.
29. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91 (12):1464-74.

30. Ballard DJ, Melton LJ, 3rd, Dwyer MS, Trautmann JC, Chu CP, O'Fallon WM, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes care*. 1986;9 (4):334-42.
31. Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 1997;115 (3):351-6.
32. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr*. 1994;125 (2):177-88.
33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352 (9131):837-53.
34. Pinto CC, Silva KC, Biswas SK, Martins N, De Faria JB, De Faria JM. Arterial hypertension exacerbates oxidative stress in early diabetic retinopathy. *Free Radic Res*. 2007;41 (10):1151-8.
35. Berman DH, Friedman EA, Lundin AP. Aggressive ophthalmological management in diabetic end-stage renal disease: a study of 31 consecutively referred patients. *American journal of nephrology*. 1992;12 (5):344-50.
36. Laatikainen L, Summanen P, Ekstrand A, Groop L. Ophthalmological follow-up of diabetic patients after kidney transplantation. *German journal of ophthalmology*. 1993;2 (1):24-7.
37. Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology*. 1993;100 (8):1140-6.
38. Villar G, Garcia Y, Goicolea I, Vazquez JA. Determinants of development of microalbuminuria in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 1999;25 (3):246-54.
39. Duncan LJ, Cullen JF, Ireland JT, Nolan J, Clarke BF, Oliver MF. A three-year trial of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1968;17 (7):458-67.

40. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960). 1996;114 (9):1079-84.
41. Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, et al. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab. 2001;14 (6):337-42.
42. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1996;103 (9):1438-42.
43. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Arch Intern Med. 1997;157 (6):650-6.
44. Shepro D, Morel NM. Pericyte physiology. Faseb j. 1993;7 (11):1031-8.
45. Aiello LP, Cavallerano J, Bursell SE. Diabetic eye disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996;25 (2):271-91.
46. Das A, Frank RN, Zhang NL, Samadani E. Increases in collagen type IV and laminin in galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening--prevention by an aldose reductase inhibitor. Exp Eye Res. 1990;50 (3):269-80.
47. Frank RN, Keirn RJ, Kennedy A, Frank KW. Galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening: prevention by Sorbinil. Investigative ophthalmology & visual science. 1983;24 (11):1519-24.
48. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960). 1961;66:366-78.
49. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. Science. 1997;277 (5323):242-5.
50. Wallow IH, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. Investigative ophthalmology & visual science. 1977;16 (5):447-61.

51. Lakshminarayanan S, Antonetti DA, Gardner TW, Tarbell JM. Effect of VEGF on retinal microvascular endothelial hydraulic conductivity: the role of NO. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41 (13):4256-61.
52. Phipps JA, Clermont AC, Sinha S, Chilcote TJ, Bursell SE, Feener EP. Plasma kallikrein mediates angiotensin II type 1 receptor-stimulated retinal vascular permeability. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*. 2009;53 (2):175-81.
53. Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001;158 (1):147-52.
54. Kinoshita JH. Mechanisms initiating cataract formation. Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol*. 1974;13 (10):713-24.
55. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free radical biology & medicine*. 1994;16 (3):383-91.
56. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes--part I: pathways of vascular disease in diabetes. *Vascul Pharmacol*. 2011;54 (3-6):68-74.
57. Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*. 1992;258 (5082):607-14.
58. Taher MM, Garcia JG, Natarajan V. Hydroperoxide-induced diacylglycerol formation and protein kinase C activation in vascular endothelial cells. *Arch Biochem Biophys*. 1993;303 (2):260-6.
59. Nagpala PG, Malik AB, Vuong PT, Lum H. Protein kinase C beta 1 overexpression augments phorbol ester-induced increase in endothelial permeability. *J Cell Physiol*. 1996;166 (2):249-55.
60. Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyamoto K, Nishiwaki H, et al. PKC-beta inhibitor (LY333531) attenuates leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41 (9):2702-6.
61. Tomlinson DR. Mitogen-activated protein kinases as glucose transducers for diabetic complications. *Diabetologia*. 1999;42 (11):1271-81.



