

# Hiperhomosisteinemi, Hiperlipidemi ve Retina

## Hyperhomocysteinemia, Hyperlipidemia and Retina

\*Ceren Durmaz Engin / ORCID No: 0000-0001-5797-6467, \*\* Taylan Öztürk / ORCID No: 0000-0001-6633-0553

\*Uzman Dr., Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Polikliniği, İzmir, TÜRKİYE

\*\*Doçent Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

Geliş Tarihi/Received: 25.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2022 DOI: 10.37783/CRJ-0346

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ceren DURMAZ ENGİN, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Polikliniği, İzmir, TÜRKİYE Tel./Phone: +90 534 685 84 22, E-posta/E-mail: cerendurmaz@gmail.com

### ÖZ

Hiperhomosisteinemi, metionin metabolizmasının ara ürünü olan homosisteinin plazma seviyesinde artışla seyreden ve tromboza yatkınlık sağlayan bir durumdur. Kardiyovasküler sistemin tıkalı hastalıkları için bilinen bir risk faktörü olup, ektopia lentis başta olmak üzere retinal damar hastalıkları, yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi oküler patolojiler ile birlikteliği gösterilmiştir. Lipidler, retinanın kuru ağırlığının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Yapısal öneminin yanı sıra, retinanın metabolik ihtiyaçları için gerekli enerjinin sağlanmasında da lipidlerin önemli bir rolü mevcuttur. Hiperlipidemi serum kolesterol ve trigliserit düzeylerinin yüksekliği olarak tanımlanır ve ateroskleroz için majör risk faktörüdür. Retina damarsal yapılarında oluşturduğu ateroskleroz benzeri süreç sonucu, retinanın tıkalı damar hastalıklarına yatkınlık yaratabilir. Hiperhomosisteinemi ve hiperlipidemi ayrıca oluşturdukları inflamatuvar süreç ile diyabetik ve hipertansif retinopati ve prematüre retinopatisi gibi vasküler hastalıkların progresyonunda rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik retinopati, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, hipertansif retinopati, prematüre retinopatisi, retina, retinal arter tıkanıklığı, retinal ven tıkanıklığı

### ABSTRACT

Hyperhomocysteinemia is a disease with an increase in the plasma level of homocysteine, an intermediate of methionine metabolism, and predisposes to thrombosis. It is a well-established risk factor for occlusive cardiovascular illnesses and has been linked to ocular pathologies such as retinal vascular disorders, age-related macular degeneration, and most notably ectopia lentis. Lipids compose approximately 20% of the dry weight of the retina. Apart from their structural significance, lipids also serve a critical function in providing the necessary energy for the metabolic needs of the retina. Hyperlipidemia is described as an abnormally high level of blood cholesterol and triglycerides and is a major risk factor for atherosclerosis. It may increase the risk of retinal vascular disorders secondary to atherosclerosis-like processes in the retina. Through the inflammatory process they generate, hyperhomocysteinemia and hyperlipidemia may also contribute to the progression of retinal vascular disorders such as diabetic and hypertensive retinopathy and retinopathy of prematurity.

**Keywords:** Diabetic retinopathy, hyperhomocysteinemia, hyperlipidemia, hypertensive retinopathy, retinopathy of prematurity, retina, retinal artery occlusion, retinal vein occlusion

### Giriş

Homosistein, sülfür içeren esansiyel aminoasitlerden olan metioninin metabolizması esnasında ortaya çıkan bir ara üründür. Hiperhomosisteinemi (HH) açlık sırasında ölçülen plazma homosistein konsantrasyonuna göre, hafif (15–30 µmol/L), orta (30–100 µmol/L) ve şiddetli (>100 µmol/L) olarak derecelendirilir.

[1] Çalışmalar, genel popülasyonun %5-7'sinde değişen düzeylerde HH görüldüğünü ve bu oranın yaşlılarda %40'a kadar çıkarken; myokard enfarktüsü ve inme gibi vasküler hastalığı mevcut olanlarda ise 25% civarında olduğunu göstermektedir. [2] Kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gelişimi için bilinen bir risk faktörü olan HH'nin retinal vasküler hastalıklardaki rolü de pek çok çalışmada gösterilmiştir.

