



T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART  
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



RETİNAL HASTALIKLAR VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ESRA ARICAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BURAK TURGUT

Çanakkale 2023

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETİNAL HASTALIKLAR VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. ESRA ARICAN

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. BURAK TURGUT

Bu tez, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TTU-2022-3901 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çanakkale 2023

## BEYAN

**Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.**

Dr. Esra Arıcan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan, cerrahi açıdan sabır ve özveri göstererek desteğini esirgemeyen, tez sürecimi destekleyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Burak Turgut'a; cerrahi olarak gelişimimize büyük katkı sağlayan, cerrahi yaklaşımıyla bize yeni bir pencere açan ve bakış açımızı genişleten kıymetli hocam Doç. Dr. İsmail Erşan'a; bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve her durumda yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğretim üyesi Hakika Erdoğan ve Dr. Öğretim üyesi Çağlar Bektaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Aile gibi hissettiğimiz ve her an birbirimizi kolladığımızı bildiğim doktor arkadaşlarıma, süreçte yanımda oldukları ve süregelen destekleri için teşekkürü bir borç bilirim.

Ameliyathanede her zaman güvende hissettiren, hemşirelerimize ve tüm personellerimize teşekkür ediyorum.

Tüm zor şartlarla başa çıkmamı sağlayan, uzakta ama bir o kadar da yakın hissettiren Aynur ve Selma'ya; Çanakkale'yi anlamlandıran ve son bir yılımı güzelleştiren Seda başta olmak üzere tüm dostlarıma minnettarım.

Sevgi dolu annem Lale'ye, babam Mazen'e ve kardeşim Meral Esin'e bana bu zor süreçlerde gösterdikleri sabır ve özveri için teşekkür ederim.

Dr. ESRA ARICAN

ÇANAKKALE, AĞUSTOS 2023

## ÖZET

### RETİNAL HASTALIKLAR VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Bu çalışmamızın amacı, oksidatif stres belirteçleri olan serum IMA ve tiyol düzeylerine bakarak, retinal hastalıkların evreleri ile oksidatif hasar arasındaki ilişkiyi göstermektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Göz Hastalıkları retina biriminde takipli hastaların ve kontrol için kliniğimize başvuran sağlıklı kişilerin dahil edildiği, prospektif bir çalışmadır. Her grup 30'ar kişi içeren, 6 gruptaki toplam 180 hastadan oluşmaktadır. Bu gruplar şunlardır; sağlıklı kontrol grubu, kuru ve yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) grupları, diyabeti olup retinopatisi olmayanlar (DM NON-DRP), nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDRP) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDRP) grupları. Tüm grupların serum IMA değerleri kontrol grubu ve yaş tip YBMD hastalarının ise serum tiyol değerleri çalışılmıştır. Serum IMA, Human iscemia modifed albümin elisa kitleri kullanılarak elisa yöntemiyle çalışıldı. Tiyol-disülfid parametreleri ise tiyol-disülfid kitleri kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

**Bulgular:** Serum IMA değerleri kıyaslandığında kontrol grubu ile kuru tip YBMD hariç tüm gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ( $p<0.05$ ). Yaş tip YBMD hastalarında kuru tiptekilere göre serum IMA değeri anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). NPDRP ve PDRP grupları arasında ise serum IMA değeri anlamlı fark yaratmamaktayken ( $p=0.379$ ), DM NON-DRP hastalarında bu iki gruba kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Nativ tiyol değeri kuru tip YBMD de kontrol grubuna göre anlamlı düşük olmakla birlikte ( $p<0.05$ ), total tiyol değeri düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.141$ ). Disülfid değeri yaş tip YBMD hastalarında yüksek ancak anlamlı değildir ( $p=0.584$ ).

Serum IMA değeri ile nativ tiyol değeri arasında güçlü negatif korelasyon mevcuttur ( $p<0.05$ ) ancak total tiyol ve disülfid ile IMA değeri arasında korelasyon yoktur ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Oksidatif stres belirteçleri olan serum IMA ve tiyol değerleri, beklenildiği gibi kontrol grubuna kıyasla retinal hastalıklara sahip gruplarda daha yüksek izlenmiştir. Bu sonuç retinal hastalıkların patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir rolü olduğu fikrini desteklemektedir. Şaşırtıcı olarak serum IMA değeri DM NON-DRP hastalarında, DRP hastalarına göre yüksek izlenmiştir. Ancak bu durum vücut kitle endeksleri (VKİ), kan

glukoz düzeyleri ve glikolize hemoglobin değerlerinin göz ardı edilmesi ile açıklanabilir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının serum IMA düzeyi ile olan ilişkisini açıklamak için daha geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Kuru tip YBMD grubunda serum IMA değerinin kontrol grubuna kıyasla fark yaratmaması hayat tarzı, sigara-alkol kullanımı, antioksidan destek alımı, hastalığın evresi gibi faktörlerin dikkate alınmaması ile açıklanabilir. Total tiyol ve nativ tiyol değerinin yaş tip YBMD hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunması YBMD patogenezinde oksidatif stresin rolü olduğuna işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Oksidatif Stres, Retina, Diyabetik Retinopati, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

## ABSTRACT

### Evaluation of the Relationship Between Retinal Diseases and Oxidative Stress Parameters

**Purpose:** The purpose of this study is to demonstrate the relationship between stages of retinal diseases and oxidative damage by examining serum IMA and thiol levels, which are markers of oxidative stress.

**Materials and Methods:** This prospective study included patients who were followed up in the retina unit of Çanakkale Onsekiz Mart University Ophthalmology Department and healthy people who applied to our clinic for control. Divided into a total of 6 groups, each comprising 30 individuals, the study included the following groups: Healthy control group, dry-type and wet age-related macular degeneration (AMD) groups, diabetes patients without retinopathy (DM NON-DRP), non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR), and proliferative diabetic retinopathy (PDR) groups. Serum IMA values were measured in all groups, while serum thiol values were examined in the control group and wet AMD patients. Serum IMA was studied by elisa method using Human ischemia modified albumin elisa kits. Thiol-disulfide homeostasis parameters were measured spectrophotometrically using thiol disulfide kits. Serum IMA was studied by elisa method using Human ischemia modified albumin elisa kits. Thiol-disulfide parameters were measured spectrophotometrically using thiol-disulfide kits.

**Results:** When serum IMA values were compared, a significant difference was observed between all groups except the control group and dry AMD group ( $p < 0.05$ ). The serum IMA value was significantly higher in wet AMD patients compared to dry AMD patients ( $p < 0.05$ ). While there was no significant difference in serum IMA values between NPDR and PDR groups ( $p = 0.379$ ), DM NON-DRP patients exhibited significantly higher values compared to these two groups ( $p < 0.05$ ). Native thiol value was significantly lower in dry AMD compared to the control group ( $p < 0.05$ ), and although total thiol value was lower,



it was not statistically significant ( $p=0.141$ ). Disulfide value was higher in AMD patients, but not statistically significant ( $p=0.584$ ).

There is a statistically significant negative correlation between serum IMA (Ischemia Modified Albumin) level and native thiol value ( $p<0.05$ ). However, no statistically significant correlation was observed between IMA value and total thiol as well as disulfide levels ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Serum IMA and thiol values, which are markers of oxidative stress, were found to be higher in groups with retinal diseases compared to the control group, as expected. This result supports the notion that oxidative stress plays a significant role in the pathogenesis of retinal diseases. Interestingly, the serum IMA value was higher in DM NON-DRP patients compared to PDR patients. However, this can be explained by neglecting factors such as body mass index (BMI), blood glucose levels, and glycosylated hemoglobin values. The relationship between serum IMA levels and microvascular complications of diabetes requires broader-based studies for further clarification. The lack of difference in serum IMA value in the dry AMD group compared to the control group may be attributed to factors such as lifestyle, smoking, alcohol consumption, and the stage of the disease not being considered. When compared to controls, total thiol and native thiol values were found to be lower in wet AMD patients, indicating the role of oxidative stress in the pathogenesis of AMD.

**Keywords:** Oxidative Stress, Retina, Diabetic Retinopathy, Age-Related Macular Degeneration

## İÇİNDEKİLER

İç kapak

Kabul-onay sayfası

Beyan

Teşekkür

Özet

Abstract

İçindekiler

Şekiller Dizini

Tablolar Dizini

1- GİRİŞ VE AMAÇ

1

2- GENEL BİLGİLER

4

2.1 Retina histolojisi ve anatomisi

2.1.1 Retina histolojisi

2.1.2 Retina anatomisi

2.1.3 Retinan vasküler yapısı

2.2. Retina ve oksidatif stres

2.2.1 Serbest radikaller

2.3 İskemik modifiye albümin

2.4 Tiyol/disülfid dengesi

2.5 Retinal ven tıkanıklığı

2.5.1 Etiyoloji ve risk faktörleri

2.5.2 Patogenez

2.5.3 Tanı

2.5.4 Tedavi

2.6 Diyabetik retinopati

2.6.1 Diyabetik retinopati evreleri

2.6.2 DMÖ sınıflandırması

2.6.3 Etiyoloji ve risk faktörleri

2.6.4 Patogenez

2.6.5 Tanı

2.6.6 Tedavi

2.7 Diyabet ve oksidatif stres

2.8 Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

2.8.1 Etiyoloji ve risk faktörleri	
2.8.2 Patogenez	
2.8.3 Tanı	
2.8.4 Tedavi	
2.9 YBMD ve oksidatif stres	

<b>3- GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>29</b>
<b>4- BULGULAR</b>	<b>32</b>
<b>5- TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>41</b>
<b>6- KAYNAKLAR</b>	<b>51</b>

## KISALTMALAR

YMBD :Yaş bağlı makula dejenerasyonu

OKT :Optik kohorens tomografi

DRP :Diyabetikretinopati

RVT :Retinal ven tıkanıklığı

FFA :Fundusfloresein anjiografi

RPE :Retina pigment epiteli

VEGF :Vaskuler endotelyal growth fakör

DMÖ :Diyabetik makular ödem

ROT :Reaktif oksijen türleri

## ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil 1-Retina tabakaları.....	5
--------------------------------	---



## TABLolar DİZİNİ

<b><u>TABLO</u></b>	<b><u>SAYFA NO.</u></b>
<b>Tablo 1:</b> Hasta grupları.....	32
<b>Tablo 2:</b> Cinsiyet.....	32
<b>Tablo 3:</b> Hastaların yaş ortalaması (grup ayrımı olmaksızın).....	33
<b>Tablo 4:</b> Hastaların yaş ortalaması (gruplara göre).....	34
<b>Tablo 5:</b> Yaş farkı (gruplara göre).....	34
<b>Tablo 6:</b> İskemik modifiye albümin değerleri (gruplara göre).....	35
<b>Tablo 7:</b> Kontrol grubu ile diğer grupların kıyaslanması.....	36
<b>Tablo 8:</b> Gruplar arası serum IMA değerlerinin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 9:</b> Grupların tiyol değerleri.....	37
<b>Tablo 10:</b> Grupların tiyol/disülfid oranları.....	38
<b>Tablo 11:</b> Serum IMA ile disülfid arasındaki korelasyon.....	39
<b>Tablo 12:</b> Serum IMA ile total tiyol arasındaki korelasyon.....	39
<b>Tablo 13:</b> Serum IMA ile nativ tiyol arasındaki korelasyon.....	40

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Retinanın beynin bir uzantısı olduğu ve oksijen tüketimi en yüksek olan dokulardan biri olduğu ileri sürülmüştür. Retinanın aerobik glikoliz aktivitesi beyne göre daha yüksektir. Aynı zamanda çeşitli uyarıcılara son derece duyarlıdır (1). Ayrıca retina çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengindir; bu yağ asitleri lipid peroksidasyonuna karşı hassastır (2). Reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimine bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres, diyabetik retinopati (DR), retina damar tıkanıklığı, retinitis pigmentosa (RP), yaşa bağlı maküler dejenerasyon (YBMD), glokom ve prematürite retinopatisi (ROP) gibi bir çok hastalığın patogeneze katkıda bulunmaktadır(3).

İnsan nüfusunun artışına paralel olarak, tıp alanındaki ilerlemelerle birlikte, yaşlı popülasyonda artış görülmektedir. Bu durum ileri yaş hastalarda daha çok gördüğümüz retinal hastalıkların sıklığının artacağını göstermektedir. İlerleyici ve geri dönüşsüz görme kaybına sebep olan retinal hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi de bu durumda önem kazanmaktadır. Hem sosyal hem ekonomik etkileri olan bu hastalıklara hızlı tanı konulması ve uygun tedavilerin keşfedilmesi önemli koruyucu hekimlik uygulamalarıdır.

Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları sonucu canlı hücrelerde metabolik yan ürünler olan serbest radikaller oluşabilir. Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içerir. ROT, endojen veya ekzojen kaynaklı olabilir(4). ROT'lar metabolik olarak aktif olup proteinler, lipid membranlar ve DNA gibi moleküllerle etkileşime açıktırlar. Oksidatif stres, oksidasyon ve redüksiyon arasındaki dengenin oksidasyon lehine bozulmasıyla oluşur ve yükselmiş ROT ve serbest radikal seviyesi veya antioksidan molekül azlığı olarak tanımlanabilir(5). Normal fizyolojik koşullar altında, ROT üretimi ve atılımı arasında bir denge mevcuttur. Ancak aşırı metabolik aktiviteler sonucu, ROT büyük ölçüde birikebilir. Bu birikim, hücrelerde ve organlarda oksidatif stres meydana getirebilir(6). Uzun süreli oksidatif stres ise hedef organlarda hücresel hasara sebep olur. Bu nedenle, ROT üretiminin engellenmesi ve çeşitli yollarla aşırı ROT'un ortadan kaldırılması, gözle ilgili hastalıkların tedavisi için kullanılan terapötik yaklaşımlardandır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyon (YBMD), dünya genelinde körlüğün önemli bir nedenidir ve kronik, geri döndürülemez bir hastalıktır. RPE ile Bruch zarı (BrM) arasında yağ ve protein birikintileri; fotoreseptörlerin, RPE'nin ve retina nöronlarının kaybı; ve neovaskülarizasyon, temel patolojik süreçlerdir.

Birçok çalışma, oksidatif stresin YBMD'nin patogenezinde rol oynadığını göstermiştir(7). Malondialdehit, protein karbonilleri ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin gibi oksidatif stres belirteçlerinin seviyeleri, YBMD hastalarının kan serumunda önemli ölçüde artmıştır. Bu bulgu, sistemik oksidatif stresin YBMD ile ilişkili olduğunu göstermektedir(8,9). YBMD'li donör gözlerin BrM'sinde karboksietilpirrol (KEP) ve hasarlı proteinler daha yüksek oranda saptanmıştır. KEP, oksidatif stres sırasında dokosaheksaenoik asitten (DHA) oluşur(10). Fotoreseptör dış segmentleri DHA bakımından zengindir ve bu da onları oksidatif hasara hassas hale getirir. Hücrelerde stres yaratan durumlarda, fotoreseptör dış segmentleri kendini tamir edebilmek için sürekli bir metabolik aktivite gösterir, bu da RPE hücrelerinde anormal ROT üretimine sebep olur(11). ROT aşırı birikimi, hücre yapısı ve işlevinde bozukluklara neden olabilir, bu durumda kendi içinde ROT üretimini artırır. Sonuç olarak yüksek oksijen metabolizması, sürekli ışık maruziyeti ve yüksek çoklu doymamış yağ asidi konsantrasyonları retinayı oksidatif hasara yatkın hale getirir. Bu nedenle, oksidatif stres YBMD'nin patofizyolojisinde önemli roller oynar.

Diyabetik retinopati, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve yetişkinlerde geri dönüşümsüz görme kaybının en sık nedenlerinden biridir(12,13). Diyabet hastalarının %90'ı tanı aldıktan sonraki 25 yıl içinde DR komplikasyonları ile yüzleşmeye başlar (14). Oksidatif stres ve enflamasyonun, retinadaki yoğun damar ağrı ve kronik ışık maruziyeti nedeniyle DR'nin patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir (15). Kronik hiperkolesterolemi, ROT üretiminde artışa yol açar ve mikrodamarları oksidatif strese hassas hale getirir. Redoks hemostazı bozulunca retinal nöronların kaybıyla süreç ilerler ve bunu retina-kan bariyerinin yıkılması sonucu artan vasküler geçirgenlik izler. Retinal hücrelerde biriken fazla miktardaki ROT, protein ve DNA'lara doğrudan zarar verir ve DR'nin patogenezinin etkiler(16,17). Hücrel ROT'un ana kaynağı mitokondrilerdir ve DR'deki başlıca O<sub>2</sub>- katkı sağlayıcısı olan fotoreseptörlerde bol miktarda bulunurlar(18). Çalışmalara göre, mitokondriyal işlev bozukluğunu sırasıyla retinal hücrelerde ROT üretimini, optik sinir hücrelerinin aktivitesini ve fotoreseptörlerin işlevini etkiler(19). Ayrıca, hiperkolesterolemi tarafından tetiklenen metabolik anormalliklerin yol açtığı yan ürün birikimleri, protein kinaz C, heksozamin, polyol akışı ve ileri glikasyon ürünleri gibi etkenler aracılığıyla ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT) oluşumunu teşvik edebilir. Bu durum, oksidatif stresi artırarak retinal nöronların ölümüne neden olabilir(20,21). Ayrıca, hidroperoksil türü gibi oksijen



kökenli serbest radikaller, lipid peroksidasyonuna yol açabilir; bu da ROT üretimini hızlandırarak RPE hücrelerinin yaşlanmasını tetikleyebilir ve DR'nin ilerlemesini kolaylaştırabilir(22). Dolayısıyla, oksidatif stresin DR ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı söylenebilir.

Diyabetik retinopati tedavisinde lazer fotokoagülasyon, sistemik hastalıkların kontrolü, cerrahi ve anti-vegf tedavileri dışında noninvaziv kolay ulaşılabilir, kullanılabilir tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Mevcut bu yöntemler, geç aşamalarda devreye girer ve geçici olarak görme kaybını azaltabilir (23). Ancak, ciddi görme kaybının geri döndürülebilmesi hala zordur. Oksidatif stres, DR ilerlemesinde ana bir faktör olarak erken aşamada önemli bir hedef noktadır. Polifenoller, sebzeler, meyveler vb. gibi ürünlerde bol miktarda bulunan antioksidanlardır ve DR' ye karşı koruyucu etkileri gösterilmiştir (24,25). Bunların ROT/RNT'yi azaltarak NOS aktivitesini devre dışı bıraktığı çeşitli deneysel modellerde gösterilmiştir(26).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında yapılan çalışmalarda bilinen antioksidanlar olan C, E vitamini,  $\beta$ -karoten, çinko (çinko oksit olarak) ve bakır içeren AREDS formülünün günlük besinlere eklenmesinin, YBMD ilerleyişini yavaşlattığı gösterilmiştir(27). Akdeniz diyetinin uygulanmasının da benzer şekilde YBMD geliştirme riskini azalttı(28). Yüksek linoleik asit, tekli doymamış yağ, oleik asit veya doymuş yağ içeren diyetlerin ise YBMD ilerleme riskini artırdı(29). Her ne kadar antioksidan besin takviyeleri bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar gösterebilir yararlı olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur(30).

Bu çalışmada bizim amacımız retinal hastalıklarda kolay uygulanabilir kan testleri olan serum IMA ve tiyol düzeylerine bakarak, hastalığın şiddetine göre evrelendirilmesi ve bu evreler ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi göstermektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Retina anatomisi ve histolojisi

#### 2.1.1.Retina histolojisi

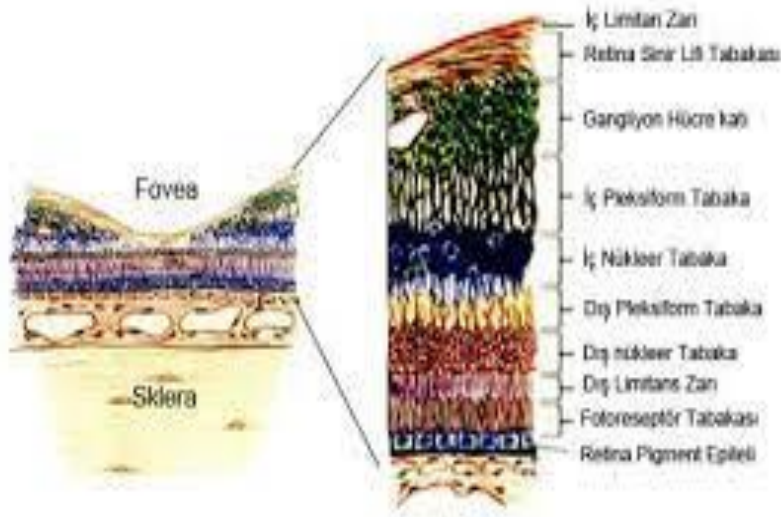
Embriyolojik hayatta retina optik vezikülün uç bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon yolu ile meydana gelir. İntrauterin ilk ay içerisinde optik vezikül yüzey ektodermine yaklaşır ve lens vezikülü belirir. Aynı zamanda optik vezikülün kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış kısmı RPE'yi, iç kısmı ise retinanın diğer katlarını oluşturur.