62. Feener EP, Xia P, Inoguchi T, Shiba T, Kunisaki M, King GL. Role of protein kinase C in glucose- and angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor expression. *Contrib Nephrol.* 1996;118:180-7.
63. Studer RK, Craven PA, DeRubertis FR. Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. *Diabetes.* 1993;42 (1):118-26.
64. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med.* 1984;101 (4):527-37.
65. Wang XL, Yu T, Yan QC, Wang W, Meng N, Li XJ, et al. AGEs Promote Oxidative Stress and Induce Apoptosis in Retinal Pigmented Epithelium Cells RAGE-dependently. *J Mol Neurosci.* 2015;56 (2):449-60.
66. Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol.* 1990;68 (7-8):989-98.
67. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev.* 2004;25 (4):612-28.
68. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39 (1):44-84.
69. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001;54 (3):176-86.
70. Pratico D. Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis.* 2005;181 (2):215-24.
71. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1987;107 (4):526-45.
72. Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg P, Jr., Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19 (2):205-21.
73. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology.* 2000;45 (2):115-34.

74. Do DV, Shah SM, Sung JU, Haller JA, Nguyen QD. Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1c. *American journal of ophthalmology*. 2005;139 (4):620-3.
75. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine*. 2015;372 (13):1193-203.
76. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118 (4):615-25.
77. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117 (6):1064-77.e35.
78. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118 (4):626-35.e2.
79. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 1985;103 (12):1796-806.
80. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2017;237 (4):185-222.
81. Hofman P, Blaauwgeers HG, Tolentino MJ, Adamis AP, Nunes Cardozo BJ, Vrensen GF, et al. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. *Vascular endothelial growth factor-A. Current eye research*. 2000;21 (2):637-45.

82. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2012;130 (8):972-9.
83. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117 (11):2146-51.
84. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122 (10):2044-52.
85. Ziemssen F, Schlottman PG, Lim JI, Agostini H, Lang GE, Bandello F. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID-DME and VISTA-DME data. *International journal of retina and vitreous*. 2016;2:16.
86. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2009;127 (3):245-51.
87. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121 (10):1904-14.
88. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121 (12):2473-81.
89. Emerit J, Michelson AM. [Free radicals in medicine and biology]. *La semaine des hopitaux: organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris*. 1982;58 (45):2670-5.
90. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2015;23 (14):1144-70.

91. Jakus V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. *Bratislavske lekarske listy*. 2000;101 (10):541-51.
92. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2004;286 (3):R431-44.
93. Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods in enzymology*. 1994;234:279-93.
94. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free radical biology & medicine*. 2000;29 (11):1106-14.
95. Avignon A, Hokayem M, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants: Do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2012;28 (7-8):715-21.
96. Tanito M, Agbaga MP, Anderson RE. Upregulation of thioredoxin system via Nrf2-antioxidant responsive element pathway in adaptive-retinal neuroprotection in vivo and in vitro. *Free radical biology & medicine*. 2007;42 (12):1838-50.
97. Abe Y, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacological research*. 1999;39 (1):41-7.
98. Scapagnini G, Colombrita C, Amadio M, D'Agata V, Arcelli E, Sapienza M, et al. Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2006;8 (3-4):395-403.
99. Mandal MN, Patlolla JM, Zheng L, Agbaga MP, Tran JT, Wicker L, et al. Curcumin protects retinal cells from light-and oxidant stress-induced cell death. *Free radical biology & medicine*. 2009;46 (5):672-9.
100. Zuo ZF, Zhang Q, Liu XZ. Protective effects of curcumin on retinal Muller cell in early diabetic rats. *International journal of ophthalmology*. 2013;6 (4):422-4.

101. King RE, Kent KD, Bomser JA. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. *Chemico-biological interactions*. 2005;151 (2):143-9.
102. Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bohn SK, Dragland S, Sampson L, et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition journal*. 2010;9:3.
103. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37 (4):277-85.
104. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38 (12):1103-11.
105. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clin Biochem*. 2007;40 (5-6):287-91.
106. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;138:271-81.
107. Satman I, Yilmaz T, Sengül 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.
108. Trovati M, Anfossi G. Insulin, insulin resistance and platelet function: similarities with insulin effects on cultured vascular smooth muscle cells. *Diabetologia*. 1998;41 (6):609-22.
109. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (5 Suppl):S35-42.
110. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes care*. 2003;26 (5):1589-96.
111. Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2000;23 (2):234-40.