Retina dıştan içe doğru 10 tabakaya ayrılmıştır(31):

1. Retina pigment epiteli (RPE): Nöral retina ile koroid arasında yerleşir.
2. Fotoreseptör tabaka: Kon ve rod hücrelerini içerir.
3. Dış limitan membran: Fotoreseptör hücrelerin ve müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur, gerçek bir membran olarak tanımlanmaz. Fotoreseptörler bu membranı delerek ilerlerler. Bu membran fazla miktarda fenestrasyon içerir. Periferik retinaya uzanan dış limitan membran ora serrataya ulaştığında pigment epiteli ile birleşir.
4. Dış nükleer tabaka: Fotoreseptör hücrelerin nükleuslarını içerir.
5. Dış pleksiform tabaka: Retinada hücrelerin ilk sinaps yaptığı tabakadır. Basil ve konilerin sinaptik uzantıları ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içerir. Makula da fotoreseptör hücrelerin aksonları daha uzun ve foveada oblik ilerledikleri için dış pleksiform tabaka daha fibröz yapıdadır. Bu tabaka 'Henle tabakası' olarakta isimlendirilir. Bazı hastalıklarda görülen (örn; sistemik hipertansiyon) yıldız paterninde birikim Henle tabakasının bu özelliği ile ilişkilidir.
6. İç nükleer tabaka: Bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içeren tabakadır.
7. İç pleksiform tabaka: Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve bu hücrelerin sinapslarını içerir.
8. Gangliyon hücreleri tabakası: Ganglion hücrelerinin nükleuslarından meydana gelir.

9. Sinir lifi tabakası: Ganglion hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur.

10. İç limitan membran: Gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin ayakları uzantılarının bazal laminaya yapışmasından oluşur.



Şekil 1. Retina tabakaları ((Fundamentals and Principles of Ophthalmology , BCSC Section 2, AAO Copyright © 2011, den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

### Retina Pigment Epiteli

Bol miktarda melanin içeren, nörosensoriyal retina ile koroid arasında uzanan tabakaya RPE denilir. RPE' nin en önemli görevleri; KRB'yi oluşturmak ve devamlılığını sağlamak, A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek, elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu, fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu, subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamaktadır(32).

RPE tabakası tek katlı hekzagonal hücrelerden oluşur. Makula bölgesindeki hücreler melanozom bakımından zengin olup uzun ince yapıdadırlar. Perifere doğru daha düz,daha az pigment içeren daha kalın bir yapıya ulaşırlar. Doğumla birlikte bir insan retinasında 4-6 milyon RPE hücresi izlenir ve yaşla birlikte RPE hücrelerinin sayısı, retina yüzey alanı artışına göre göreceli olarak daha az artar. RPE hücreleri arasında zonula okludens ve zonula adherens olarak adlandırılan sıkı bağlantı kompleksleri izlenir ve dış KRB'yi oluştururlar(32). Zonula okludensler su ve iyonların serbest geçişini önlemektedirler. Yaş

ilerledikçe RPE tarafından sindirime uğrayan rezidüel cisimler, fagozomlar ve diğer metabolik artıklar bazal laminanın altında birikerek druzen olarak isimlendirir.

### **Retina Pigmentleri**

**Melanin:** Melanozom granülleri içinde yer alırlar. Embriyolojik olarak vücutta ilk pigmente olan doku, RPE'dir. Melanin antioksidan etkili bir ajandır. Potansiyel olarak retinaya toksik etkileri olabilecek maddeleri toplar. Aynı zamanda optik sistemin ve foveanın gelişiminde yardımcı rolü olduğu düşünülmektedir.

**Lipofuskin:** Yaşlanma ile birlikte bazal lamina altında birikim gösteren bir RPE pigmentidir. Lipofuskinin, RPE hücreleri tarafından metabolize edilen fotoreseptör dış segmentleri ya da oksidasyona uğratılan membran yapıları olabileceği düşünülmektedir.

### **Nörosensoryal Retina**

1. Fotoreseptörler
2. Bipolar hücreler
3. Ganglion hücreleri
4. Amakrin ve horizontal hücreler
5. Nöronlar dışında nöroglial hücelere benzeyen destek hücrelerinden oluşur.

### **Fotoreseptörler**

Koni ve basil olarak adlandırılan iki tip fotoreseptör vardır ve bunlar RPE ile dış limitan membran arasında yer alırlar. İç ve dış segment her fotoreseptörün ana yapısını oluşturur. Dış segment, mukopolisakkarit matriks içerisinde ve RPE'nin apikal uzantıları ile temas halinde olan kısımdır. Aynı zamanda ışığa duyarlı olan segmenttir. Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri ile RPE arasında sıkı bağlantılar ve diğer intersellüler bağlantılar yoktur. Basiller gece görüşünden ve alacakaranlıkta görmeden sorumlu olan ana hücreler olup foveada yerleşim göstermezler. Makuladan periferde doğru ilerledikçe basillerin sayıları artar. Koniler parlak ışıkta görme, renkli görme ve keskin görmeden sorumlu esas fotoreseptör hücrelerdir ve silindir şeklindedirler. Retinada 6,3-6,8 milyon kadar koni izlenir. İnsan retinasındaki koniler 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere üç ışık spektrumu içindeki fotonları emerler.

**Bipolar Hücreler:** Dendritik uzantıları dış pleksiform tabakada fotoreseptör hücreler ile sinaps yaparken, aksonları iç pleksiform tabakada ganglion ve amakrin hücreler ile sinaps yapan radyal yerleşimli hücrelerdir.

**Gangliyon Hücreleri:** Görme yolunun 2. nöronlarını oluşturan ve retinanın iç tabakalarına yerleşmiş hücrelerdir. Makulaya ilerledikçe gangliyon tabaka sayısı artış gösterir ancak foveaya doğru azalarak tamamen kaybolurlar. Dendritleri bipolar hücrelerin aksonları ve amakrin hücreler ile sinaps yapan, multipolar hücrelerdir.

**Amakrin ve Horizontal Hücreler:** Fotoreseptör hücrelerin terminal kısmında yer alan genişlemelerinin etrafında bulunurlar. Retina yüzeyine paralel yerleşim gösteren bir adet uzun ve çok sayıda kısa uzantıları olan multipolar yapıda hücrelerdir. Horizontal hücrelerin görme fizyolojisinde uyarıların integrasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Amakrin hücreler ise bol sitoplazmalı, parçalı nükleuslu ve çok sayıda dendritleri olan aksonsuz hücrelerdir.

### **2.1.2 Retina anatomisi**

#### **Makula**

Birkaç ganglion hücre tabakasından oluşan ve temporal damar arkları arasında dikey olarak yerleşim gösteren, yaklaşık 5.5-6 mm çapında, ksantofil içeren retina bölgesi makula olarak isimlendirilir. Makula lutea ise otopsislerde merkezi retinadaki sarı renkten ismini alır ve bu renk özellikle Henle lifi tabakasındaki bol miktarda yer alan karotenoid pigmentlerinden esinlenerek verilmiştir. Oksitlenen karotenoidler (lutein ve zeaksantin) santral makula içinde birikerek sarı bir renk meydana getirir. Foveal RPE'nin yüksek konsantrasyonda melanin pigmenti içermesi ve makulada bolca bulunan ksantofil pigmenti Fundus floresin anjiyografi (FFA) esnasında, makulada koroidal floresansın maskelenmesinin sebebidir.

#### **Fovea**

Yaklaşık 1.5 mm çapında santral retinal çukurluktur ve optik sinir başı ile büyüklüğü benzerdir. Optik sinir başı baz alındığında, optik sinir başının ortasından çekilen hayali düz bir çizginin yaklaşık 4 mm temporalinde ve 0.8 mm aşağısında bulunur. Fovea 22 derece konkav yapıdadır çünkü 2. ve 3. nöronlar tarafından yana itilir(33). Foveada retina kalınlığı 0.25 mm iken bu komşu arka kutup retinal kalınlığının neredeyse yarısıdır. Foveada sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka izlenmez. İç nükleer tabaka iki sıra

şeklinde azalır. Foveanın santral kısmında sadece koniler bulunur(33). İnternal limitan membran ( İLM) kalınlığı ile vitreus yapışıklıkları arasında ters bir ilişki vardır ve bu nedenle adhezyon foveolada en güçlüdür. Fovea kenarı biomikroskopik olarak İLM'in oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir(33).

### **Foveola**

350 mikron çapında, 150 mikron kalınlığında basil fotoreseptörlerinden yoksun, sadece koni hücrelerini içeren fovea çukurluğuna verilen isimdir. Avasküler foveola kapilleri tarafından çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyinde yer alır ve 250-600 mikron çapındaki avasküler zonu oluşturmaktadır(34).

### **Umbo**

Foveola merkezi umbo olarak isimlendirilmektedir ve keskin görmekten sorumlu bölgedir. Umbo, retinanın en ince yeridir.

### **Parafovea**

Foveanın hemen çevresinde bulunan bu alan iç nükleer tabaka ve ganglion hücreleri tabakasındaki sinir hücrelerinin laterale kaymaları nedeniyle retinanın en kalın bölgesidir.

### **Perifovea**

Yaklaşık 1500 mikron çapındaki bu alanda koni-rod hücrelerinin oranı 1/2'dir. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve bipolar hücre tabasından meydana gelir. Fovea merkezinden yaklaşık 2.75 mm'ye kadar uzanır ve burada ganglion hücre tabakası diğer periferik retinada olduğu gibi tek nükleoslu tabaka halinde yer alır.

### **Ekvator**

Arka kutup ile ora serrata arasında kalan retina bölümüne verilen isimdir.

### **Ora serrata**

Retinanın en uzak yeri olup, gören retina ile görme işlevi olmayan pars plananın birleştiği yerdir. Başka şekilde ifade edecek olursak retina ile pars plana arasındaki sınırdır. Periferik retina ora serrataya doğru incelik ve pars planaya ulaştığında non pigmente epitel halini alarak devam eder. Dişli görünümü nedeniyle ora serrata olarak isimlendirilmiştir.

Ekvator ise ora serratanın 6-8 mm arkasında yer alan kısımdır(35). Ora serrata periferel retinal dejenerasyonların en sık görüldüğü retina alanıdır.

### 2.1.3 Retinanın vasküler yapısı

Retina, papillanın çevresinde bulunan ana damar yapıları haricinde gerçek arter ve ven yapısı içermez. Uç-arter yapısındaki retinal arterler, bu özellikleri sebebiyle arteriovenöz anastomoz içermezler. Retina ve koroidin venöz drenajı çoğunlukla santral retinal ven (SRV) ve dalları yoluyla olmaktadır.

Retina birim ağırlık başına oksijen tüketiminin yüksekliği açısından insan vücudundaki diğer dokulardan farklılaşır. İki ayrı dolaşım sistemi ile metabolik ihtiyaçlarını karşılar. Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epitelinden meydana gelen retina tabakalarının (retinanın 1/3 dış kısmı) beslenmesi koroid dolaşımı, geri kalan 2/3'lük iç retinal tabakaların beslenmesi ise santral retina arteri tarafından sağlanır. Bu iki sistem anatomik ve fizyolojik olarak birbirinden ayrılır. Koroidal dolaşım, daha yüksek akımlı ve değişken olmakla birlikte metabolitlerin koroid ve çevresindeki dokularda serbest geçişine izin verir(36).

Retinal dolaşım, koroidal dolaşıma kıyasla retinaya daha fazla oksijen desteği sağlayan daha düşük akımlı ancak sabit bir sistemdir. Koroidal dolaşım ise hem besleyici hem de soğutucu bir sistem görevi görür. Retina kan damarlarının otonom sinir sistemi innervasyonu mevcut değildir. Özellikle CO<sub>2</sub> gibi metabolik ürün birikimi, pH değişiklikleri ve O<sub>2</sub> ihtiyacı retinal dolaşımı etkileyebilir(36).

İntrauterin hayatın 4. Ayına kadar avasküler yapıda olan retinanın, hyaloid arterden gelişimi başlar. Papilladan başlayan ve vitreus içerisinde lens arkasına doğru uzanım gösteren tek bir damar sisteminden köken alır. Hyaloid arterin çıkış noktasının çevresinde yer alan hücreler, her yöne gelişim ve dağılım göstererek retina damarlarını meydana getirirler. İntrauterin 6. ve 7. ayda retina ekvatorunda iç nükleer tabakaya kadar ulaşmış olan retina damarları, 8. aya gelindiğinde ise ora serrataya ilerlemişleridir. Primitif kapiller ağda bu aşamalarda gelişmeye başlar. Doğum sonrası 3. ayda retina damar yapısı erişkin retina yapısına erişir. Retina dolaşımının ana kaynağı SRA olup normal gözlerin % 25'inde bulunan silioretinal arterde diskin yanında yer alan küçük bir makula alanının beslenmesine katkı sağlar (36).

## **Retina arterleri**

Oftalmik arter, internal karotid arterin bir dalıdır. Optik kanal içinde seyreder. Seyri sırasında optik siniri üstten çaprazlar ve iç tarafa doğru yönelerek dallara ayrılır. Santral retina arteri (SRA) optik sinire penetre olduktan sonra glob içine doğru uzanım gösterir. SRA, lamina kribrozadan geçtikten sonra internal elastik tabakasını ve kas tabakasını kaybederek retina içinde dallara ayrılır. Lamina kribroza sonrası SRA'nın dalları genellikle sinir ağına uygun bir dağılımda izlenir. SRA papillada SRV'nin nazalinde yerleşim gösterir ve optik sinire genellikle SRV düzeyinde veya SRV'nin önünde penetre olur.

Tipik olarak optik diskten çıktıktan sonra superior ve inferior dallara ayrılan SRA, orta meridyeni geçmeyecek şekilde temporal ve nazal retina alanlarına doğru yayılım gösterir. Kollateral damarların orta hattı geçmesi venöz okluzif hastalığa işaret eder.

Retina venleri (başlıca venüller) çoğunlukla retina arterleri tarafından önden çaprazlanır. Retina arter ve venleri iç retinada yerleşmişlerdir. Çaprazlaşmanın görüldüğü bu bölgeler retina ven tıkanıklığının en sık görüldüğü alanlar olduğun için önem taşır (37).

## **Retina venleri**

SRA ve SRV lamina kribrosa çevresinde ortak bir bağ doku tarafından çevrelenmiş olup damar tıkanıklıklarının en sık görüldüğü yerlerde yine bu bölgedir. SRA ve SRV damar duvarlarının bir kısmı birlikte ilerledikleri ortak bir alanda daralır. Bağ dokusunun düzensiz yapısı, ven üzerindeki artmış bası ve arter kan akımındaki azalma ile damar lümeninde tromboza yatkınlık meydana gelir. Optik diskteki optosiliyer şantlar (örn; SRVT fundus muayenesinde gördüğümüz) retina ve koroid dolaşimleri arasında yer alan potansiyel anastomozların patolojik süreçler sonucu genişlemesi ile oluşur. SRV'nin pial venlerle birleştiği bölümlerinde kollateral sayısı daha da fazlalaşır. Retinada makuladan periferde doğru ilerledikçe ven duvarındaki kas hücreleri perisitler ile yer değiştirmeye başlar. Kasılabilme yeteneğine sahip olmayan perisitler nedeniyle kan akımı azalmaya ve viskozitesi artmaya başlar. Sonuçta venöz dolgunluk meydana gelir.

Çaplarını kıyaslırsak venler arterlerden daha büyük çaplı damarlardır. İlerleyişlerine baktığımızda ise arterler daha yüzeysel seyreder ve venöz damarları yukarıdan çaprazlar. Arteriovenöz çaprazlaşma alanlarında damarlar tunika adventisya ile sarılıdır. Retina venleri santral retinal vene drene olurlarken, SRV superior oftalmik ven yolu ile veya direk olarak kavernoöz sinüse drene olur(36) .



## 2.2 Retina ve oksidatif stres

Süregelen oksijen tüketimi nedeniyle görme yollarında sinyal indüklenmesi sonucu üretilen reaktif oksijen ürünleri, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesi ve fotoreseptör hücrelerinin fagositozu gibi nedenlerle retina kronik oksidatif strese maruz kalır. Sağlıklı durumda, retinada bulunan tüm hücre tipleri oksidatif stres koşulları altında hemostazı koruyabilir. Ancak, pro ve antioksidatif sistem arasındaki denge bozulduğunda; aşırı oksidatif stres görme bozukluğuna yol açan değişikliklere sebep olur(38). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), diyabetik retinopati (DRP) ve glokom oksidatif stres mekanizmasıyla ortaya çıkan başlıca hastalıklardır(39).

### 2.2.1 Serbest radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngesinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron bulunan atomlara, organik veya inorganik moleküllere verilen isimdir. Bu moleküller oksidan moleküller olarak isimlendirilebilir. Serbest radikallerin açıkta bulunan elektron yapıları, onların kararlı yapılarını bozar ve kimyasal açıdan reaktif hale getirir. Bulabildikleri herhangi bir molekül ile etkileşime girerler ve bu moleküllerin yapısını bozarlar(40).

Serbest radikaller; organizmanın temel yapı taşını oluşturan lipid, protein, karbonhidratlar ve nükleik asitler gibi bileşenlere zarar verebilirler ve metabolizma için gerekli olan enzimlerin yapısını bozabilirler. Verilen bu hasar kanser, romatoit artrit, katarakt, parkinson, DM ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıkların oluşumunda rol oynar. Bununla birlikte biyolojik yaşlanma sürecinde de rol oynamaktadırlar. Günümüzde birçok hastalığın patogenezinde oksidatif stresin suçlanmaktadır(41).

Serbest radikaller vücuttaki hücrelere saldırır ve oluşan kimyasal reaksiyonlar sonucu yeni serbest radikaller meydana gelir ve bu durum ortamda zincirleme bir reaksiyon başlatır. Lipid peroksidasyonu, serbest radikal hasarının en bilinenidir. Serbest radikaller, hücre zarında bulunan yağlara saldırdığında, yağ molekülünün değişimi sonucunda; hücre zarının yapı ve fonksiyonları bozulur. Sonuçta hücre zarının metabolik faaliyetleri zarar görür(42). Hücre bütünlüğü kaybolabilir ve hücre içi bileşenlerin hücre dışına çıkması etraftaki dokulara zarar verir. Serbest radikallerin membranları okside etmesi ve hücre zarına verdiği hasar lipid oksidasyonu veya oksidatif hasar olarak adlandırılır(41).

## **Serbest radikallerin oluşumu**

Serbest radikallerdeki eşleşmemiş elektron yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp yapılarını bozar. Aynı zamanda serbest radikaller eşleşmiş elektronlardan bir elektron alarak kendisi elektron çifti haline gelirken yeni bir serbest radikal oluşturur(43). Bu zincirleme reaksiyon serbest radikalın bir antioksidan ile karşılaşınca kadar veya iki radikali birleştirerek nötralize edebilme özelliğine sahip bir enzimle (glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz v. b.) karşılaşınca kadar devam eder (44).

Mitokondride aerobik solunumda kullanılan oksijenin %2-5' i reaktif oksijen ürünlerine dönüştürülür (45). Biyolojik sistemlerde bilinen en önemli serbest radikallerden biri süperoksit radikalidir. Canlı hücrelerinde süperoksit radikalının detoksifiye edilmesi gereklidir. Çünkü süperoksit radikali sulu çözeltilerde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşturmaktadır. Oluşan bu hidrojen peroksit Fe<sup>+2</sup> ve Cu<sup>+2</sup> gibi geçiş metalleri ile tepkimeye girerek daha toksik olan OH• radikalini oluşturur. OH• radikali, çok güçlü bir serbest radikaldir. Birçok patolojiye neden olabilen biyokimyasal değişimlere sebep olabilir.

Oksidanlar, organizmada glukozun oksidasyonu başta olmak üzere tüm anabolik ve katabolik reaksiyonlar sırasında ve sonrasında sürekli oluşmakta ve "endojen antioksidanlar" adı verilen moleküller tarafından da sürekli olarak etkisizleştirilmektedir. Sağlıklı bir organizmada oksidan ve antioksidanlar denge içindedir.

## **Serbest radikallerin dokularda yol açtığı hasarlar**

- 1- DNA' nın tahrip olması
- 2- Nükleotid yapıları koenzimlerin yıkımı
- 3- Thiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının thiol/disülfid oranının değişmesi
- 4- Protein ve lipidlerle kovalan bağlanması
- 5- Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler
- 6- Mukopolisakkaritlerin yıkımı
- 7- Proteinlerin tahrip olması
- 8- Lipid peroksidasyonu, zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi
- 9- Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması
- 10- Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi

11- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü bileşiklerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerde aterosklerotik değişikliklerin oluşması(46)

### 2.3. İskemik modifiye albümin

Plazmada bulunan proteinlerin %25-60'ını oluşturan insan serum albümini, karaciğer tarafından günde 10-12 gram sentezlenir ve konsantrasyonu 3.5 – 5.3 g/dL'dir(47). Bir serbest sistein aminoasiti ve 17 disülfid köprüsünden oluşan albümin, 585 amiasit içeren birincil bir zincirden köken alır(48).

Plazma onkotik basıncını oluşturan temel proteindir. Aynı zamanda yaşamsal önemi olan kan pH'ının ayarlanmasında tampon madde olarak rol oynar. Yapısında birçok aminoasit içerdiği için, protein sentezinde de önemli rol oynar ve karaciğerdeki protein sentezi sürecine katılır. Tiroksin, bilirubin, kortizol, warfarin, penisilin gibi ilaçların ve hormonun; kalsiyum, magnezyum gibi organik veya inorganik maddelerin taşınmasında görev alır(49).

Akut iskemik durumlarda, albuminin N-terminal bölgesinde yer alan metal bağlama alanının kapasitesi azalmakta ve bir metabolik protein meydana gelmektedir. Bu metabolik protein ölçülebilir ve iskemik modifiye albümin (IMA) olarak isimlendirilir(50).

Bazı araştırmalara göre miyokard iskemisi mevcut hastalarda albumin kobalt bağlama kapasitesinde azalma izlenmiştir(51,52). David Bar ve arkadaşlarının çalışmasında perkütan koroner anjioplasti ile geçici iskemi oluşan hastaların serum IMA konsantrasyonlarının birkaç dakikada içinde yükselmeye başladığı, anjioplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat sonra ise IMA kan konsantrasyonunun iskemisi olmayan kişilerdeki değerlere indiği tespit edilmiştir(53). David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığını öne sürülmüştür. İskemi veya reperfüzyon esnasında meydana gelen serbest radikaller hücresel hasar yoluyla albuminin N terminal bölgesini etkileyen modifikasyonlara yol açtığı düşünülmektedir(54).

Serumda gerçekleşen indirgeyici reaksiyonlar sonucu,  $Cu^{+2}$  bir elektron ile etkileşime girerek  $Cu^{+}$  ya indirgenir. Meydana gelen redükte bakırlar, serbest oksijen radikalleri ile aktivasyona girerek, oksijen moleküllerini süperoksit radikallerine dönüştürürler. Süperoksit dismutaz enzimi ise oluşan süperoksitleri hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve oksijene çevirir. Böylece  $H_2O_2$  oluşur. Ortamda bulunan katalaz enzimi aracılığı

ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> su ve oksijene çevrilerek zararsız hale getirilir(55). Demir ve bakır gibi reaktif okside metaller varlığında oluşan bu reaksiyonlara Fenton reaksiyonları adı veriler ve bu reaksiyonlar sonucunda hidroksil radikalleri (OH) artar(56). Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasına neden olur. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli olarak tetikleyerek, albuminin IMA'ya dönüşmesine neden olur(57).

#### **2.4. Tiyol disülfid dengesi**

Tiyoller; hücrelerde meydana gelen oksidatif stres oluşumunu önlemede önemli bir yeri olan sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir. Oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, tiyoller tarafından bağlanıp süpürülerek etkisiz hale getirilmektedirler ve reaksiyon sonucunda serbest disülfid bağları (SS-) ortaya çıkmaktadır. Oluşan kovalent disülfid bağları tiyol gruplarına geri redüklenebilir haldedir ki dinamik tiyol/disülfid hemostazı da bu şekilde sağlanır(58).

Tiyoller antioksidan sistemin önemli bir parçasıdır. Enzimatik ve non-enzimatik yol ile ortaya çıkan reaktif oksijen molekülleri ve diğer serbest radikalleri yok ederler. Plazma tiyol havuzu; sistein, sisteinil, glisin, glutatyon, gamma- glutamilsistein, homosistein, albümin ve diğer proteinlerden oluşur. Dinamik tiyol/disülfid denge durumu; antioksidan korumada, detoksifikasyonda, apoptoziste, enzimatik reaksiyonlarda, hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynamaktadır(58).

#### **2.5 Retinal ven tıkanıklığı**

Retinal ven tıkanıklığı, retinal hastalıklar arasında diyabetik retinopatiden sonra 2. en sık görülen retinal vasküler hastalıktır (59). Genellikle yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. 40 yaş üzerindeki kişilerde semptomatik RVT görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Hayreh ve arkadaşlarının 1229 göz üzerinde yapmış oldukları geniş çalışmada, VDT geçiren hastalar arasında cinsiyet farkı gözlenmediği ve VDT geçirdikten sonraki 4 yıl içinde diğer gözlerinde VDT geçirme ihtimallerinin %7 olduğu bildirilmiştir(60). Literatür tarandığında VDT prevalansı binde 1,8 ile 9,32 arasında değişmekteyken, özellikle doğu kökenli çalışmalarda bu oranların daha yüksek olduğu gözlenmektedir(61)

Üç alt tipi bulunur; ven dal oklüzyonu, santral retinal ven oklüzyonu ve hemiretina ven oklüzyonu

## **Santral retinal ven tıkanıklığı**

Klinik olarak üç alt gruba ayrılır:

- a- İskemik olmayan SRVT (venöz staz retinopati – perfüze tip)
- b- İskemik SRVT (perfüze olmayan tip)
- c- Papilloflebit

Non iskemik tip daha sık görülmektedir ancak bu formların %80'i iskemik tipe döner(62). Makula ödemi görme keskinliğinde azalmanın temel nedenidir. Afferent pupil defekti özellikle iskemik tipte görülür. Fundus Floresein Anjiografide (FFA) 10 optik disk çapından daha fazla perfüzyonun sağlanamadığı alan izlenmesi iskemik tip olarak değerlendirilir(63).

Herhangi bir hastalığı bulunmayan genç bireylerde oluşan SRVT ise papilloflebit olarak isimlendirilir. Bu hastalarda optik disk ödemi daha dikkat çekicidir.

## **Retinal ven dal tıkanıklığı**

Retina ven dal tıkanıklığı, tıkanıklık yerine ve perfüzyon durumuna göre sınıflandırılabilir;

Tıkanıklık yerine göre;

- 1- Periferik RVDT
- 2- Makula dal tıkanıklığı

Perfüzyon durumuna göre;

- 1- İskemik tip
- 2- İskemik olmayan tip

RVDT'nın yaklaşık ¼'ünü oluşturan iskemik tip, FFA'da 5 optik disk çapından daha az nonperfüze alanın bulunması olarak değerlendirilir(64).

## **Hemiretinal ven dal tıkanıklığı**

SRA ve SRV embriyonik gelişim sırasında yanyana ilerlerler. Bu gelişim sırasında santral retinal venin iki kök dalı santral retinal arterin her iki yanında ilerler. Doğumdan önce

santral retinal ven tek bir kök haline gelir ve tek kök olarak uzanır. SRV'nin lamina kribrozayı geçtikten sonra optik sinire üst ya da alttan girmesi doğumsal bir vasyasyondur. İnsanların %20'sinde görülür. Bu nedenle bu hastaların gözlerinde SRVT geliştiğinde, tıkanıklık üst veya alt yarıda izlenir. Tıkanıklık optik sinir içinde ilerlerken gelişirse ise Hemi-santral Retinal Ven Tıkanıklığı (HSRVT) gelişimiyle sonuçlanır. Zamanla tıkanıklık ilerledikçe bulgular diğer alanlara da yayılabilir. HSRVT, SRVT'nin bir varyantıdır, bu yüzden patogenezi SRVT ile benzerdir(65).

### **2.5.1 Etiyoloji ve risk faktörleri**

Retinal ven tıkanıklığının altında yatan ana sebep retinal venöz dolaşımın bozulması olmakla birlikte; ven tıkanıklıklarının bütün tiplerinde en sık neden aterosklerotik değişikliklerdir; ven dal tıkanıklarında ise sistemik hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet öncelikli risk faktörleridir(66).

### **2.5.2 Patogenez**

SRVT, lamina kribroza seviyesinde veya hemen arkasında trombüs oluşumu ile meydana gelir. Burada santral retinal arter ile ortak kılıfı paylaşan santral retinal ven, aterosklerotik arter tarafından basıya maruz kalır. Zaten sistemik hastalıklar nedeniyle damar duvarı problemleri mevcut olan bu hastalarda, venin endotel ve intima tabakaları hasara uğrar. Ayrıca kan akımı bozuklukları, enflamatuvar ve tıkayıcı optik disk veya orbita patolojileri, lamina kribrozada yapısal anomaliler, hiperviskozite ve damar anomalileri ile oluşan endotel hasarı ve intima hiperplazisi kan akımında türbülansa yol açar ve trombüs gelişimi ile SRVT ortaya çıkar.

VDT olan olgularda yapılan bir çalışmada, tıkanıklıkların genellikle arteriovenöz çaprazlaşma bölgelerinde meydana geldiği ve bu bölgelerde tıkanıklık gelişmesinin altında yatan nedenin, damar duvarlarının trombüs oluşumuna yatkın hale gelmesine sebep olan yapısal değişiklikler olduğunu ileri sürmüşlerdir(67). Yüz dokuz RVDT hastasına ait gözün histopatolojik olarak incelendiği başka bir çalışmada, arter-ven bileşkesinde venlerin neredeyse tamamının arterlerin arkasında yer aldığı bildirilmiş olsa da RVDT izlenmeyen olgularında yarısından fazlasında da retinal venin arterin arkasında seyrettiği görülmüştür. Sonuçta RVDT patogenezinin multifaktöriyel olduğu bilinmelidir(68).

Klinik ve hayvan çalışmalarına göre noniskemik SRVT trombüs ile ilişkiliyken, iskemik SRVT daha çok retinal arter hastalıkları ile ilişkilidir. Sağlıklı gözlerde

arterler venleri çoğunlukla üstten çaprazlar ve retinal ven dal tıkanıklıkları da en çok bu çaprazlaşmanın meydana geldiği arteriovenöz bileşke bölgesinde görülür(69). Fundus muayenesinde en çok üst temporal retina kadranında VDT'nin görüldüğü bildirilmiştir. Vakaların sadece 1/10'u kadarında diğer gözde de VDT görülebilir(69).

### **2.5.3 Tanı**

Akut dönemde dilate fundus muayenesi ve öykü ile tanı konulur.

### **Fundus Floresein Anjiografi (FFA)**

Fundus Floresein Anjiografi (FFA): Tanı ve takip için kullanılan bir yöntemdir. Dal tıkanıklarının ilk dönemlerinde hemorajinin sebep olduğu blokaj sebebiyle hipofloresans izlenir. İlerleyen dönemde çekilen FFA'da eğer iskemik tip bir VDT gelişmiş ise retinada nonperfüze alanlar, kollateral damarlar, neovaskülarizasyon (NV), makülada ve optik diskte yaygın floresein kaçağı ile perivenöz boyanma görülür. Noniskemik tip SRVT'de ise venlerde floresein tutulumu ve mikroanevrizmalara ait hiperflöresans eşlik eder. FFA'da 10 disk çapı büyüklüğünden fazla alanda perfüzyon izlenmemesi iskemik tip SRVT olarak kabul edilir ve bu tip vakalarda ön segmentte rubeozis iridis gelişme riski artmıştır, dolayısıyla bu hastaların yakın takip ve doğru tedavileri önem taşır.

### **Optik Kohorens Tomografi (OKT)**

OKT ölçümü ile makula ödemi, epiretinal membran gibi vitreomaküler ara yüzey problemlerinin varlığı yokluğu değerlendirilir.

### **2.5.4 Tedavi**

#### **Lazer fotokoagülasyon**

Panretinal fotokoagülasyonun mekanizması iskemik retinanın yıkımı ve kalan retinanın kanlanması artması, VEGF üretiminin azalmasına dayanmaktadır. Anti-vegf tedavileri keşfedilmeden önce RVT'ye sekonder makular ödemin tedavisinde lazer fotokoagülasyon kullanılmaktaydı. Ancak anti-VEGF tedavisinin mevcudiyeti ve faydaları göz önüne alındığında, günümüzde fokal lazer fotokoagülasyon sadece ek bir tedavi yöntemi olarak düşünülmelidir(70).

## **Anti-VEGF**

Kontrollerle kıyaslandığında RVT hastalarında anti-VEGF'lerin mrna transkripsiyonunu ve göz içi dokularda vegf seviyelerini arttırması RVT'ye bağlı makular ödemin tedavisinde anti-VEGF kullanımı mekanizmasını açıklamaktadır(71).VEGF sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonunu arttırarak KRB'yi yıkar ve makular ödeme sebep olur. RVT da anti-VEGF tedavisi standart tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

## **Vitrektomi**

RVT hastalarında vitreomaküler traksiyon maküler ödeme sebep olabilir(72). Aynı zamanda NV sonucunda vitre içi hemoraji görülebilir. Tüm bu durumlarda pars plana vitrektomi uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir.

## **2.6 Diyabetik retinopati**

Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre önümüzdeki 20 yıl içinde diyabetik hastaların sayısının yaklaşık 600 milyona ulaşması beklenmektedir. Diyabetik hastalarda yasal körlük riski diyabetik olmayanlara kıyasla artmıştır ve diyabet, 24-70 yaş arası üretken bireyler arasındaki görme kaybının en önemli nedenidir(73). Diyabetin vasküler komplikasyonları makro ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar üç tanedir. Bunlar; retinopati, nefropati ve nöropati'dir. Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu ise retinopatidir.

### **2.6.1 Diyabetik retinopati evreleri**

Diyabetik retinopatide erken tanı konulması ve tedavi endikasyonlarının doğru belirlenmesi için iyi bir sınıflandırma yapılması şarttır. ETDRS grubunun DRP'de sık görülen lezyonların, alınan fundus fotoğraflarına göre derecelendirilmesi ile oluşturduğu, Airlier-House sınıflandırmasının en doğru sınıflandırma olduğu düşünülmektedir (74).

Diyabetik retinopati; Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif (PDR) olmak üzere iki gruba ayrılır. NPDR evresinde lezyonlar sadece retina ile sınırlı iken, PDR evresine geçildiğinde lezyonların vitreus içine doğru uzandığı görülür (75).

### **DR için ETDRS evrelemesi(76):**

A. Hafif NPDR: Mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler (4 kadrandan az), sert eksuda, FAZ'da düzensizlik varlığı.



B. Orta NPDR: Hemoraji ve/veya mikroanevrizmalar, yumuşak eksüda, venöz boncuklanma varlığı.

C. Şiddetli NPDR: 4 kadranda intraretinal hemoraji, en az 2 kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda İRMA varlığı ( bu üç bulgudan en az birinin olması)

D. Çok şiddetli NPDR: şiddetli nonproliferatif DR ölçütlerinden en az 2 değişikliğin olması

E. Erken PDR: NVD (New Vessels of Disk) ya da NVE (New Vessels Elsewhere) varlığı; NVD: Optik diskte ya da diske 1 optik disk çapı mesafe içinde yeni damar oluşumu NVE: NVD kabul edilen alan dışında yeni damar oluşumu.

F. Yüksek risk PDR: 1/3 ile 1/4 disk çapı arasında optik disk neovaskülarizasyonu, preretinal ya da vitreus hemorajisinin eşlik ettiği 1/3 disk çapından küçük optik disk neovaskülarizasyonu, preretinal ya da vitreus hemorajisinin eşlik ettiği disk dışı herhangi bir yerde neovaskülarizasyon bulgularından birinin bulunması

G. İleri PDR: Traksiyonel diyabetik retinopati (epiretinal membran ya da traksiyonel retina dekolmanı), persistan vitre içi hemoraji, iriste neovaskularizasyon, glokom ya da diyabetik optik nöropati gelişmesi.

### **2.6.2 Diyabetik maküler ödem (DMÖ) sınıflandırması**

Diyabetik maküler ödem, makula bölgesinde retinanın ödeme bağlı olarak kalınlığının artmasıdır ve dilate fundus muayenesi ile tanımlanabilir. DMÖ morfolojik, kaynağına göre, OKT temelli ve klinik olarak sınıflandırılabilir. DMÖ diffüz ya da fokal olabileceği gibi iskemik tipte makülopati de gelişebilmektedir(77).

#### **Morfolojik sınıflandırma**

**Fokal DMÖ:** Makuladan yaklaşık bir disk çapı uzaklıktaki bir alanı içine alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda varlığı, fokal diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır (78). Ödemli ve ödemsiz retina birbirinden sıklıkla sert eksüda varlığı ile ayrılmış şekilde izlenir. Sert eksudalar, yuvarlak şekilde makulada dizilirlerse sirsine retinopati olarak isimlendirilir(79). Sirsine retinopatinin nedeni yoğun sızıntıya yol açan mikroanevrizma kümeleridir(79).

**Diffüz DMÖ:** FAZ'ı da içine alan, iki ya da daha fazla disk büyüklüğündeki retina alanında kalınlaşma izlenmesidir (80). Sert eksudaların az olması veya olmaması, kistoid özellikler

gösterebilmesi, bilateral ve simetrik olabilmesi diffüz DMÖ'nün önemli özelliklerdir(81). DMÖ, her iki gözde aynı ciddiyette seyredebilir, kendiliğinden rezorbe olabilir ve her iki gözde birden nüksedebilir(81).

**Traksiyonel DMÖ:** Vitreomaküler traksiyona bağlı oluşur.

#### **Ödemin kaynağına göre**

**Fokal DMÖ:** İç KRB'nin yıkılması sonucu, mikroanevrizma vb. alanlardan sızıntı ile oluşan ödem tipidir. Ödem alanının etrafında sert eksudalar izlenir.

**Diffüz DMÖ:** Zonula okludens tipi sıkı bağlantıların meydana getirdiği dış KRB'nin bozulması nedeniyle meydana gelir.

**Mekanik DMÖ:** Vitreomaküler ara yüzey problemleri retina damarlarının yapısını bozarak fokal veya diffüz DMÖ'ye neden olabilir.

### **2.6.3 Etiyoloji ve risk faktörleri**

Diyabetik retinopatinin gelişimi ile diyabetin süresi, düzensiz hiperglisemi ve hipertansiyon ilişkilidir. Daha yüksek HbA1c seviyesi, diyabetik retinopatinin ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur ve yoğun glikemik kontrol retinopatinin ortaya çıkma ve kötüleşme sıklığını azaltır(82–84). Sıkı kan basıncı kontrolü, retinopatinin kötüleşmesini azaltır(85). Diğer risk faktörleri arasında nefropati, dislipidemi, sigara içme ve daha yüksek vücut kitle indeksi de bulunmaktadır ve bunlar da diyabetik retinopatinin ilerlemesini önlemek için değiştirilebilir risk faktörleridir(86–88).