112. Jennings PE, Jones AF, Florkowski CM, Lunec J, Barnett AH. Increased diene conjugates in diabetic subjects with microangiopathy. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1987;4 (5):452-6.
113. Opara EC, Abdel-Rahman E, Soliman S, Kamel WA, Souka S, Lowe JE, et al. Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes. *Metabolism: clinical and experimental*. 1999;48 (11):1414-7.
114. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic epidemiology*. 2007;14 (4):179-83.
115. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (London, England)*. 2004;18 (10):963-83.
116. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA ophthalmology*. 2014;132 (11):1334-40.
117. Kastelan S, Tomic M, Gverovic Antunica A, Ljubic S, Salopek Rabatic J, Karabatic M. Body mass index: a risk factor for retinopathy in type 2 diabetic patients. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:436329.
118. Jew OM, Peyman M, Chen TC, Visvaraja S. Risk factors for clinically significant macular edema in a multi-ethnics population with type 2 diabetes. *International journal of ophthalmology*. 2012;5 (4):499-504.
119. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *Journal of diabetes and its complications*. 2004;18 (4):211-5.
120. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Hyman L, Schachat A. Incidence of diabetic retinopathy in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2003;110 (5):941-7.
121. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44 (2):156-63.
122. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77 (2):170-5.

123. Pedro-Botet J, Covas MI, Martin S, Rubies-Prat J. Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension. *Journal of human hypertension*. 2000;14 (6):343-5.
124. Redon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*. 2003;41 (5):1096-101.
125. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114 (3):525-36.
126. Erguder IB, Erguder T, Ozkan C, Bozkurt N, Soylu K, Devrim E, et al. Short-term effects of smoking cessation on blood antioxidant parameters and paraoxonase activity in healthy asymptomatic long-term cigarette smokers. *Inhalation toxicology*. 2006;18 (8):575-9.
127. Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*. 2002;180 (2):121-37.
128. Kowluru RA. Diabetes-induced elevations in retinal oxidative stress, protein kinase C and nitric oxide are interrelated. *Acta diabetologica*. 2001;38 (4):179-85.
129. Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes*. 2001;50 (8):1938-42.
130. Suarez-Pinzon WL, Szabo C, Rabinovitch A. Development of autoimmune diabetes in NOD mice is associated with the formation of peroxynitrite in pancreatic islet beta-cells. *Diabetes*. 1997;46 (5):907-11.
131. Oikawa T, Shimamura M, Ashino H, Nakamura O, Kanayasu T, Morita I, et al. Inhibition of angiogenesis by staurosporine, a potent protein kinase inhibitor. *The Journal of antibiotics*. 1992;45 (7):1155-60.
132. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes*. 1997;46 (9):1473-80.

133. Kowluru RA, Jirousek MR, Stramm L, Farid N, Engerman RL, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia: V. Relationship between protein kinase C and ATPases. *Diabetes*. 1998;47 (3):464-9.
134. Leal EC, Santiago AR, Ambrosio AF. Old and new drug targets in diabetic retinopathy: from biochemical changes to inflammation and neurodegeneration. *Current drug targets CNS and neurological disorders*. 2005;4 (4):421-34.
135. Sharma D, Singh S, Dwivedi S. Status of Oxidative Stress and Antioxidant in Diabetic Retinopathy of Type-2 Diabetic Subjects.
136. Arai K, Maguchi S, Fujii S, Ishibashi H, Oikawa K, Taniguchi N. Glycation and inactivation of human Cu-Zn-superoxide dismutase. Identification of the in vitro glycated sites. *The Journal of biological chemistry*. 1987;262 (35):16969-72.
137. Yokoi M, Yamagishi SI, Takeuchi M, Ohgami K, Okamoto T, Saito W, et al. Elevations of AGE and vascular endothelial growth factor with decreased total antioxidant status in the vitreous fluid of diabetic patients with retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89 (6):673-5.
138. Kanwar M, Chan PS, Kern TS, Kowluru RA. Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48 (8):3805-11.
139. Manning PJ, Sutherland WH, Walker RJ, Williams SM, De Jong SA, Ryalls AR, et al. Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. *Diabetes care*. 2004;27 (9):2166-71.
140. Dakhale GN, Chaudhari HV, Shrivastava M. Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *Advances in pharmacological sciences*. 2011;2011:195271.
141. Lin J, Bierhaus A, Bugert P, Dietrich N, Feng Y, Vom Hagen F, et al. Effect of R- (+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2006;49 (5):1089-96.
142. Zherebitskaya E, Akude E, Smith DR, Fernyhough P. Development of selective axonopathy in adult sensory neurons isolated from diabetic rats: role of glucose-induced oxidative stress. *Diabetes*. 2009;58 (6):1356-64.



143. Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, Kamiya T, Sumi H, Osawa T. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *The Journal of nutrition*. 2002;132 (5):897-900.
144. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Reboussin BA, Rushing J, Marshall JA, Hamman RF. Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy: the San Luis Valley Diabetes Study. *Ophthalmology*. 1998;105 (12):2264-70.
145. Millen AE, Klein R, Folsom AR, Stevens J, Palta M, Mares JA. Relation between intake of vitamins C and E and risk of diabetic retinopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79 (5):865-73.
146. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82 (3):694-9.
147. Natella F, Nardini M, Giannetti I, Dattilo C, Scaccini C. Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002;50 (21):6211-6.
148. Cao G, Russell RM, Lischner N, Prior RL. Serum antioxidant capacity is increased by consumption of strawberries, spinach, red wine or vitamin C in elderly women. *The Journal of nutrition*. 1998;128 (12):2383-90.
149. Record IR, Dreosti IE, McInerney JK. Changes in plasma antioxidant status following consumption of diets high or low in fruit and vegetables or following dietary supplementation with an antioxidant mixture. *The British journal of nutrition*. 2001;85 (4):459-64.

## 8. EKLER

### EK 1: Miktarlı besin tüketim sıklığı anketi

Besinler	Her gün (1.0)	Haftada 5-6 kez (0.7885)	Haftada 3-4 kez (0.498)	Haftada 1-2 kez (0.215)	15 günde 1 kez (0.067)	Ayda 1 kez (0.033)	Hiç Tüketmem (0)	Ev Ölçüsü (ÇB, SB, vb.)	Tüketilen Miktar g/gün mL/gün
<b>Süt ve Süt Ürünleri</b>									
Süt									
Yoğurt, ayran, kefir vb.									
Peynir									
<b>Et, Yumurta, Kurubaklagil</b>									
Kırmızı et									
Tavuk, hindi									
Balık ve su ürünleri									
Sakatatlar (karaciğer, vd.)									
Hazır et ürünleri (sucuk, sosis vd.)									
Yumurta									
Taze baklagiller									
Kurubaklagiller									
<b>Sebze ve Meyveler</b>									
Elma, armut, ayva									
Erik, vişne, kiraz, kayısı, şeftali									
Ahududu, böğürtlen, çilek, kivi									
Muz, yerfıstığı, susam									
Turunçgiller									
Zeytin									
Fındık, badem, ceviz, yerfıstığı									
Yeşil yapraklı sebzeler									
Turpgiller									
Tazefasulye, bakla, bamya, domates, biber, patlıcan, hıyar, karpuz, kavun									
Soğan, sarımsak, pırasa, pancar									
Havuç, kereviz, enginar									
Patates ve ürünleri									
<b>Ekmek- Tahıllar</b>									
Beyaz ekmek türleri									
Tam tahıl ve kepekli ekmekler									
Tahıllar (pirinç, bulgur, makarna, vd.)									
Diğer Tahıllar									
Kek/Pasta/Bisküviler									
<b>İçecekler</b>									
Meyve suyu/Nektar									
Kahve, neskafe									
Çay (siyah, yeşil)									
Bitki çayları									
Şarap ve benzeri içecekler									
<b>Yağ, Şeker, Tatlı</b>									
Bitkisel sıvı yağlar									
Margarinler									
Tereyağı									
Diğer katı yağlar (kuyruk, iç yağı)									
Şeker, bal, reçel, pekmez									
Şekerleme, lokum, çikolata									