### **2.6.4 Patogenez**

Hiperglisemi ile ilişkilendirilen bir dizi birbirine bağlı biyokimyasal mekanizma, diyabetik retinopatinin patogenezi ile ilgili fikir vermektedir. Bunlar arasında oksidatif stres, polioll ve heksozamin yolu aktivitesi, ileri glikasyon ürünü oluşumu ve protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu bulunmaktadır.

İç retina, dış retina katlarına göre retinal kan dolaşımı ile daha az ilişkilidir; bu nedenle diyabet kaynaklı olmayan perfüzyon eksikliği öncelikle iç retina da yer alan nöronları etkiler. Retinal enerji tüketiminin çoğu fotoreseptörlerin faaliyeti ile ilişkilidir. Bu nöronal faaliyetler, vasküler sistemin düzenleyici mekanizmalarını tetiklerken, vasküler sistem nöronal dokunun metabolik gereksinimlerini karşılar. Karşılıklı bir denge içindedirler. Birkaç araştırmacı, diyabetik retinopatinin saf mikrovasküler olmaktan çok 'nörovasküler' bir hastalık olarak tanımlanmış ve bu konu çalışmacıların dikkatini çekmiştir(89). Yapısal ve fonksiyonel

değişiklikler açısından nöronal değişiklikler, klinik olarak izlenen lezyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bakıldığında, kontrast duyarlılığındaki birkaç fonksiyonel anormallik, çok odaklı elektoretinogram (ERG) ve anormal karanlık adaptasyon, diyabetik retinopati belirtileri ortaya çıkmadan önce bildirilmiş veya hafif diyabetik retinopati ile ilişkilendirilmiştir.

VEGF'ler birçok sinyal yolunu tetikleyerek etki gösterir ve diyabetik retinopatinin iki ana komplikasyonundan sorumludur: retinal neovaskülarizasyonun etkileri ve retina merkezinde kan-retina bariyerinin bozulması sonucu oluşan maküla ödemi. Bununla birlikte, maküla ödeminin diyabetik retinopati şiddeti ile ilişkisi hala net değildir. Diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödeminde birçok pro-inflamatuar yol araştırılmaktadır, ancak inflamasyon için birden fazla başlatıcı faktör olma olasılığı yüksektir. Lökostaz ve artmış endotel geçirgenliği, birden fazla sitokin aracılığıyla diyabetik retinopati hayvan modellerinde gösterilmiştir(90). Diyabetin çok erken evrelerinde ve intravitreal kortikosteroidlerin kan-retina bariyeri üzerindeki geçici ancak etkileyici etkisi, retinopatinin patogenezinde inflamasyonun rolünü daha da destekler niteliktedir.

### **2.6.5 Tanı**

Dilate fundus muayenesi, OKT, FFA, OKTA tanı koymaya yardımcı yöntemlerdir.

### **2.6.6 Tedavi**

Şu anda diyabetik retinopati tedavisinde kullanılacak ve diyabetik retinopati gelişimini önleyebilecek kanıtlanmış farmakolojik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kan glukoz düzeyinin düzenlenmesi, metabolik kontrol, gerekli olan durumlarda fotokoagülasyon ve intravitreal tedaviler etkili yöntemlerdir. Diyabet hastalarının düzenli olarak diyabetik retinopati açısından taranması gerekmektedir ve uygulana erken tedavi ile ciddi görme kaybı riski önlenir.

### **Kan glukoz seviyesi ve sistemik faktörlerin düzenlenmesi**

Hafif NPDR'de, kan şekeri regülasyonu ve metabolik kontrol genellikle yeterlidir. Ciddi glukoz kontrolünün hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik hastalarda DR ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiştir. Bu nedenle DR hastalarında kan şekeri düzeyleri ve HbA1c takibi ve kontrolü çok önemlidir. HT hastalarında kan basıncının kontrolünün DR'nin ilerlemesini yavaşlattığı ve görme kaybını azalttığı gösterilmiştir(91). Yaygın maküla ödemi ve şiddetli eksudaları olan diyabetik hastalarda yüksek kan lipid düzeyleri bildirilmiştir. Bu nedenle,

DR'nin ilerlemesinde kan lipid kontrolü önemlidir(92). Ayrıca kardiyovasküler hastalık ve diyabetik nefropatinin kontrolü de DR'nin ilerlemesini yavaşlatmak için önemlidir. Diyabetik retinopati patogeneğinde trombosit yapışkanlığının artmış rolü nedeniyle aspirin kullanımı denenmiş, ancak nonproliferatif veya proliferatif diyabetik retinopati üzerinde yararlı etkileri bulunamamıştır. Aspirinin diyabetik retinopati tedavisinde yeri olmamasına rağmen diyabetik hastaların başka nedenlerle aspirin kullanmasının önünde bir engel yoktur(93).

### **Lazer fotokoagülasyon**

Fotokoagülasyon esnasında ışık enerjisi hedef hücreler tarafından emilerek ısıya çevrilir ve geri dönüşümsüz termal denatürasyon gerçekleşir. Ana istek retinal iskemik alanların yakılarak denatüre edilmesidir. Lazer fotokoagülasyon ile retinanın dış katmanları tahrip edildiğinde retinanın oksijen ihtiyacı azalır ve makulaya ulaşan oksijen yeterli hale gelir(94). Bu sayede iskemik dokulardan neovaskülarizasyonu uyaran VEGF salınımı azalır ve fonksiyonel alanların perfüzyonu artar. Argon lazer sıklıkla kullanılır.

Yapılan bir çalışmada DMÖ'lü gözlere uygulanan lazer fotokoagülasyon öncesi ve sonrası arteriol ve venüllerin çapları ölçülmüş, arteriol dallarında anlamlı bir daralma izlenmiştir(95). Sonuç olarak lazer tedavisi sonrasında artmış retinal oksijenasyonunun otoregülatuar vazokonstriksiyon yoluyla DMÖ'yü azaltığı hipotezini öne sürmüşlerdir(95). Bir diğer teori ise lazer fotokoagülasyonunun etkisi ile RPE ve endotel hücrelerinde hasara karşılık proliferasyon meydana gelir ve sonucunda kan retina bariyeri tamir edilir(96).

### **Medikal Tedavi**

İntravitreal steroidler ve anti-VEGF ajanlar DR'de en yaygın medikal tedavilerdir. Bu tedaviler sıklıkla diyabetik makula ödeminde kullanılır. İntravitreal steroidler enjekte edilebilir veya implante edilebilir. İntravitreal steroidlerin en yaygın kullanımı önceleri triamsinolon asetonid iken artık deksametazon implanttır. Steroid ilaçların glokom, katarakt ve endoftalmi gibi komplikasyonları bu ilaçların kullanımını sınırlamaktadır. Deksametazon implantta bu riskler, özellikle glokom riski, triamsinolon asetonid ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Steroidlerin antiproliferatif, anti-ödematöz, anti-inflamatuar ve anjiostatik etkileri nedeniyle makula ödeminde kullanılır ve etkisi yaklaşık 3-6 ay sürer. Bir diğer medikal tedavi ise günümüzde daha yaygın olarak kullanılmaya başlanan anti-VEGF ilaçların intravitreal uygulanmasıdır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kılcal damar kaybı ve/veya mikroanevrizma oluşumundan kaynaklanan hipoksiye yanıt olarak üretilir. VEGF, vasküler endotel hücrelerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak vasküler geçirgenliği artırır. Klinik

olarak uygulanan anti-VEGF ajanları arasında bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept bulunmaktadır. Maküler lazer tedavisi ile kombine edilebilirler. Anti-VEGF tedavisi PDR'nin önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

### **Cerrahi tedavi**

Diyabetik retinopati için cerrahinin klasik rolü 1990 yılında Diyabetik Retinopati Vitrektomi Derneği tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada yakın zamanda ameliyat olmuş ve 5/200 veya daha az görme keskinliği olan en az 1 aydır devam eden vitreus kanaması mevcut 616 göze erken vitrektomi yapılanlarla 6 ay gözlem yapılanlar kıyaslanmıştır. Genç, tip 1 dm olan ve daha ağır hastalığı olan grup cerrahiden daha fazla fayda görmüştür(97).

DRVS ayrıca şiddetli fibrovasküler proliferasyon için cerrahi endikasyon oluşturmuştur(98). Makulayı tutan ya da tehdit eden traksiyonel retina dekolmanı bir diğer primer cerrahi endikasyondur(99). Hayalet hücreli glokom, yoğun premaküler hemoraji ve traksiyonel bileşeni olan makula ödemi de cerrahi endikasyon sebeplerindedir. Rubeozis iridis ve neovasküler glokom seçilmiş hastalarda cerrahi endikasyon oluşturabilir(100).

### **2.7 Diyabet ve oksidatif stres**

Fagositoz esnasında, nötrofil, makrofaj faaliyetleri gibi fizyolojik olayların sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri (ROT) sinyal molekülleri gibi çalışırlar ve savunma mekanizması olarak görev yaparlar (101). ROT'lar, normal hücrelerarası sinyalleşmede etkili olan heterojen yapıda myeloid hücre kökenli maddelerdir. Fagositler aktive hale geldiklerinde bakterisidal etkinliğe yol açan yüksek oranda ROT üretirler(102). Artan ROT'lar bir yandan oksidatif stres oluşumuna yol açarken, diğer yandan hücrelerde fonksiyon kaybına ve sonuç olarak da apoptoza yol açar(101). ROT bir kez oluşuktan sonra, oksidatif hasara daha duyarlı olan dokularla reaksiyona girerek hücre yapısı ve fonksiyonlarında kalıcı değişikliklere sebep olur.

Diyabette oksidatif stres pek çok mekanizmaya bağlı olarak artış gösterir. Artan reaktif oksijen türleri ve zayıflayan antioksidan sistem bu karmaşık mekanizmaların temelini oluşturur.

DM'de oksidatif stresin olası kaynakları:

1-Serbest radikal üretiminin artışı

- Hiperglisemi
- Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin otooksidasyonu

2-Antioksidan savunma sisteminde zayıflama

- Antioksidan enzim sistemlerinin işlevsizleşmesi

- Antioksidan maddelerin konsantrasyonunda düşme

3-Enzimatik yollarda etkilenme

- Polyol (sorbitol) yolunun aktive olması
- Mitokondriyal oksidatif metabolizmada değişiklikler
- Prostaglandin vb. yollarda değişiklikler

4-Diğer

- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Hipoksi ve psödohipoksi

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki hücre içi-dışı glukoz konsantrasyonlarının yükselmesi oksidatif stres artışıyla sonuçlanır(103). Hiperglisemide, plazma serbest radikal konsantrasyonundaki artışı açıklayabilecek pek çok yolak izlenir. Retina, lens, nöron ve endotel hücrelerinde yüksek glikoz konsantrasyonu sonucu intrasellüler sorbitol ve früktoz artışı (sorbitol→polyol yolu aktivasyonu) meydana gelir. Sorbitol yolunda yer alan aldoz redüktaz enzimi işlevleri için NADPH kullanır ve hücrelerin NADPH depolarında azalmaya sebep olur. Nitrik oksit sentetaz ve glutatyon redüktaz enzimleri de aktiviteleri için NADPH'a ihtiyaç duydukları için aktivitelerini azaltırlar. Azalmış olan mevcut glutatyon redüktaz seviyesi, hidrojen peroksit tarafından hasara uğratılan endotel hücrelerinin sayısında artışa yol açar. Oksidatif stres, NO sentezi ve salınımını azaltmanın yanı sıra NO'un etkilerini de yok ederek diyabetik hücrelerde endotel hasarı ve vazodilatatör yanıtın bozulmasına neden olur (104).

Hiperglisemi, insülin aktivitesi de etkiler. Sonuçta insülin direnci ve hiperinsülinemiye neden olur. Hiperinsülinemi ise sempatik sinir sistemini harekete geçirir. Ayrıca lipoliz inhibisyonu ortadan kalkar ve serbest yağ asidi seviyesi yükselir. Bu yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oksijen radikalleri açığa çıkar. Parçalanmış yağ asitleri ve serbest radikaller Na-K ATPaz gibi membran pompa fonksiyonlarını etkilemekte, endotelde antioksidan görev yapan glutatyon konsantrasyonunu ise azaltmaktadır.

Oksidatif stresin önemli hedeflerinden biri de proteinlerdir. Diyabetli ratların serumlarında total protein konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Buna sebep olacak durumlar aminoasit alımının azalması, çeşitli esansiyel aminoasitlerin konsantrasyonlarının düşmesi, glikojenik aminoasitlerin parçalanma hızının artması ve mRNA miktarının

azalmasına bağlı protein sentez hızında azalma olarak sıralanmıştır(105). Protein ve lipit oksidasyonu, hastalarda DNA hasarına yol açar.

Diyabetik hastalarda artışı saptanan 8- hidroksideguanozin'in, DNA' daki oksidatif hasarın indikatörü olduğu ve mikroanjiopatik komplikasyonların gelişmesine neden olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (106).

## **2.8 Yaşa bağlı makula dejenerasyonu**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) orta yaşı n üzerindeki bireylerde makulada pigmenter ve atrofik değişikliklerin eşlik ettiği ve santral görme keskinliğinde ilerleyici azalma ile giden retinal bir hastalıktır(107). Makulada fotoreseptör, retina pigment epiteli (RPE), Bruch membran ve koriokapillarisin etkilendiği bir nevi nörodejeneratif bir hastalıktır. Gelişmiş toplumlarda 65-75 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %25 sıklıkta görülen önemli bir toplum sağlığı sorunudur(108,109).

### **YBMD Sınıflandırması**

Age-Related Eye Disease Study (AREDS) çalışmasına göre YBMD bulgulara bağlı olarak çeşitli evrelerde/gruplarda incelenebilir(110):

Hastalık yok: Druzen ve pigment epitel değişikliği izlenmez.

Normal yaşlanma:Küçük druzenler izlenebilir.

Erken Evre YBMD: En az bir gözde yaygın küçük druzen veya 20'den az sayıda orta druzen veya eşlik eden pigment anomalileri,

Orta Evre YBMD: En az bir gözde büyük druzen veya yaygın orta druzen veya santrali tutmayan jeografik atrofi,

İleri Evre YBMD: En az bir gözde foveayı etkileyen jeografik atrofi (JA) veya koroidal neovaskularizasyon alanı veya druzenoid olmayan RPE dekolmanı veya subfoveal druzen vb. lezyonlara bağlı olarak görme keskinliğinin (GK) 20/32'den az olması.

Erken-orta Evre ve JA genellikle kuru tip YBMD olarak adlandırılır.

### **2.8.1 Etiyolojisi ve risk faktörleri**

Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun (YBMD) temel risk faktörü yaşlanmadır. Makulanın yüksek metabolik aktivitesi, RPE'nin metabolik artık ürünlerinin uzaklaştırılması gerekliliği yaratır. Ancak yaşla birlikte RPE bu talebi karşılayamaz ve YBMD ortaya çıkar(111). En önemli değiştirilebilir risk faktörü sigaradır: sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre YBMD'nin ortaya çıkma olasılığı 2.6 ile 4.8 arasında bir oranda artar(112).

Eski sigara içicilerinde de YBMD'nin ortaya çıkma olasılığı artış gösterir(112). Genetik YBMD için bir diğer risk faktörüdür. Ayrıca, vücut kitle indeksi, kardiyovasküler hastalık ve arteriyel hipertansiyon ile YBMD arasında ilişki olup olmadığına dair birçok çalışma vardır(113,114). Dislipidemi ve metabolik bozukluklar da bazı çalışmalarda YBMD ile ilişkilendirilmiştir, ancak net bir ilişki bulunamamıştır(115,116)

### **2.8.2 Patofizyolojisi**

Patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamış olan YBMD'de, RPE hücrelerinin fotoreseptörler aracılığıyla üretilen serbest oksijen radikallerini metabolize etme ve uzaklaştırma yeteneklerini kaybetmeleri ve koroid dolaşımının bozulması, öne sürülen hipotezlerdir. Yaşlanmış RPE hücrelerinin enzim sistemleri bozulur. Bu durum anjiogeneze yol açan VEGF üretimini tetikler. RPE hücrelerinde lipofuskin birikimide otofajiyi engeller ve oksidatif stresi artırır. YBMD gelişimine etki eden diğer faktörler arasında ;oksidatif stres, lipid peroksidasyonu,apoptoz , hücre matrixi ve hücrelerde meydana gelen yapısal fonksiyonel değişiklikler bulunur.

Orta evre YBMD hastalarında RPE, Bruch membran ve koroidal dokuda izlenen bozukluk yaş tip YBMD'de gördüğümüz fotoreseptör hücre hasarının bir benzerinin meydana gelmesine yol açmaktadır. Orta evreden ileri evre YBMD'ye geçişi tetikleyen patolojik/patofizyolojik etkenler halen incelenmektedirler(117).

### **2.8.3 Tanı**

YBMD'nin kapsamlı tanısal değerlendirilmesi, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ölçümü, dilate fundus değerlendirmesi, optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak makula tabakası görüntüleme ve bazen floresein içermelidir(118).

### **2.8.4 Tedavi**

Anti-VEGF tedavi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu için en sık kullanılan tedavi seçeneğidir. Giderek artan tedavi seçeneklerine karşın, hastalık tam olarak tedavi edilememektedir. YBMD tedavisinde çok önceleri yaygın bir tedavi olan lazer uygulamaları, medikal tedavi alanındaki yenilikler ve fotodinamik tedavinin YBMD hastalarında kullanılmasıyla önemini yitirmiştir.

### **Lazer fotokoagulasyon**

Günümüzde anti-VEGF tedavi sonrası çok çok nadir olarak kullanılan bir yöntemdir. Lazer fotokoagulasyon tedavisi keskin sınırlı ve yerleşim yeri olarak ektrafoveal



membranlar üzerine uygulanır. Tedavinin amacı, neovasküler lezyonu tahrip ederek retinada oluşturabileceği hasarı yavaşlatmak ve görmenin devamını sağlamaktır. Tedavi edilen alanda skotom meydana gelmesi ve yüksek rekürens oranına sahip olması bilinen dezavantajlarıdır(119).

### **Vitrektomi**

Makulayı kaplayan hemorajilerin, makulada yer alan diskiform skar ve membran yapılarının cerrahi olarak çıkarılmasını ve temizlenmesini içermektedir.

### **Ybmd'de radyoterapi**

Eksternal ışın radyoterapisi YBMD tedavisinde etkili bulunmamıştır (120). Plak epimaküler brakiterapi ile ilgili yapılan araştırmalar ise tedavinin rutin kullanımını mümkün kılmamaktadır(121).

### **Fotodinamik tedavi (PDT)**

Fotodinamik tedavi, foto duyarlılığa sahip bir madde enjeksiyonu ve sonrası, belli dalga boyundaki lazerin başlattığı kimsayal reaksiyon sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin, kapiller endotel hücrelerine verdiği hasara bağlı olarak damarlarda tromboz oluşturması patogenezinin dayandır. Verteporfin ile Fotodinamik Tedavi (Verteporfin in Photodynamic Therapy) (VIP) çalışmasında, birinci yılın sonunda, verteporfin tedavisi almış grupta ikincil görme hedefleri ve anjiyografik sonuçlar daha iyi ancak, verteporfin ve plasebo tedavisi almış hastaların orta düzeyde görme kaybı yaşama oranları aynıydı. İkinci yılın sonunda ise verteporfin tedavisi almış hastalarda orta-ciddi görme kaybı yaşama oranları belirgin azdı(122) .

### **Anti-VEGF ajanlar**

Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A (VEGF-A); YBMD dahil retinal vasküler hastalıklarının pek çoğunun patogenezinde rol oynayan önemli bir faktördür (123). İnsanlarda VEGF-A'nın 4 ana izoformu ve en az 5 minör izoformu bilinmektedir (124). VEGF inhibitörlerin yer aldığı tedavi protokollerinin başlamasıyla yaş tip YBMD tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir. İntravitreal anti-VEGF tedavisindeki amaç; makuladaki kanama veya sıvı sızıntısının önlenmesi ve KNVM'nin büyümesini yavaşlatmak ya da durdurmaaktır. Yaş tip YBMD' de güncel olarak 4 tip anti-VEGF kullanılmaktadır. Bahsedilen anti-VEGF tedavilerinin yaş tip YBMD' de ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmesinde randomize klinik çalışmalar temel teşkil etmiştir.

## 2.9 Oksidatif stres ve YBMD

Oksidatif stres, retinal hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli yere sahiptir. Reaktif oksijen türleri, damar ve nöron yapıları dahil olmak üzere hücreler çok sayıda fizyolojik aktiviteyi düzenleyen moleküllerdir. Bununla birlikte, dokularda ROT birikimi damar duvarı fonksiyonlarında bozulma, nöronlarda dejenerasyon ve retinada enflamasyon artışına sebep olmaktadır. ROT'lar, hücreler moleküllere direkt olarak işlev bozucu hasar verebilir. RPE'de, endotel hücrelerinde ve retina ganglion hücrelerinde, fonksiyon kaybına ve morfolojik değişikliklere neden olabilir (125). YBMD oluşumunun bruch membranı ile nöroretina arasındaki RPE hücrelerinde başladığı varsayılmaktadır. RPE hücrelerinin sahip olduğu yüksek metabolik aktivite, bu hücreleri benzersiz bir ROT kaynağı haline getirmiştir. RPE'de demir iyonlarının birikmesi, UV ışınlarına ve sigara dumanına maruziyetin bir sonucu olarak, ROT tahribatı görülür (125). Yaşlanma, RPE'de yaşa bağlı olarak morfolojik ve yapısal değişikliklere sebep olur (125). RPE'nin metabolik aktivitesi ve otofaji işlevi, RPE aktivitesini belirler. RPE yüksek metabolik aktivite ihtiyacı sebebiyle mitokondri açısından zengindir. Sonuç olarak, ROT YBMD'nin ilerlemesinde yapısal değişikliklere ve dokularda işlev bozucu hasara neden olur (125). Bu hasarların önlenmesi ve serbest radikallerin temizlenmesi için antioksidanların etkin olacağı düşünülmektedir.

Sigara dumanında yer alan maddelerinde serbest radikal üretimine neden olduğu ve sigara tüketiminin hücrelerde oksidatif hasara yol açtığı bilinmektedir. Sigara içmek YBMD için değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Diğer taraftan akdeniz tipi diyet YBMD riskini azaltır gibi görülmektedir. Sürekli ışığa ve oksidatif strese maruz kalma durumu protein, lipid ve DNA'da lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. YBMD'de arttığı saptanan malondialdehit(MDA) lipid peroksidasyonu son ürünlerinden biri olup hücre içi moleküllerde modifikasyonlara sebep olabilir(126).

YBMD hastalarında druzen,bruch membran gibi dokularda izlenen, ileri lipid peroksidasyonu ürünlerinin birikiminin, proteinlerden zengin fotoreseptör ve RPE hücrelerinin apoptozisine yol açtığı ve YBMD'nin patogeneğinde önemli rol üstlendiği bildirilmiştir(127).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, göz hastalıkları kliniğinde retina biriminde Eylül 2022-Mart 2023 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Bu çalışmada Helsinki Bildirgesinin tüm ilkelerine uyuldu ve hiçbir çıkar çatışması belirtilmedi. Hastalar bilgilendirme ve gönüllü onam formu alınması sonrası çalışmaya dahil edildiler.

Poliklinikte sıkça rastladığımız ve toplumda da en sık görülen üç retinal hastalık ; DRP, YBMD ve RVT çalışmaya dahil edildi. Her grup 30 hasta içerecek ve 50 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil olacak şekilde planlandı. Cinsiyet ayrımı yapılmadı.

#### Hasta grupları

1. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

- Kuru tip YBMD
- Yaş tip YBMD

2. Retinal ven tıkanıklığı

- Santral retinal ven tıkanıklığı
- Retinal ven dal tıkanıklığı

3.Diyabetik retinopati (tip1-2 dm)

- Diyabeti olan retinopatisi olmayanlar
- Nonproliferatif diyabetik retinopati
- Proliferatif diyabetik retinopati

4.Kontrol Grubu

#### Çalışmaya dahil etme kriterleri

- 50 yaş üzeri,
- YBMD, DRP, RVT hastalıklarından birine sahip olan,
- Başka oküler inflamatuvar hastalığı olmayan (üveit vb.),
- Sistemik romatolojik hastalık öyküsü olmayan,
- Organ yetmezliği olmayan,

-Kronik enfeksiyon ve malignitesi bulunmayan,

-Ekstremitte amputasyonları bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

-Kontrol grubu hastaları ise herhangi bir oküler hastalığı olmayan (yaşları gereği kataraktı mevcut olabilir) ve aynı zamanda sistemik hastalık eşlik etmeyen, 50 yaş üzeri rutin göz polikliniği kontrolüne gelmiş sağlıklı yetişkinlerden seçildi.

### **Dışlama kriterleri**

-Yukarıda bahsedilen şartları karşılamayan hastala çalışma dışı bırakıldı.

Aynı zamanda uygun olmayan koşullarda saklanan, aynı kişiye ait iki tüpten birinin kaybı, hemolizli kanlar çalışma dışı bırakılacaktır.

Göz polikliniğine başvuran tüm hastaların rutin olarak goldman applanasyon tonometrisi ile göz içi basınç ölçümü ve snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi yapıldı. CİRRUS HD 5000 ile OCT (optik kohorence tomografi)ile makular kalınlık ölçümü yapıldı.

Hastalardan poliklinik şartlarında hasta rutin muayenesini tamamladıktan sonra bilgilendirme ve onam sonrasında poliklinik hemşiresi tarafından 1 hemogram (2ml) ve 1 biyokimya tüpüne (5ml) 8 saatlik açlık sonrası kan alınmıştır. Biyokimya tüpündeki kanın pıhtılaşması için 20 dakika beklentikten sonra örnekler 1500 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş, plazma ve serum örnekleri ayrıştırıldıktan sonra, ependorf tüpüne alınarak -40 derecede saklanmıştır. Hastalar 1,2,3 şeklinde numaralandırılmış ve hastalıklar birbirinden bağımsız düzende sıralanmıştır. Karşıdaki çalışmacı da bilgi sahibi değildir.

Toplam 240 hastanın dahil edildiği çalışmamıza ven tıkanıklıkları grubunun hastaların her iki kan tüplerinde ve tiyol-disülfid homeostazı bakılacak (kontrol grubu ve yaş tip YBMD hariç) hasta gruplarının kan tüplerinde soğuk zincirde bozulma, tüplerde hemoliz gelişmesi nedeniyle toplamda 180 hastanın serum IMA, 60 hastanın tiyol-disülfid homeostaz parametreleri çalışılmıştır.

Serum IMA, Human ischemia modified albümin elisa kitleri kullanılarak elisa yöntemiyle çalışıldı. Tiyol disülfid ise 'Thermo Multiskan Go Spektrofotometri' cihazında tiyol-disülfid kitleri kullanılarak spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

## **Etik Kurul İzni**

Çanakkale Onsekiz Mart üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 20.10.2021 tarihli ve 2021-07 sayılı kararıyla 2011-KAEK-27/2021-2100105743 no'lu çalışmaya onay verilmiştir.

## **Proje Desteği**

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası:3901'dir.

## **İstatistiksel Analiz**

Veriler SPSS Paket Program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ve Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Hasta gruplarında yaş ve serum IMA değerleri açısından normal dağılım tespit edildi. Bu nedenle gruplar arası karşılaştırma için ANOVA testi kullanıldı. Yaş için anlamlı fark çıkmazken, serum IMA değerleri açısından anlamlı fark görüldü. Alt grup analizi Bonferroni düzeltmesi ile yapılarak hangi gruplar arasında anlamlı fark olduğu gösterildi. Serum tiyol değerleri ve oranları normal dağılım göstermedi. Bu nedenle Mann Whitney U Testi ile karşılaştırma yapıldı. Serum IMA düzeyleri normal dağılıma uyarken, tiyol değerlerinde normal dağılım izlenmediği için Spearman's Rho testi ile korelasyon bakıldı. Bu analizde  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi ve korelasyon katsayısı 0,00-0,24: zayıf, 0,25-0,49: orta düzeyli, 0,50-0,74: güçlü ve 0,75-1,00: çok güçlü korelasyon olarak değerlendirildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza 240 hasta dahil edilmiştir. Ancak SRVT ve VDT grubuna dahil olan 33 hasta kan tüplerinde hemoliz gelişmesi, transport sırasında soğuk zincirin bozulması gibi sebeplerle çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 180 hasta 6 gruba ayrılmıştır ve her grup 30 hasta içermektedir. (Tablo 1) Bu hastaların 96'sı(%53,3) kadın, 84'ü(%46,7) erkektir. (Tablo 2)

Tablo 1

Hasta grupları

		N	%
<b>Gruplar</b>	Kontrol	30	16,7
	DM-NONDRP	30	16,7
	NPDRP	30	16,7
	PDRP	30	16,7
	Kuru Tip YBMD	30	16,7
	Yaş Tip YBMD	30	16,7
	Total	180	100,0

Tablo 2

Cinsiyet

		N	%
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	96	53,3
	Kadın	84	46,7
	Total	180	100,0

Hastaların ortalama yaşı  $68,13 \pm 8,712$  olmakla birlikte ortancası 68 (min:50-max:87) olarak bulunmuştur. (Tablo 3) Hastaların gruplara göre yaş dağılımı incelendiğinde yaş tip makula dejenerasyonu olan hastaların yaş ortalaması  $74,60 \pm 6,489$  ile daha ileri yaş grubundadır. (Tablo 4) Ancak yaşa göre kıyaslama yapıldığında kontrol grubu ile diğer gruplar arasında, kuru tip ile yaş tip arasında ve diyabeti olan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p < 0.05$ ). (Tablo 5)

Tablo 3

Hastaların yaş ortalaması (grup ayrımı olmaksızın)

<b>Hasta Yaşı (yıl)</b>	
Aritmetik Ortalama	68,13
Medyan	68,00
Standart Sapma	8,712
Minimum	50
Maximum	87

Tablo 4

Hastaların yaş ortalaması (gruplara göre)

Gruplar	Hasta Yaşlarının Aritmetik Ortalaması(yıl)	Standart Sapma
Kontrol	68,50	9,160
DM NON-DRP	65,30	7,648
NPDRP	68,23	6,506
PDRP	62,57	8,869
Kuru Tip YBMD	69,60	8,775
Yaş Tip YBMD	74,60	6,489

Tablo 5

Yaş farkı (gruplara göre)

Gruplar	Ortalama fark	Standart sapma	p	
Kontrol	DM NON-DRP	3,200	2,062	1,000
	NPDRP	0,267	2,062	1,000
	PDRP	5,933	2,062	0,068
	Kuru Tip YBMD	-1,100	2,062	1,000
	Yaş Tip YBMD	-6,100	2,062	0,053
DM NON-DRP	NPDRP	-2,933	2,062	1,000
	PDRP	2,733	2,062	1,000
PDRP	DM NON-DRP	-2,733	2,062	1,000
	NPDRP	-5,667	2,062	0,099
Kuru tip YBMD	Yaş Tip YBMD	-5,000	2,062	0,245



İskemik modifiye albümin değeri; kontrol grubunda 7300,29±1721,27 ng/ml; diyabetik hastalarda 15066,29± 2394,32 ng/ml ; nonproliferatif DRP hastalarında 4793,96± 662,41 ng/ml; proliferatif DRP grubunda 5793,96± 662,41 ng/ml ; kuru tip dejenerasyonda 8300,29± 662,40 ng/ml ;yaş tip dejenerasyonda 14149,62± 2264,35 ng/ml'dir. İskemik modifiye albümin değerleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir (p<0,05). (Tablo 6) Yapılan alt grup analizinde kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu haricinde kontrol grubu ile tüm gruplar arasında iskemik modifiye albümin düzeyleri anlamlı çıkmıştır (p<0,05). (Tablo 7) NPDRP grubu ile PDRP grubu arasında ise anlamlı fark izlenmezken (p=379), DRP bulgusu olmayan diyabetik hastalarda IMA değeri diğer iki gruptan anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05). Yaş tip ile kuru tip YBMD karşılaştırıldığında da yaş tip YBMD hastalarında IMA değeri anlamlı yüksek çıkmıştır (p<0.05). (Tablo 8)

Tablo 6

İskemik modifiye albümin değerleri (gruplara göre)

IMA değerleri (Gruplar)ng/ml	Ortalama değer	Standart sapma
<b>Kontrol</b>	7300,29	1721,27
<b>DM NON-DRP</b>	<b>15066,29</b>	2394,32
<b>NPDRP</b>	4793,96	662,41
<b>PDRP</b>	5793,96	662,41
<b>Kuru Tip YBMD</b>	8300,29	1721,27
<b>Yaş Tip YBMD</b>	<b>14149,62</b>	2264,35
<b>Total</b>	9234,06	4321,16

Tablo 7

Kontrol grubu ile diğer grupların kıyaslanması

	Gruplar	Ortalama fark	Standart sapma	p
<b>Kontrol</b>	<b>DM</b>	-7766,00*	443,1	<b>&lt;0,0001</b>
	<b>NONDRP</b>			
	<b>NPDRP</b>	2506,33*	443,1	<b>&lt;0,0001</b>
	<b>PDRP</b>	1506,33*	443,1	<b>0,013</b>
	<b>Kuru Tip</b>	-1000,00	443,1	0,379
	<b>YBMD</b>			
	<b>Yaş Tip</b>	-6849,33*	443,1	<b>&lt;0,0001</b>
	<b>YBMD</b>			

Tablo 8

Gruplar arası serum IMA değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar		Ortalama Fark	Standart Sapma	P
<b>DM NON-DRP</b>	<b>NPDRP</b>	10272,33*	443,1	<b>&lt;0,0001</b>
	<b>PDRP</b>	9272,33*	443,1	<b>&lt;0,0001</b>
<b>PDRP</b>	<b>NPDRP</b>	1000,00	443,1	0,379
<b>Kuru tip</b>	<b>Yaş Tip</b>	-5849,33*	443,1	<b>&lt;0,0001</b>
<b>YBMD</b>	<b>YBMD</b>			

\*P&lt;0.05'in altı anlamlıdır.

Tiyol/disülfid homeostazı kontrol grubu ile yaş tip YBMD arasında değerlendirilmiştir. Bu gruplar arasında total tiyol, nativ tiyol ve disülfid değerleri kıyaslanmıştır. Sonuçta beklenildiği gibi YBMD grubunda nativ ve total tiyol daha düşük,

disülfid değeri daha yüksek izlense de, sadece native tiyol değeri istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). (Tablo 9) Total tiyol/disülfid ve native tiyol/disülfid değerlerine bakıldığında benzer şekilde iki grup arasında anlamlı fark görülmüştür ( $p = 0.017$ ). (Tablo 10)

Tablo 9

Grupların Tiyol değerleri

Grup		Total tiyol (-SH+-S-S-) µmol/L	Nativ tiyol (-SH) µmol/L	Disulfid (-S-S-) µmol/L
Kontrol	Aritmetik Ortalama	<b>240,96</b>	<b>125,99</b>	<b>57,49</b>
	Medyan	229,50	123,45	50,90
	Standart Sapma	59,89	17,72	27,87
	Minimum	161,10	100,90	18,25
	Maximum	412,05	209,30	141,18
Yaş tip YBMD	Aritmetik Ortalama	<b>225,43</b>	<b>104,02</b>	<b>60,71</b>
	Medyan	205,43	104,25	52,28
	Standart Sapma	52,92	9,43	26,23
	Minimum	164,55	79,50	25,43
	Maximum	368,55	119,50	133,03

	Total Tiyol (-SH+-S-S-) µmol/L	Nativ Tiyol (-SH) µmol/L	Disulfid (-S-S-) µmol/L
Mann-Whitney U	350,50	40,50	413,00
Wilcoxon W	815,50	505,50	878,00
Z	-1,471	-6,054	-0,547
<b>p</b>	0,141	<b>&lt;0,0001</b>	0,584

Tablo 10

Grupların tiyol/disülfid oranları

Gruplar	Total tiyol/disülfid değeri $\mu\text{mol/L}$	Native tiyol/disülfid değeri $\mu\text{mol/L}$	
<b>Kontrol</b>	Aritmetik Ortalama	<b>4,67</b>	<b>2,67</b>
	Medyan	4,46	2,46
	Standart Sapma	1,32	1,32
	Minimum	2,84	0,84
	Maximum	9,09	7,09
	<b>Yaş Tip YBMD</b>	Aritmetik Ortalama	<b>3,98</b>
Medyan		3,91	1,91
Standart Sapma		0,76	0,76
Minimum		2,77	0,77
Maximum		6,55	4,55

Oranlar	Total tiyol/disülfid değeri $\mu\text{mol/L}$	Native tiyol/disülfid değeri $\mu\text{mol/L}$
Mann-Whitney U	288,0	288,00
Wilcoxon W	753,0	753,00
Z	-2,395	-2,395
<b>P</b>	<b>0,017</b>	<b>0,017</b>

Yapılan analizlerde yaş tip YBMD ve kontrol gruplarının serum IMA değerleri ile disülfid değerleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). (Tablo 11)

Tablo 11  
Serum IMA ve disülfid arasındaki korelasyon

			Iskemik Modifiye Albumin	Disulfid
Spearman's rho	<b>Iskemik Modifiye Albumin</b>	rho	1,000	0,074
		p	.	0,573
		N	60	60
	<b>Disulfid</b>	<b>rho</b>	<b>0,074</b>	1,000
		<b>p</b>	<b>0,573</b>	.
		N	60	60

Kontrol grubu ve yaş tip YBMD grubunda bakılan serum IMA ve total tiyol değerleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). (Tablo 12)

Tablo 12  
Serum IMA ve total tiyol arasındaki korelasyon

			Iskemik Modifiye Albumin	Total Tiyol
Spearman's rho	<b>Iskemik Modifiye Albumin</b>	rho	1,000	-0,152
		p	.	0,246
		N	60	60
	<b>Total Tiyol</b>	<b>rho</b>	<b>-0,152</b>	1,000
		<b>p</b>	<b>0,246</b>	.
		N	60	60

Fakat aynı gruplar arasında serum IMA değeri ile nativ tiyol değerleri arasında güçlü negatif korelasyon mevcuttur ( $p<0.05$ ). (Tablo 13)

Tablo 13

Serum IMA ve nativ tiyol arasındaki korelasyon

		Iskemik Modifiye Albumin	Nativ Tiyol
Spearman's rho	<b>Iskemik Modifiye Albumin</b>	rho	1,000
		p	.
		N	60
	<b>Nativ Tiyol</b>	rho	<b>-0,650**</b>
		p	<b>&lt;0,0001</b>
		N	60

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, peroksil radikali ve hidroksil radikali bilinen en etkili serbest radikallerdir ve hücrelere zarar verici etkide oldukları kabul edilir(128). Oksidatif stres fazla miktarda serbest radikallerin ve aynı zamanda antioksidanların (örneğin A, C vitaminler, glutatyon), bakır ve çinko gibi antioksidan minerallerin veya diğer serbest radikal süpürme mekanizmalarının yetersiz olduğu durumlarda ortaya çıkar. Sonuç olarak dinamik redoks denge bozulduğunda oksidatif stres meydana gelir ve nihayetinde retina, böbrek, kalp gibi hedef organların hücrelerine zarar verir(129).

Retina, ışık veya UV ışınlarına sürekli maruziyet sonucu üretilen ROT'un yanı sıra, dış fotoreseptörlerin zarlarında bulunan ve kolayca oksidasyona uğrayan çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA'lar) çok miktarda bulunması nedeni ile de oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdır(130). Bu ÇDYA'lar retinal bütünlüğün korunmasında kilit rol oynar, fakat bununla birlikte oksidatif hasara hassastırlar ve ROT'un lipid peroksidasyonunu başlatmak için ana hedefleri olarak kabul edilirler. Retinadaki ÇDYA'lar üzerinde lipid peroksidasyonu meydana gelmesi, görme hücrelerini etkilemekle kalmaz, retina pigment epitelinin fizyolojik etkinliğini de bozar. Lipid peroksidasyonunun son ürünleri DNA ve proteinler ile reaksiyona girer ve bunun sonucunda fotoreseptör hücrelerde bozulma ve RPE anormalliklerine neden olurlar(131).

Enflamasyon ve oksidatif stres yaşa bağlı makula dejeneransı, glokom, diyabetik retinopati gibi birçok retinal hastalığın patogenezinde rol oynar(132,133).Sağlıklı RPE hücreleri önemli miktarda ışık maruziyeti ve görme yolları sinyallerinin indüklenmesi sonucu yüksek miktarda oksidatif strese maruz kalırlar(134). Yaşlanma ve/veya hastalıkla birlikte oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı koymaya yarayan homeostatik denge bozulmaya başlar. Oksidan ve antioksidan dengenin oksidatif yönde kaymasıyla, enflamasyonda artış, disregüle immün cevap ve doku hasarı oluşur(132–134). Kan beyin bariyerindeki endotel hücreleri ile kıyaslandığında, retinal endotel hücrelerinin iskeminin aksine oksidatif strese daha duyarlı olduğu gösterilmiştir(135). UV ışığa devamlı maruziyet, yüksek oksijen konsantrasyonu, fotoreseptör dış segmentinde bulunan doymamış yağ asitleri bu hassasiyetin başta gelen sebeplerindendir(136).

Retina pigment epitel hücreleri polarize özelliğe sahip hücrelerdir. Apikal tarafları fotoreseptör hücrelerle, bazal tarafı ise burch membranı ile komşudur(137,138). Bu benzersiz yapısı, RPE nin normal ve merkezi görme keskinliğini korumasını kolaylaştırır(139). RPE hücreleri hayatları boyunca prooksidan bir çevreye maruz kalırlar. Macchioni ve arkadaşları RPE hücrelerinin (ARPE-19) 10 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hydrogen peroxide) e maruz kaldığı in vitro kronik oksidatif strese maruziyeti taklit eden bir deney oluşturdular(140).Bu tür uzun süreli oksidatif stres maruziyetinin RPE hücrelerinde yaşlanmaya neden olduğunu bildirdiler(140).

Oksidatif stres reaktif oksijen molekülleri ile antioksidan moleküller arasındaki denge ROT lehine bozulmasıyla oluşur. ROT düzeyi fizyolojik limiti aştığı zaman elektron oksidasyonu veya radikal kökenli sistein artıklarının redox modifikasyonu geçirmesine neden olur. Bu oksidasyonla sistein molekülünün yan zincirinde sülfür atomu oluşur ve bu reaksiyon disülfid oluşumuyla sonuçlanır(141). Disülfitlerin lehine değişen tiyol disülfid hemostazı oksidatif radikallerin oluşumuyla oksidatif hücre hasarını başlatır(142). Diyabet kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarda bu denge disülfid lehine kayar(143). Tiyol disülfid hemostaz sistemi birçok hücre içi aktiviteye katkı sağlayan lokalize ve aynı zamanda sistemik başlıca antioksidan sistemlerden biridir(144).

Albümin proteini insan serumunda bol miktarda bulunur ve geri dönüşümlü olarak ilaçlara, yağ asitlerine, hormonlara, bilirubine, katyonlar (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup>) ve diğer ligandlara bağlanır(145) Aynı zamanda dolaşımdaki artık maddelerin taşıyıcısı konumundadır. Albüminin amino ucu (N terminali) kobalt (Co<sup>2+</sup>), bakır (Cu<sup>2+</sup>) ve nikel (Ni<sup>2+</sup>) gibi geçiş metali iyonlarının birincil bağlanma yeridir(146). N terminal uçteki modifikasyonlara bağlı olarak bu bağlanmalarda meydana gelen azalmalar serbest radikal hasarı ile sonuçlanabilir(147). Bu modifiye albumin formu iskemik modifiye albümin olarak isimlendirilir.

Diyabetik retinopati, düzensiz regüle olmayan kan şekeri sonucu nöropati, nefropati ve retinal anjiyopatiye sebep olabilen tedavi edilmediği takdirde körlükle sonuçlanabilecek toplumda yaygın görülen bir hastalıktır(148). Özellikle 20-65 yaş arası popülasyonda görme kaybının önde gelen sebeplerinden biridir(149). Diyabetik retinopati gelişiminde altta yatan temel patogenezi uzun süreli hiperglisemi ilişkili toksisitedir. Uzun süreli hipergliseminin



endotel hasarıyla sonuçlanan biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir. Retinal kapillerlerde bazal membran kalınlaşması ve retinal oklüzyon retinal endotelde bariyer disfonksiyonuna yol açar. Sonucunda perisit kaybı ve eksuda sızıntısı ile maküler ödem oluşur(149).

Oksidatif stres, DR'nin patogeneğinde kritik bir rol oynar. Retinada hiperglisemi sonucu oluşan oksidatif hasarları içeren dört metabolik yolak bildirilmiştir: protein kinaz C (PKC) yolu aktivasyonu; polyol yol akışı; heksozamin yolu aktivasyonu; hücresel ileri glikasyon ürünlerinin oluşumu(150). Diyabetik retinopatinin erken evrelerinde retinal hücre apoptozu gözlenir. Retinal kapiller hücrelerin hızlanan apoptozisi henüz histopatolojik herhangi bir değişim görülmemişken gerçekleşir(151,152). Endotel ve perisit hücrelerinde artan oksidatif moleküller streskaspaz 3, NKFB gibi transkripsiyon faktörlerinin artışına ve sonucunda hücre ölümünün hızlanmasına neden olur. Hipergliseminin neden olduğu ROT mitokondri de geçirgenliği artırır, mitokondriden sitokrom c ve diğer proapoptotik faktörler salınarak kaspazları aktive eder(153–155). DR'de artmış kaspaz 3 aktivitesi gözlenir. Diyabetik ratlarda retinopati gelişiminin kaspaz 3 aktivitesini durdurarak engellendiği gösterilmiştir(156). NKFB bir diğer proapoptotik faktördür. Diyabetik retinopatinin erken evrelerinde aktive olur ve hücre ölümünün hızlandığı evrelerde dahi aktif kalmaya devam eder(157). NKFB aktivasyonu TNF ile indüklenebilir ve nitrik oksit gibi çeşitli proinflamatuvar faktörlerin salınımına ve serbest radikal üretiminin artmasına neden olur(158). Superoksit ve NO arasındaki etkileşim DNA hasarına sebep olan peroksinitrik oluşumuyla sonuçlanır ve hücre içi GSH miktarını azaltırken 8-OHdG oluşumunu indükler. Peroksinitrit membran fosfoliptleri ve nonprotein tiyoller ile etkileşime girebilen güçlü bir antioksidandır ve tek sarmallı dna kırılmaları, tirozin nitrat kalıntıları oluşumu yolu ile oksidasyona sebep olur(159). Direk mitokondri hasarı yoluyla mitokondriyal por açılımına ve apoptozizin artmasına sebep olur(160,161).

Bizim çalışmamızda oksidatif stresin son dönemlerde popüler bir belirteci olan iskemik modifiye albümin düzeyleri, diyabetik retinopati evrelerine göre hastalarda bakılmıştır. İMA hastalıklar için nonspesifik bir iskemi ve oksidatif stres belirteci olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada diyabetin vasküler komplikasyonları arasında İMA değerleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir(162). Muhtemelen süregelen hiperglisemi nedeniyle meydana gelen retinopati, nefropati ve nöropatinin ortak bir patogenezi olabilir ve alta yatan temel sebep her ne kadar mekanizmaları farklı olsa da oksidatif stres ile

açıklanabilir. Bizim çalışmamızda sadece diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olan retinopati ele alınmıştır. Diyabete bağlı ya da değil kronik böbrek yetmezliği olan hastalar veya diyabetik ayak nedeniyle amputasyona uğrayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gülpamuk ve ark. yaptıkları bir çalışmada tip 2 dm hastaları yaş ve cinsiyetin fark yaratmadığı 3 gruba ayrılmıştır; diyabeti olan ve retinopatisi olmayan 42 hasta grup 1, NPDRP mevcut olan 40 hasta grup 2 ve PDRP'si olan 40 hasta grup 3. Serum İMA ve thiol disülfid hemostaz parametreleri diyabetik retinopatinin progresyonuyla artış göstermiş ve grup 3'te grup 1 ve 2'ye ( $p = .003$  and  $p = .014$ , sırasıyla) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(163). Bizim çalışmamızda ise NPDRP ve PDRP gruplarında kontrol grubuna göre IMA değerleri anlamlı yüksek olup ( $p < 0.05$ ), NPDRP ve PDRP grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir ( $p = 0.379$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da PDRP grubunun IMA değerinin ortalaması (5793,95 ng/ml) NPDRP grubunun IMA değerinin (4793,95 ng/ml) ortalamasından yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda şaşırtıcı olan, DM NON-DRP grubunun, diyabetik retinopatisi mevcut olan gruplardan yüksek serum IMA değerlerine sahip olmasıydı. Bu hastaların diyabet süreleri bilinmediği gibi, kan şekeri regülasyon durumu, VKİ değerleri, DRP gruplarında maküler ödemin mevcudiyeti, anti-vegf uygulanması, lazer fotokoagülasyon durumu sonuçları etkilemiş olabilir. Ek olarak iskemiden çok önce hücre membranlarındaki lipitlerin oksidasyona uğramaya başladığı hipotezi de bu noktada dikkate alınabilir(164). Gülpamuk ve ark.'nın çalışmasında vücut kitle endeksi (VKİ) tüm gruplar arasında ve glikolize hemoglobin (hbA1c) değeri ile grup 2 ve 3 arasında korelasyon görülmüştür. Bizim çalışmamızda VKİ değeri ve hbA1c değeri bakılmamıştır. Sonucun bu parametrelerden etkilenmiş olması olasıdır.

Varikavusu ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya 18 DRP ve 20 non DRP hasta dahil edilmiş ve yapılan ölçümlerde serum İMA seviyesi istatistiksel olarak DRP grubunda yüksek bulunmuştur(165). Adem ve ark.'nın yaptığı çalışmada da literatürdeki bu çalışmalarını destekler şekilde diyabetik retinopati grubunda sağlıklı kontrollere göre serum IMA değeri anlamlı yüksek bulunmuştur(164).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde, DRP grubu sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek serum IMA düzeylerine sahipti. Fakat bu çalışma da beklenenin aksine oksidatif stresin bir başka belirteci olan malondialdehit (MDA) düzeyi DRP'si olan grupta DRP'si olmayan gruba göre düşük bulunmuştur. DM harici başka birçok dış faktörün MDA düzeyini etkileyebileceği belirtilmiştir. Sigara ve alkol kullanımı, beslenme düzeni ve

egzersiz bu faktörler içinde sayılabilir(166). Aynı çalışma da literatürdeki diğer çalışmaların aksine kan glukoz düzeyi ve hbA1c arasında anlamlı ilişki izlenmedi(164). Bunun yanı sıra İMA ve MDA düzeyleri arasında da korelasyon bulunmadı. Lipit peroksidasyonunun diyabetik hastalarda iskemiden çok önce başlaması ve iskemik süreç sonrası azalması hipotezi ile bu sonuçlar açıklanabilir(164).

Yirmi iki DRP ve 22 sağlıklı kontrolün yer aldığı ülkemizden bir çalışmada ise yine serum İMA seviyesi DRP grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur(167). Çalışmamızda literatürdeki bu çalışmalara paralel şekilde İMA değerleri açısından kontrol grubu ile DRP grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Piwowar ve ark. tarafından İMA düzeyleri ile ilgili ilk çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı kişilerle, DRP hastaları arasında İMA değerleri arasında fark izlenmiş ancak diyabetin vasküler komplikasyonları birbirleri ile kıyaslandığında serum İMA değerleri arasında gruplar arasında fark izlenmemiştir(168). Serum İMA ve kan glukoz düzeyleri arasında korelasyon izlenmiştir. DM'nin oluşturduğu kronik hipoksik ortama ek olarak oksidatif stres ve hiperkolestrolemine İMA düzeylerini yükselttiği ileri sürülmüştür(168). Hastaların güncel kan glukoz değerleri çalışmamızda bilinmemekte olup, disregüle bir kan glukoz düzeyinin de sonuçları etkileyebileceği aşıkardır. Piwowar ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde başka çalışmalarda da serum İMA düzeyleri ile glikolize hemoglobin değeri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir(169). Bakıldığında çalışmada diyabet komplikasyonları olan ve olmayan gruplar arasında serum İMA değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiş olup, komplikasyonları olan gruplarda daha yüksek değerler görülmüştür. Bu çalışma göstermiştir ki aslında serum İMA düzeylerinin DM hastalarında glisemik kontrolle ilişkisi varken, komplikasyonları açısından kullanılabilirliği için daha geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda da DM NON-DRP grubu ile diğer DRP gruplarının glisemik kontrolleri bilinmeyip, sonuçları etkileyen faktör bu olabilir(169). Başka bir çalışmada diyabeti olup retinopatisi olmayan grupla nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan grup arasında yapılan kıyaslamada serum İMA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(170). İnsülin tedavisinin serum İMA değerlerinde düzelmeye sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve belkide çalışmamızdaki sonuçları kullanılan anti-diyabetik tedavi yöntemi etkilemiş olabilir(171).

Ukinc ve ark.'nın çalışması da kontrol grubuna kıyasla diyabet hastalarında daha yüksek İMA düzeylerini işaret etmektedir(172). Yine bu çalışma da diyabete bağlı nefropatisi olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek İMA düzeyleri gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda nefropatisi olan hastalar dışlanmış olup, yüksek İMA düzeyi bulunan diyabetik hastalarda altta yatan end organ hasarı açısından dikkatli olmak gerektiği vurgulanmıştır(172).

Kötü glisemik kontrolü olan ve yüksek enflamatuvar aktiviteye sahip tip 2 DM hastalarında İMA ve hs-CRP düzeylerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir(173). Enflamasyon ve yüksek kolesterolün albüminin kobalt bağlama kapasitesini azaltarak İMA seviyelerini yükselttiği belirtilmiştir. Yine bu çalışma da özellikle yüksek İMA seviyesine sahip DM hastalarının kardiyak açıdan da dikkatli taranması önerilmektedir. Literatürle benzer sonuçlar veren bu çalışmada da glisemik kontrolün önemi vurgulanmaktadır(173).

Başka bir çalışma da maküler ödemi olan tip 2 DM hastaları ile göz tutulumu olmayan tip 2 DM hastaları kıyaslanmıştır. Göz tutulumu olmayan grupta daha düşük İMA düzeyleri izlenmiştir. Maküler ödemi olan hastalarda yüksek bulunan İMA düzeyi, hücrelerde yapısal ve işlevsel bozulmaya işaret etmektedir(174). Bizim çalışmamızda maküler ödem açısından hastalar gruplandırılmamıştır. Maküler ödemi olan ve olmayan hastaların alt gruplarda incelenmesi ile daha nitelikli sonuçlar elde edilebilecektir. Maküler ödem varlığı hastalığın progresyonu ile ilişkili olmayıp, PDRP hastasında maküler ödem izlenmezken NPDRP hastasında izlenebilir. Aynı zamanda bu çalışmadaki hastaların tamamı aynı oral antidiyabetik ilacı kullanmaktadır. Bilindiği gibi bazı oral anti diyabetiklerde maküler ödeme sebep olabilirler. Bizim çalışmamızda ise hastalar kullandıkları ilaçlar bakımından ayrılmamışlardır.

Anti-VEGF uygulanan diyabetik retinopati hastalarının incelendiği bir çalışmada ise DRP hastalarında enjeksiyon sonrası 1. Ay İMA ölçümlerinde İMA seviyelerinde azalma ve görme keskinliğinde artış saptanmıştır(175). Bu durum literatürle çelişki yaratmaktadır. Çünkü anti-VEGF ajanların neden olduğu vazokonstruksiyon, retinal perfüzyonda azalma ve artmış hipoksi ve tüm bunlara paralel artmış İMA düzeylerine sebep olmasının beklenilmesidir(176). Ancak bu çalışmada İMA seviyesindeki düşüş retinada azalan enflamasyon ile açıklanmıştır(177). Yine aynı çalışma da İMA seviyeleri DRP hastalarında DRP izlenmeyen hastalara göre yüksek bulunmuştur(175). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar görülmekle birlikte hastaların daha önceki anti-VEGF sayıları ve maküler ödem

durumları incelenmemiştir. Anti-VEGF ajanların uygulanmadığı naive hastalarda çalışmanın yapılması daha doğru bir sonuca bizi ulaştırabilir. Bizim çalışmamızda DM NON-DRP grubunda NPDRP ve PDRP grubuna kıyasla yüksek serum IMA seviyeleri belki de anti-vegf uygulamaları ile açıklanabilir. Retinal enjeksiyonlara yetkisi olan kuruluş olmamız nedeniyle takipli DRP hastalarımızın büyük çoğunluğunu anti-VEGF tedavisi gören hastalar oluşturmaktadır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu yaygın, santral makulayı özellikle de retinal fotoreseptörleri, RPE hücreleri, bruch membranı ve koroidal mikrosirkülasyonu etkileyen dejeneratif bir hastalıktır(178).

Hahn ve arkadaşlarının YBMD hastalarının RPE ve bruch membranında artmış demir birikimini göstermeleri, oksidatif strese işaret eder. Benzer şekilde YBMD'li hastalarda lipid peroksidasyon son ürünlerinin yüksek konsantrasyonu, oksidoreduksiyon bozukluğuna işaret eder. Bu bozukluk, hücre membranlarındaki protein, lipid ve lipoproteinlerin oksidasyonuna sebep olabilir(179).

Literatürde, YBMD hastaları ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı birçok çalışma da belirgin azalmış antioksidan enzim düzeyleri bildirilmiştir(180). Geniş bir popülasyonu içeren ve sistemik antioksidan enzimler ile YBMD arasındaki ilişkinin incelendiği POLA çalışmasında artmış plazma glutation peroksidaz seviyelerinin geç YBMD'nin artışı ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir(181).

İskemik modifiye albümini YBMD hastalarında bizim bilgilerimize göre inceleyen bir yayın yoktur. Bizim çalışmamızda üç grup kıyaslanmış olup bu üç grup; kuru tip YBMD hastaları, yaş tip YBMD hastaları ve kontrol grubudur. İskemik modifiye albümin değerleri açısından bakıldığında kontrol grubu ile yaş tip YBMD grubu arasında ve yaş tip ile kuru tip YBMD arasında anlamlı fark izlenmektedir ( $p<0.05$ ). Yaş tip YBMD hastaları ve diğer gruplar arasında yaş dağılımı normal olmakla birlikte aritmetik ortalama yaşa bağlı makula dejenerasyonunda daha yüksek izlense de istatistiksel anlamlı bir fark yaratmamaktadır.

Yaşın YBMD patogenezinde en güçlü risk faktörü olduğu bilinmektedir. İlerleyen yaş ile birlikte bruch membranında ileri glikasyon son ürünlerinin biriktiği belirtilmiş ve bu durum RPE hücrelerindeki oksidatif hasarın doğrudan bir kanıtı olarak görülmüştür(182). Oksidatif stres, RPE'nin apoptoz mekanizmasına da etkilidir(183). Ayrıca, oksidatif stresin in vitro koşullarda RPE bağlantılarının bozulması ile ilişkisi gösterilmiştir(184).

Geniş bir popülasyonu içeren 3 büyük çalışmada geç YBMD'nin tahmini prevalansı, 55-64 yaş arasındaki kişilerde %0.2 (4797 katılımcının 10'u) iken, 85 yaşın üstündeki kişilerde %13.1 (521'in 68'i) olarak bulunmuştur(185). 15 yıllık insidansın erken ybmd için %22.7 (2036'nın 462'si) ve geç YBMD için %6.8 (2421'in 165'i) olduğunu gösterilmiştir(186).Bizim çalışmamızda yaş tip YBMD'lerin yaş ortalaması 74,60 iken, kuru tip YBMD lerin 69,60 ve kontrollerin 68,50 bulunmuştur. Yaşlanma ile birlikte oksidatif stresin arttığı düşünülse de bizim çalışmamızda yaş gruplar arasında fark yaratmamaktadır.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, anormal koroidal neovaskülarizasyon (KNV) veya atrofik lezyonların varlığı veya yokluğuna bağlı olarak kategorize edilen morfolojik özelliklere sahiptir. "Kuru" (non-eksudatif veya non-neovasküler) YBMD, erken veya orta evrelerdeki hastalıklarda drusen varlığı veya coğrafi atrofinin baskın özellik olduğu kuru YBMD'nin atrofik varyantını da içerir. Atrofik değişiklikler, özellikle retina pigment epitel (RPE) tabakası, Bruch membranı ve koriokapillarisini içeren dış retinal dokunun ve çevreleyen vasküler ağın kaybı nedeniyle meydana gelir. İleri kuru tip YBMD'nin inflamatuvar ve dejeneratif hasarlar nedeniyle sonraki fotoreseptör kaybına yol açtığı düşünülmektedir(187). Bu sınıflandırmaya bakınca kuru tip YBMD hastalarının gruplandırılmamış olmaması ve YBMD ağırlığının belirlenmemiş olmasının kontrol grubu ile anlamlı fark yaratmamasına sebep olabileceği düşünülebilir.

Oksidatif stresin bir başka göstergesi tiyol hemostazıdır. Tiyol grupları, insan vücudundaki tüm hücre tiplerine dahil olan ve yapısında sülfür içeren bileşiklerden meydana gelir(188). Aynı zamanda bu gruplar antioksidan proteinlerin yapısında mevcut olup vücudun toplam plazma antioksidan kapasitesinin de bir kısmından sorumludur(189). Tiyoller, ROT'ları enzimatik ve/veya enzimatik olmayan yollarla yok ederek fizyolojik serbest radikal süpürücüleri olarak antioksidan görevi görürler(190). Plazma tiyol, protein ve sülfür grupları taşıyan amino asitlerden meydana gelir ve bu moleküllerin antioksidan kapasitesinden sorumludur. Redoks ve disülfid değişim mekanizmasıyla oluşturulan bu dinamik sistem, normal fizyolojik işlev için önemlidir. Redoks tiyol durumundaki değişiklikler, oksidatif stres ve apoptozis indüksiyonuna yol açar. Ayrıca, oksidatif stres, retinal bütünlüğün bozulmasına ve retina ile sistemik dolaşım arasındaki etkileşimleri sağlayan kan-retina bariyerinin işlevini kaybetmesine neden olur. Sonuç olarak, plazma tiyol seviyeleri, fizyolojik metabolik faaliyetleri bozan serbest radikal aracılı oksidasyonunun derecesi hakkında bilgi verir(191).

Ülkemizden bir çalışmada, YBMD hastalarında önemli iki antioksidan olan tiyol ve paraoxonase (PON1) serum düzeylerinin belirgin şekilde düştüğünü belirtmişlerdir. Tiyoller, elektron alıcıları olarak işlev gören antioksidanlar olup, düşük plazma tiyol düzeyleri fazla ROT'a işaret edebilir. Özellikle yaş tip YBMD hastalarında belirgin şekilde azalmış tiyol düzeyleri bildirilmiştir(192). Çalışmada özetle, YBMD grubundaki ( $404.3 \pm 55.3$ ) total tiyol düzeyleri kontrol grubundakilerden ( $594.0 \pm 74.2$ ) belirgin şekilde daha düşük gözlemlendi(192). Bizim çalışmamızda nativ ve total tiyol değeri bu çalışmaya paralel şekilde YBMD grubunda kontrollere kıyasla düşük izlenmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada ise, çalışmaya toplam 64 YBMD hastası dahil edilmiş (51 (%79) non-eksüdatif, 13 (%21) yaş tip YBMD) ve yaşlarıyla eşleştirilmiş 21 sağlıklı birey kontrol grubu olarak katılmıştır. YBMD hastalarının total tiyol ( $434.8 \pm 7.0\mu\text{mol/L}$  vs.  $472.2 \pm 7.9\mu\text{mol/L}$ ,  $p<0.001$ ) ve nativ tiyol ( $393.6 \pm 6.5\mu\text{mol/L}$  vs.  $437.5 \pm 7.1\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0.004$ ) değerleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, plazma disülfid seviyeleri YBMD hastalarında ( $20.6 \pm 0.9\mu\text{mol/L}$  vs.  $17.3 \pm 1.3\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0.113$ ) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek izlenmiştir(193). Bizim çalışmamızda total tiyol değeri yaş tip YBMD hastalarında daha düşük bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p=0.141$ ). Aynı şekilde disülfid değeri yaş tip YBMD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklikte değildir ( $p=0.585$ ). Sadece nativ tiyol değeri yaş tip YBMD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu iki çalışma arasındaki farklılık temelde hasta sayılarından kaynaklanabilir. Özellikle bahsedilen çalışmada kuru tip YBMD hastalarının ağırlıklı olması çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Her iki çalışmada ortalama hasta yaşları arasında önemli bir fark bulunmamaktadır.

Aktaş ve ark. çalışmasında nativ tiyol bakımından kontrol grubu ile YBMD grubu arasında istatistiksel fark izlenmiş olup, total tiyol anlamlı bir fark yaratmamıştır. Bu çalışmada disülfid değeri de YBMD grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur(194). Aynı zamanda YBMD grubunda tiyol/disülfid oranı da istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel şekilde tiyol/disülfid oranı YBMD grubunda anlamlı düşük bulunmuştur ( $p=0.017$ ).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada da literatürle uyumlu şekilde total tiyol ve nativ tiyol değerleri YBMD grubunda anlamlı düşük ( $p=0.004$ ,  $p=0.003$  sırasıyla), serum disülfid düzeyi yüksek olsa da anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p=0.219$ )(195).

Literatür tarandığında tiyol hemostazı çalışmamızın sonuçlarının, yayınlanmış çalışmalarla benzerlik gösterdiği ve uyumlu olduğu söylenebilir. Bu sonuçlar oksidatif stres ve YBMD arasındaki ilişkiyi yansıtmaktadır diyebiliriz.

Bizim bilgimize göre YBMD hastalarında serum IMA daha önce çalışılmamıştır. Diyabetik hastalarda serum IMA ile ilgili veriler olsa da diyabeti olan ancak retinopatisi olmayan hasta grubunun eklendiği sınırlı sayıda çalışmadan biridir. Bu bakımdan retinal hastalıkları kapsayan geniş bir çalışmadır.

Çalışmamız incelendiğinde öncelikle diyabetik grupta yer alan hastaların kan glukoz düzeylerinin, glikolize hemoglobin ve VKİ değerlerinin bilinmemesi kısıtlıklarımızın bazılarıdır. Aynı şekilde bu hastaların anti-VEGF geçmişleri, maküler ödem düzeyleri, panretinal fotokoagülasyon öyküleri de ileri çalışmalarda dikkate alınabilir. Bu hastaların albumin düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerinde bozukluk olmaması da önemlidir. YBMD hasta grubunda ise kuru tip evrelendirilebilir aynı zamanda yaş tip hemorajik ve hemorajik olmayan tip olarak ayrılabilir. Bu hastaların aldıkları vitamin takviyeleri, hayat şekilleri, sigara-alkol kullanımı, beslenme tarzları da yine sonucu etkileyebilecek parametrelerdir.

Sonuç olarak oksidatif stres birçok hastalığın patogeneğinde yer alır. Glokom, YBMD, DRP bunlardan bir kaçıdır. Bizim çalışmamızda oksidatif stresin hastalıklar üzerine etkisini göz önüne sermektedir. Serum IMA ve tiyol/disülfid parametreleri kısa zamanda çalışılabilir ve basit yorumlanabilir testlerdir. Özellikle YBMD ve DRP'nin ilerleyen yaş ve değişen hayat şartları ile hem ekonomik hem de sosyal olarak toplumu etkilediği düşünüldüğünde kolay tanı koyulabilir olması ve hızlı tedavi başlanması daha da önem kazanıyor. Geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmaların oksidatif stresin bu hastalıklar üzerindeki etkinliğini daha da aydınlatacağı aşikardır.



## 6.KAYNAKLAR

1. Hurley JB, Lindsay KJ, Du J. Glucose, lactate, and shuttling of metabolites in vertebrate retinas. *J Neurosci Res*. 2015 Jul 1;93(7):1079–92.
2. Jiang MZ, Tsukahara H, Hayakawa K, Todoroki Y, Tamura S, Ohshima Y, et al. Effects of antioxidants and NO on TNF- $\alpha$ -induced adhesion molecule expression in human pulmonary microvascular endothelial cells. *Respir Med*. 2005;99:580–91.
3. Wang J, Li M, Geng Z, Khattak S, Ji X, Wu D, et al. Role of Oxidative Stress in Retinal Disease and the Early Intervention Strategies: A Review. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 14];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36275903/>
4. Bourne RRA, Steinmetz JD, Flaxman S, Briant PS, Taylor HR, Resnikoff S, et al. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Aug 14];9(2):e130–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275950/>
5. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006 Mar 10;160(1):1–40.
6. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules* [Internet]. 2019 Apr 22 [cited 2023 Aug 14];24(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013638/>
7. Abokyi S, To CH, Lam TT, Tse DY. Central Role of Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Review of the Molecular Mechanisms and Animal Models. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 14];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104539/>
8. Payne AJ, Kaja S, Naumchuk Y, Kunjukunju N, Koulen P. Antioxidant drug therapy approaches for neuroprotection in chronic diseases of the retina. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2014 Jan 27 [cited 2023 Aug 14];15(2):1865–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473138/>
9. Wei Q, Hu W, Lou Q, Yu J. NAD<sup>+</sup> Inhibits the Metabolic Reprogramming of RPE Cells in Early Age-related Macular Degeneration by Upregulating Mitophagy. *Discov Med*. 2019 May 26;27(149):189–96.
10. Kook D, Wolf AH, Yu AL, Neubauer AS, Priglinger SG, Kampik A, et al. The protective effect of quercetin against oxidative stress in the human RPE in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Apr;49(4):1712–20.
11. Ye L, Yu T, Li Y, Chen B, Zhang J, Wen Z, et al. Sulforaphane enhances the ability of human retinal pigment epithelial cell against oxidative stress, and its effect on gene expression profile evaluated by microarray analysis. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 14];2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24187606/>
12. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)* [Internet]. 2015 Jun 12 [cited 2023 Aug 14];29(6):721–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882328/>

13. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, et al. Long-term effects of vitamins C and E,  $\beta$ -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 14];120(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582353/>
14. Wykoff CC, Clark ; W Lloyd, Nielsen JS, Brill J V, Greene LS, Heggen CL. Journal of Managed Care & speCialty pharMaCy Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*® Previously published as JMCP, the Journal of Managed Care Pharmacy® A Peer-Reviewed Journal of the Academy of Managed Care Pharmacy ■ [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 14];24. Available from: [www.jmcp.org](http://www.jmcp.org)■[www.amcp.org](http://www.amcp.org)
15. Ortega ÁL. Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Aug 14];10(1):1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406579/>
16. Calderon GD, Juarez OH, Hernandez GE, Punzo SM, De La Cruz ZD. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. *Eye (Lond)* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Aug 14];31(8):1122–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452994/>
17. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Aug 14];37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248932/>
18. Wang MH, Hsiao G, Al-Shabrawey M. Eicosanoids and Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Aug 14];9(6):1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32545552/>
19. Ahsan H. Diabetic retinopathy--biomolecules and multiple pathophysiology. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Aug 14];9(1):51–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25450817/>
20. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)* [Internet]. 2015 Jun 12 [cited 2023 Aug 14];29(6):721–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882328/>
21. Bek T. Mitochondrial dysfunction and diabetic retinopathy. *Mitochondrion* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Aug 14];36:4–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27456429/>
22. Nebbioso M, Lambiase A, Armentano M, Tucciarone G, Sacchetti M, Greco A, et al. Diabetic retinopathy, oxidative stress, and sirtuins: an in depth look in enzymatic patterns and new therapeutic horizons. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Aug 14];67(1):168–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864872/>
23. Robles-Rivera RR, Castellanos-González JA, Olvera-Montaña C, Flores-Martin RA, López-Contreras AK, Arevalo-Simental DE, et al. Adjuvant Therapies in Diabetic Retinopathy as an Early Approach to Delay Its Progression: The Importance of Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 14];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256949/>
24. Appukuttan B, Ma Y, Stempel A, Ashander LM, Deliyanti D, Wilkinson-Berka JL, et al. Effect of NADPH oxidase 1 and 4 blockade in activated human retinal endothelial cells. *Clin Exp Ophthalmol*

- [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Aug 14];46(6):652–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360265/>
25. Jiao W, Ji J, Li F, Guo J, Zheng Y, Li S, et al. Activation of the Notch-Nox4-reactive oxygen species signaling pathway induces cell death in high glucose-treated human retinal endothelial cells. *Mol Med Rep* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Aug 14];19(1):667–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30431086/>
  26. Laddha AP, Kulkarni YA. Tannins and vascular complications of Diabetes: An update. *Phytomedicine* [Internet]. 2019 Mar 15 [cited 2023 Aug 14];56:229–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30668344/>
  27. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Nov 14 [cited 2023 Aug 14];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152201/>
  28. Merle BMJ, Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Féart C, Samieri C, Korobelnik JF, et al. Mediterranean Diet and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Aug 14];126(3):381–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114418/>
  29. Agrón E, Mares J, Clemons TE, Swaroop A, Chew EY, Keenan TDL. Dietary Nutrient Intake and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Aug 14];128(3):425–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858063/>
  30. Zhong Y, Wang K, Jiang L, Wang J, Zhang X, Xu J, et al. Dietary fatty acid intake, plasma fatty acid levels, and the risk of age-related macular degeneration (AMD): a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Aug 14];60(6):3013–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33469697/>
  31. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol* [Internet]. 2015 Oct 27 [cited 2023 Aug 12];55:7–17. Available from: <https://karger.com/books/book/154/chapter/5090668/Retinal-Anatomy-and-Pathology>
  32. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye (Lond)* [Internet]. 1992 [cited 2023 Aug 12];6 ( Pt 6)(6):541–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1289128/>
  33. Delori FC, Gorrard JM. Reflectance and curvature of the inner limiting membrane at the foveola. *JOSA A*, Vol 16, Issue 6, pp 1229-1237 [Internet]. 1999 Jun 1 [cited 2023 Aug 13];16(6):1229–37. Available from: <https://opg.optica.org/viewmedia.cfm?uri=josaa-16-6-1229&seq=0&html=true>
  34. Rommel F, Siegfried F, Kurz M, Brinkmann MP, Rothe M, Rudolf M, et al. Impact of correct anatomical slab segmentation on foveal avascular zone measurements by optical coherence tomography angiography in healthy adults. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Aug 13];30(2):156. Available from: [/pmc/articles/PMC6033777/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30431086/)
  35. Boll PF. On the anatomy and physiology of the retina. *Vision Res* [Internet]. 1977 [cited 2023 Aug 13];17(11–12):1249–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/345608/>
  36. Hastanesi AD, Göz H, Kliniği A, Geliş T/. Retina Anatomisi Retinal Anatomy Sibel İNAN. *Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal*. 2011;12(3):355–64.

37. Tasman W. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. 1992. Lippincott Williams and Wilkins, [Internet]. 1994 [cited 2023 Apr 17];2:1–37. Available from: [https://books.google.com/books/about/Duane\\_s\\_Foundations\\_of\\_Clinical\\_Ophthalm.html?hl=tr&id=VVFDNgAACAAJ](https://books.google.com/books/about/Duane_s_Foundations_of_Clinical_Ophthalm.html?hl=tr&id=VVFDNgAACAAJ)
38. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 17];5(1):9–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268465/>
39. Nishimura Y, Hara H, Kondo M, Hong S, Matsugi T. Editorial Oxidative Stress in Retinal Diseases. 2017 [cited 2023 Apr 17]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/4076518>
40. Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD -Nefroloji Bilim Dalı-İZMİR D. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/ REAKTİF OKSİJEN PARTİKÜLLERİ VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA REACTIVE OXYGEN PARTICLES AND ANTIOXIDANT DEFENCE. Office Journal of the Turkish Nephrology, Association. 1997;3(4):92–5.
41. Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı İ, Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Biyokimya Laboratuvarı İ. The Evolution of Free Radical Biochemistry in Historical Perspective Ufuk ÇAKATAY 1 , Refik KAYALI 2 Serbest Radikal Biyokimyasının Tarihsel Süreçteki Gelişimi Özet. [cited 2023 Apr 24]; Available from: <http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2006v37/s4/d3.pdf>
42. Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, Jareño EJ, Romero B, Marín N, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. Environ Health Perspect [Internet]. 1998 [cited 2023 Aug 17];106 Suppl 5(Suppl 5):1229–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788902/>
43. BENZER Ayşe KILIÇ Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü F, -türkiye E. KLAMİDİOZİSLİ İNSANLARDA SERBEST RADİKAL HASARI İLE GEÇİŞ METALLERİNDEN FE VE CU ARASINDAKİ İLİŞKİLER. 2006;20(1):9–13.
44. Ahuja-Jensen P, Johnsen-Soriano S, Ahuja S, Bosch-Morell F, Sancho-Tello M, Romero FJ, et al. Low glutathione peroxidase in rd1 mouse retina increases oxidative stress and proteases. Neuroreport [Internet]. 2007 May [cited 2023 Apr 24];18(8):797–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17471069/>
45. Goushcha AO, Hushcha TO, Christophorov LN, Goldsby M. Self-Organization and Coherency in Biology and Medicine. Open J Biophys. 2014;04(04):119–46.
46. Sezer K, Keskin M. Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü. [cited 2023 Apr 24]; Available from: <http://www.fusabil.org>
47. Friedrichs B. Th. Peters. Jr.: All about Albumin. Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. XX and 432 pages, numerous figures and tables. Academic Press, Inc., San Diego, California, 1996. Price: 85.00 US \$. Food / Nahrung. 1997;41(6):382–382.
48. Lexa KW, Dolgih E, Jacobson MP. A structure-based model for predicting serum albumin binding. PLoS One [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Aug 17];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691448/>

49. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Engineering* vol. 1999;12(6):439–46.
50. Bar-Or D, Lau E, Winkler J V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 24];19(4):311–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074321/>
51. Carter DC, Ho JX. Structure of serum albumin. *Adv Protein Chem* [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2023 Aug 14];45(C):153–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8154369/>
52. Bar-Or D, Lau E, Winkler J V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* [Internet]. 2000 [cited 2023 Aug 14];19(4):311–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074321/>
53. [Blood proteins] - PubMed [Internet]. [cited 2023 Aug 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5951362/>
54. Wu A, Wu AHB, Morris DL, Fletcher DR, Apple FS, Christenson RH, et al. Albumin Cobalt Binding Test for Acute MI Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB™) Test as an Adjunct to Cardiac Troponin I for the Early Detection of Acute Myocardial Infarction. *Cardiovascular Toxicology Humana Press* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 14];1(1):1. Available from: <http://www.cardiotox.com>
55. Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2023 Aug 17];61(9):1025–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18755726/>
56. Kurtz DM. Avoiding high-valent iron intermediates: Superoxide reductase and rubrerythrin. 2006 [cited 2023 Aug 14]; Available from: [www.elsevier.com/locate/jinorgbio](http://www.elsevier.com/locate/jinorgbio)
57. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. Reaction with copper(II) and ascorbate. *Biochem J* [Internet]. 1986 [cited 2023 Aug 14];236(2):397–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3753454/>
58. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 24];65:244–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747983/>
59. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1984 Sep 15 [cited 2023 Apr 3];98(3):271–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6383055/>
60. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1994 [cited 2023 Apr 3];117(4):429–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8154523/>
61. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* [Internet]. 2010 [cited 2023 Apr 3];117(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022117/>
62. Salmon JF. Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach.

63. Sharma A, D'Amico DJ. Medical and surgical management of central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol Clin* [Internet]. 2004 Dec [cited 2023 Apr 3];44(1):1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14704516/>
64. Rosenberg NR. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1986 [cited 2023 Apr 3];104(1):34–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2417579/>
65. Kaya M, Yaman A, Öner H, Osman A, Dokuz S, Üniversitesi E, et al. Araştırma Hemisantral Retinal Ven Tıkanıklığının Uzun Dönem Sonuçları LONG-TERM OUTCOMES OF HEMICENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION. 2013;
66. Ven R, Oklüzyonu D, Hastalarda O, Faktörleri R, Erdoğan H, Retinal Ö, et al. Özgün Makale / Original Article. *MKÜ Tıp Dergisi* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 3];10(36):10–3. Available from: <http://dergipark.gov.tr/mkutfd>
67. Frangieh GT, Green WR, Barraquer Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1982 [cited 2023 Apr 3];100(7):1132–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6178389/>
68. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA, Yannuzzi LA, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* [Internet]. 1993 [cited 2023 Apr 3];100(3):423–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8460014/>
69. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. [Retinal vein occlusions]. *Ophthalmologe* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2023 Apr 3];100(7):561–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12938661/>
70. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 14];157(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112635/>
71. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Dec [cited 2023 Apr 14];331(22):1480–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7526212/>
72. Kado M, Jalkh AE, Yoshida A, Takahashi M, Wazen N, Trempe CL, et al. Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg*. 1990;21(8):544–9.
73. R L, V R, D T, J J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Eye (Lond)* [Internet]. 2002 Mar [cited 2023 Apr 4];16(2):140–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11988813/>
74. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs — An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology*. 2020 Apr 1;127(4):S99–119.

75. İnan S, Hastanesi AD, Göz H, Kliniği A, Geliş T/. Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi Diabetic Retinopathy and Etiopathogenesis. *Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal*. 2014;15(2):207–24.
76. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2062515/>
77. Focal Photocoagulation Treatment of Diabetic Macular Edema: Relationship of Treatment Effect to Fluorescein Angiographic and Other Retinal Characteristics at Baseline: ETDRS Report No. 19. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2023 Apr 4];113(9):1144–55. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/641321>
78. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 1995 [cited 2023 Apr 4];102(1):7–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7831044/>
79. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy - PubMed [Internet]. [cited 2023 Aug 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/822560/>
80. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* [Internet]. 1995 [cited 2023 Apr 4];102(8):1170–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9097743/>
81. Ivanisević M. Diabetic maculopathy. *Lijec Vjesn* [Internet]. 1992 [cited 2023 Aug 13];114(9–12):300–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6664669/>
82. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, et al. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Aug 15];42(5):875–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833368/>
83. Song KH, Jeong JS, Kim MK, Kwon HS, Baek KH, Ko SH, et al. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Aug 15];10(3):745–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30300472/>
84. DM N, S G, J L, P C, O C, M D, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2023 Aug 15];329(14):977–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8366922/>
85. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 1998 Sep 9 [cited 2023 Aug 15];317(7160):703. Available from: </pmc/articles/PMC28659/>
86. Kaštelan S, Tomić M, Gverović Antunica A, Ljubić S, Salopek Rabatić J, Karabatić M. Body mass index: a risk factor for retinopathy in type 2 diabetic patients. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 15];2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24347825/>
87. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Aug 15];121(12):2443–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172198/>
88. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in hispanics with NIDDM. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 1998 [cited 2023 Aug 15];31(6):947–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9631838/>
  89. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Mar 29 [cited 2023 Aug 15];366(13):1227–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22455417/>
  90. Jousen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* [Internet]. 2004 Sep [cited 2023 Aug 15];18(12):1450–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231732/>
  91. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 1998 Sep 9 [cited 2023 Aug 13];317(7160):703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10539933/>
  92. Keech A, Mitchell P, Summanen P, O’Day J, Davis T, Moffitt M, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2007 Nov 17 [cited 2023 Aug 13];370(9600):1687–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17988728/>
  93. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 11];31(3):779–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12227131/>
  94. Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 13];79(5):435–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11594975/>
  95. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1993 [cited 2023 Aug 13];115(1):64–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8420380/>
  96. Ivanisević M. Diabetic maculopathy. *Lijec Vjesn* [Internet]. 1992 [cited 2023 Aug 13];114(9–12):300–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6664669/>
  97. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1990 [cited 2023 Apr 11];108(7):958–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2196036/>
  98. Miki D, Hirakata A, Inoue M, Hida T. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial—Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology* [Internet]. 1988 [cited 2023 Apr 11];95(10):1137–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2465517/>



99. Williams DF, Williams GA, Hartz A, Mieler WF, Abrams GW, Aaberg TM. Results of vitrectomy for diabetic traction retinal detachments using the en bloc excision technique. *Ophthalmology* [Internet]. 1989 [cited 2023 Apr 11];96(6):752–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2740077/>
100. Ho T, Smiddy WE, Flynn HW. Vitrectomy in the management of diabetic eye disease. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Apr 11];37(3):190–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1475753/>
101. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 1996 [cited 2023 Aug 13];16:33–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8839918/>
102. Hole PS, Darley RL, Tonks A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias? *Blood* [Internet]. 2011 Jun 2 [cited 2023 Aug 13];117(22):5816–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398578/>
103. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism* [Internet]. 1995 [cited 2023 Aug 13];44(3):363–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7885282/>
104. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 10];17(1):24–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12616644/>
105. Peavy DE, Taylor JM, Jefferson LS. Time course of changes in albumin synthesis and mRNA in diabetic and insulin-treated diabetic rats. *Am J Physiol* [Internet]. 1985 [cited 2023 Aug 13];248(6 Pt 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3890555/>
106. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* [Internet]. 1996 Feb 17 [cited 2023 Apr 10];347(8999):444–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618487/>
107. de Jong PTVM. A Historical Analysis of the Quest for the Origins of Aging Macula Disorder, the Tissues Involved, and Its Terminology. *Ophthalmol Eye Dis* [Internet]. 2016 Jan [cited 2023 Aug 15];8(Suppl 1):OED.S40523. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812291/>
108. Lotery A, Xu X, Zlatava G, Loftus J. Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Aug 15];91(10):1303–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17504847/>
109. Liu TYA, Shah AR, Del Priore L V. Progression of lesion size in untreated eyes with exudative age-related macular degeneration: a meta-analysis using Lineweaver-Burk plots. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Aug 15];131(3):335–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494038/>
110. Ardourel JE. Risk factors associated with age-related macular degeneration: A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: Age-Related Eye Disease Study report number 3. *Ophthalmology* [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 6];107(12):2224–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11097601/>

111. Curcio CA. Antecedents of Soft Drusen, the Specific Deposits of Age-Related Macular Degeneration, in the Biology of Human Macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Aug 15];59(4):AMD182–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357337/>
112. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PTVM, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Aug 15];114(6):1157–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17337063/>
113. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2023 Aug 15];308(5720):385–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15761122/>
114. Kanda A, Chen W, Othman M, Branham KEH, Brooks M, Khanna R, et al. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Oct 9 [cited 2023 Aug 15];104(41):16227–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17884985/>
115. van Leeuwen EM, Emri E, Merle BMJ, Colijn JM, Kersten E, Cougnard-Gregoire A, et al. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Aug 15];67:56–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729972/>
116. Brown CN, Green BD, Thompson RB, Den Hollander AI, Lengyel I. Metabolomics and Age-Related Macular Degeneration. *Metabolites* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Aug 15];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591665/>
117. Blaauwgeers HGT, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am J Pathol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 6];155(2):421–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10433935/>
118. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. [Anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration -therapeutic strategies: statement of the German Ophthalmological Society, the German Retina Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany - November 2014]. *Ophthalmologie* [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2023 Aug 15];112(3):237–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739373/>
119. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1993 [cited 2023 Apr 10];111(9):1200–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7689827/>
120. Evans JR, Sivagnanavel V, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 May 12 [cited 2023 Apr 10];2010(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464726/>
121. Dugel PU, Bebbchuk JD, Nau J, Reichel E, Singer M, Barak A, et al. Epimacular brachytherapy for neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial (CABERNET).

- Ophthalmology [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Apr 10];120(2):317–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174399/>
122. Arnold J, Barbezetto I, Birngruber R, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 10];131(5):541–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11336929/>
  123. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 Apr 10];25(4):581–611. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15294883/>
  124. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen H V., Chen H, Heinsohn H, Vandlen R, et al. The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* [Internet]. 1996 Mar 29 [cited 2023 Apr 10];271(13):7788–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8631822/>
  125. Gordois A, Cutler H, Pezzullo L, Gordon K, Cruess A, Winyard S, et al. An estimation of the worldwide economic and health burden of visual impairment. *Glob Public Health* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 10];7(5):465–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2011.634815>
  126. Miller YI, Choi SH, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res* [Internet]. 2011 Jan 21 [cited 2023 Apr 10];108(2):235–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252151/>
  127. Sparrow JR, Fishkin N, Zhou J, Cai B, Jang YP, Krane S, et al. A2E, a byproduct of the visual cycle. *Vision Res* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 10];43(28):2983–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14611934/>
  128. Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ, Valko M. Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2017 Jul 1;38(7):592–607.
  129. Sabharwal SS, Schumacker PT. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel? *Nature Reviews Cancer* 2014 14:11 [Internet]. 2014 Oct 24 [cited 2023 Aug 12];14(11):709–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc3803>
  130. Catala A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids in the vertebrate retina. *Frontiers in Bioscience - Scholar* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Aug 12];3 S(1):52–60. Available from: <https://www.imrpess.com/journal/FBS/3/1/10.2741/S131>
  131. Liu Y, Zhang D, Wu Y, Ji B. Docosahexaenoic acid aggravates photooxidative damage in retinal pigment epithelial cells via lipid peroxidation. *J Photochem Photobiol B*. 2014 Nov 1;140:85–93.
  132. Whitcup SM, Nussenblatt RB, Lightman SL, Hollander DA. Inflammation in retinal disease. *Int J Inflam* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 12];2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24109539/>

133. Nishimura Y, Hara H, Kondo M, Hong S, Matsugi T. Oxidative Stress in Retinal Diseases. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 12];2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424744/>
134. Nita M, Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 12];2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26881021/>
135. Grammas P, Riden M. Retinal endothelial cells are more susceptible to oxidative stress and increased permeability than brain-derived endothelial cells. *Microvasc Res* [Internet]. 2003 Jan [cited 2023 Jul 6];65(1):18–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12535867/>
136. Altinisik M, Koysak A, Elbay A, Toklu E, Sezer T, Kocyigit A. Oxidant-Antioxidant Balance in the Aqueous Humor of Patients with Retinal Vein Occlusion. *Semin Ophthalmol* [Internet]. 2018 Jul 4 [cited 2023 Jul 6];33(5):675–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29278975/>
137. Wong JHC, Ma JYW, Jobling AI, Brandli A, Greferath U, Fletcher EL, et al. Exploring the pathogenesis of age-related macular degeneration: A review of the interplay between retinal pigment epithelium dysfunction and the innate immune system. *Front Neurosci* [Internet]. 2022 Nov 3 [cited 2023 Jun 12];16:1009599. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36408381>
138. Role of the retinal pigment epithelium in macular disease - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5024602/>
139. Datta S, Cano M, Ebrahimi K, Wang L, Handa JT. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jun 12];60:201–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336424/>
140. Macchioni L, Chiasserini D, Mezzasoma L, Davidescu M, Orvietani PL, Fettucciari K, et al. Crosstalk between Long-Term Sublethal Oxidative Stress and Detrimental Inflammation as Potential Drivers for Age-Related Retinal Degeneration. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jun 12];10(1):1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33383836/>
141. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Sep 13 [cited 2023 Jun 5];288(37):26489–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23861395/>
142. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Jun 5];51(1):47–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547218/>
143. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Jun 5];47(18):326–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304913/>
144. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 5];65:244–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747983/>

145. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 5];24(4):333–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19745560/>
146. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2023 Jun 5];49(2):177–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083441/>
147. Żurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 5];37(9):819–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24957167/>
148. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jun 5];7(2):140–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005958/>
149. Lechner J, O’Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Jun 5];139:7–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412095/>
150. Zeng HY, Green WR, Tso MOM. Microglial Activation in Human Diabetic Retinopathy. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2023 Aug 12];126(2):227–32. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/420330>
151. Rask-Madsen C, King GL. Vascular Complications of Diabetes: Mechanisms of Injury and Protective Factors. *Cell Metab*. 2013 Jan 8;17(1):20–33.
152. Al-Shabrawey M, Smith S. Prediction of diabetic retinopathy: Role of oxidative stress and relevance of apoptotic biomarkers. *EPMA Journal* [Internet]. 2010 Mar 23 [cited 2023 Jul 3];1(1):56–72. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13167-010-0002-9>
153. Dehdashtian E, Mehrzadi S, Yousefi B, Hosseinzadeh A, Reiter RJ, Safa M, et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci*. 2018 Jan 15;193:20–33.
154. Du Y, Miller CM, Kern TS. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Radic Biol Med*. 2003 Dec 1;35(11):1491–9.
155. Shi Y. Mechanisms of Caspase Activation and Inhibition during Apoptosis. *Mol Cell*. 2002 Mar 1;9(3):459–70.
156. Kowluru RA, Koppolu P. Diabetes-induced activation of caspase-3 in retina: Effect of antioxidant therapy. *Free Radic Res*. 2002;36(9):993–9.
157. Kowluru RA, Koppolu P, Chakrabarti S, Chen S. Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina, and its inhibition by antioxidants. *Free Radic Res*. 2003 Nov;37(11):1169–80.
158. Griscavage JM, Wilk S, Ignarro LJ. Inhibitors of the proteasome pathway interfere with induction of nitric oxide synthase in macrophages by blocking activation of transcription factor NF-kappa B. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1996 Apr 16 [cited 2023 Jul 3];93(8):3308–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8622934/>

159. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* [Internet]. 1996 [cited 2023 Jul 3];271(5 Pt 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8944624/>
160. Radi R, Cassina A, Hodara R, Quijano C, Castro L. Peroxynitrite reactions and formation in mitochondria. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2023 Jul 3];33(11):1451–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446202/>
161. Behar-Cohen FF, Heydolph S, Faure V, Droy-Lefaix MT, Courtois Y, Goureau O. Peroxynitrite cytotoxicity on bovine retinal pigmented epithelial cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1996 Sep 24 [cited 2023 Jul 3];226(3):842–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8831699/>
162. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. *Dis Markers* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jul 3];24(6):311–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18688079/>
163. Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, Inanc M, Neselioglu S, Erel O, et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2018 Feb 17 [cited 2023 Jun 5];78(1–2):136–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298534/>
164. Turk A, Nuhoglu I, Mentese A, Karahan SC, Erdol H, Erem C. The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde. *Retina* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Jun 5];31(3):602–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21273947/>
165. Reddy VS, Sethi S, Agrawal P, Gupta N, Garg R. Ischemia modified albumin (IMA) and albumin adjusted-IMA (AAIMA) as biomarkers for diabetic retinopathy. *Nepal J Ophthalmol* [Internet]. 2015 May 25 [cited 2023 Jun 5];7(14):117–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363956/>
166. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors - PubMed [Internet]. [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9216458/>
167. Kirboga K, Ozec A V., Kosker M, Dursun A, Toker MI, Aydin H, et al. The Association between Diabetic Retinopathy and Levels of Ischemia-Modified Albumin, Total Thiol, Total Antioxidant Capacity, and Total Oxidative Stress in Serum and Aqueous Humor. *J Ophthalmol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 5];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25580282/>
168. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. *Dis Markers* [Internet]. 2008 [cited 2023 Aug 12];24(6):311–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18688079/>
169. Chawla R, Loomba R, Guru D, Loomba V. Ischemia Modified Albumin (IMA) - A Marker of Glycaemic Control and Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Aug 16];10(3):BC13–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27134857/>
170. Sana Rasheed Chaudhry MS, ZRC, KI, ER, FR. Ischemia Modified Albumin Levels in Diabetes Mellitus Patients with and without Diabetic Retinopathy. *Journal of Islamic International Medical*

College (JIIMC) [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Aug 16];16(3):161–4. Available from: <https://journals.riphah.edu.pk/index.php/jiimc/article/view/1102>

171. Ma SG, Jin Y, Xu W, Hu W, Bai F, Wu XJ. Increased serum levels of ischemia-modified albumin and C-reactive protein in type 1 diabetes patients with ketoacidosis. *Endocrine* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 16];42(3):570–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22437883/>
172. Ukinc K, Eminagaoglu S, Ersoz HO, Erem C, Karahan C, Hacıhasanoglu AB, et al. A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia-modified albumin. *Endocrine* [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 12];36(3):425–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19784800/>
173. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JAM, Da Silva DB, Becker AM, Coelho AC, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Aug 12];43(4–5):450–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19968982/>
174. Kalayci M, Cetinkaya E, Yigit K. Ahmet Rifat Balik & Özcan Erel (2021) Ischemia-Modified Albumin Levels and Thiol-Disulphide Homeostasis in Diabetic Macular Edema in Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Curr Eye Res* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 5];46(5):683–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=icey20>
175. Kumar W, Martins RS, Anjum N, Fatima SS. Ischemia modified albumin as a useful marker for diagnoses and management of diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Jul 3];38(4Part-II):1043–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35634607/>
176. Su EN, Cringle SJ, McAllister IL, Yu DY. An experimental study of VEGF induced changes in vasoactivity in pig retinal arterioles and the influence of an anti-VEGF agent. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 3];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642643/>
177. Imazeki M, Noma H, Yasuda K, Motohashi R, Goto H, Shimura M. Anti-VEGF Therapy Reduces Inflammation in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jul 3];64(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32454504/>
178. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Jul 10];3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28032115/>
179. Hahn P, Milam AH, Dunaief JL. Maculas affected by age-related macular degeneration contain increased chelatable iron in the retinal pigment epithelium and Bruch’s membrane. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2023 Aug 12];121(8):1099–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12912686/>
180. Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1995 [cited 2023 Aug 12];62(6 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7495246/>
181. Delcourt C, Cristol JP, Léger CL, Descomps B, Papoz L. Associations of antioxidant enzymes with cataract and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liées à l’Age. Ophthalmology* [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2023 Aug 12];106(2):215–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9951468/>

182. Glenn J V., Mahaffy H, Wu K, Smith G, Nagai R, Simpson DAC, et al. Advanced glycation end product (AGE) accumulation on Bruch's membrane: Links to age-related RPE dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jan;50(1):441–51.
183. Ohia SE, Opere CA, Leday AM. Pharmacological consequences of oxidative stress in ocular tissues. *Mutat Res [Internet]*. 2005 Nov 11 [cited 2023 Aug 12];579(1–2):22–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055157/>
184. Bailey TA, Kanuga N, Romero IA, Greenwood J, Luthert PJ, Cheetham ME. Oxidative stress affects the junctional integrity of retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]*. 2004 Feb [cited 2023 Aug 12];45(2):675–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744914/>
185. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology [Internet]*. 2001 [cited 2023 Aug 12];108(4):697–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297486/>
186. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Kifley A, Wang JJ. The Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration over 15 Years: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology [Internet]*. 2015 Dec 1 [cited 2023 Aug 12];122(12):2482–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26383995/>
187. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, Abecasis GR, Curcio CA, Swaroop A. Age-Related Macular Degeneration: Genetics and Biology Coming Together. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025610> [Internet]. 2014 Sep 3 [cited 2023 Aug 12];15:151–71. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-genom-090413-025610>
188. Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J [Internet]*. 2004 Oct 31 [cited 2023 Aug 12];45(5):776–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15515186/>
189. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem [Internet]*. 2014 Dec 1 [cited 2023 Aug 12];47(18):326–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304913/>
190. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem [Internet]*. 1989 [cited 2023 Aug 12];58:79–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2673022/>
191. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol [Internet]*. 1994 Jan 1 [cited 2023 Aug 12];233(C):380–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8015473/>
192. Uğurlu N, Aşık MD, Yülek F, Neselioglu S, Cagil N. Oxidative stress and anti-oxidative defence in patients with age-related macular degeneration. *Curr Eye Res [Internet]*. 2013 Apr [cited 2023 Aug 12];38(4):497–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432778/>
193. Arıkan Yorgun M, Toklu Y, Altınkaynak H, Tanrıverdi B, Ergin M, Biçer C. A Novel Tool for the Assessment Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Thiol/Disulfide Homeostasis Revisited. *Curr Eye Res [Internet]*. 2016 Dec 1 [cited 2023 Aug 12];41(12):1584–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27261249/>



194. Aktaş S, Sağdik HM, et Tetikoğlu M, Aktaş H, Özcürü F, Uçar F, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Aug 12];80(4):234–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954023/>
195. Elbay A, Ozer OF, Akkan JCU, Celik U, Kutlutürk I, Koytak A, et al. Comparison of serum thiol-disulphide homeostasis and total antioxidant-oxidant levels between exudative age-related macular degeneration patients and healthy subjects. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Aug 12];37(5):1095–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734243/>