Hiperlipidemi (HL), serum kolesterol ve/veya trigliserit (TG) düzeylerinin normal değerlerin üzerinde ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır. Türkiye'de yapılan geniş kapsamlı bir epidemiyolojik

çalışmada erişkinler arasında hiperkolesterolemi prevalansı genel popülasyonda %29.1 iken, hipertrigliseridemi prevalansı %36.5 olarak tespit edilmiştir. [3] Kardiyovasküler hastalıkların değiştirilebilir risk faktörlerinin başında gelen HL'nin retinanın vasküler yapıları üzerine olan etkisi, damar duvarında yarattığı ateroskleroz benzeri süreçten kaynaklanmaktadır. Literatürde HL'nin retinal vasküler tıkanıklıklar, diyabetik retinopati (DR) ve hipertansif retinopati (HR) gibi retinal vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıt sağlayan pek çok klinik araştırma mevcuttur.

### 1. Hiperhomosisteinemi ve Retina

Homosistein, metionin metabolizmasında ara madde olarak yer alan bir amino asittir. Metabolizması esnasında trans-sülfürasyon yolu ile sisteine dönüşebildiği gibi, remetilasyon yolu ile tekrar metionini oluşturabilir. Diyet ile artmış alım, vitamin ko-faktörlerinin (folik asit, B6 ve B12 vitaminleri) eksikliğine bağlı

olarak azalmış homosistein metabolizması veya remetilasyon ve trans-sülfürasyon yolları ile ilgili enzimlerin genetik mutasyonları HH'ye neden olabilir. Böbrek yetmezliği, diabetes mellitus (DM), hipotiroidizm gibi kronik hastalıklar, antikonvülanlar, metoteksat gibi ilaçlar, kafein ve alkol tüketimi de kan homosistein düzeyini yükseltebilir.<sup>[4]</sup> Şiddetli HH, sistatinyonin b-sentaz (CBS) ve metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimlerinin eksikliklerine neden olan genetik kusurlardan kaynaklanırken; hafif HH, B12 ve folat eksikliği gibi beslenme bozuklukları ile ilişkili olabilir.

Homosistein yüksekliği, inme, venöz tromboz gibi kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gelişimi için potansiyel bir risk faktörüdür. Klinik araştırmalar, HH'nin santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), retinal ven dal tıkanıklığı (RVDt) ve santral retinal arter tıkanıklığı (SRAT) dahil olmak üzere retinal vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır.<sup>[5-7]</sup> Ayrıca, ektopia lentis başta olmak üzere yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), DR, HR ve prematüre retinopatisi (PR) gibi retina hastalıkları da HH ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[8]</sup> Resim 1'de HH tanılı psödoeksfoliyatif glokom hastasında retinal damarlarda hafifçe belirginleşmiş tortuozite ve optik atrofi görülmektedir.



**Resim 1.** Hiperhomosisteinemi tanılı psödoeksfoliyatif glokom hastasında sağ (A) ve sol (B) göz fundusunda retinal damarlarda hafifçe belirginleşmiş tortuozite ve optik atrofi

Homosisteinin retina hücreleri düzeyde etkileme mekanizmalarını anlamak için in vitro ve in vivo deneysel modeller kullanılmıştır. Farelerde RGC-5 retina nöron hücre serisi, homosistein tiolakton ile inkübe edildiğinde, apoptotik hücre ölümününün 24 saat içinde indüklendiği görülmüştür.<sup>[9]</sup> İn vivo çalışmalarda, yüksek dozlarda D,L-homosistein tiolaktonun intravitreal enjeksiyonundan sonraki 5 gün içinde, farelerde belirgin ganglion hücre kaybı ve iç retinada bozulma gözlemlenmiştir.<sup>[10]</sup> CBS geni için heterozigot farelerin retinalarının morfolojik analizi, ganglion hücre tabakasında orta düzeyde hücre kaybı ve iç pleksiform ile nükleer tabakaların kalınlığında azalma ile karakterize bir fenotip gösterir.<sup>[11]</sup> Bu enzim eksikliği, retinadaki vasküler yapıları da etkilemektedir. CBS gen defektif genç fareler ile yapılan bir çalışmada, bu farelerde retinal hemoraji; kapiler drop-out ve periferik yeni kan damarı oluşumu; anjiyogenezin biyolojik belirteçlerinde (VEGF ve CD105) artış; sıkı bağlantı proteinleri zonulin ve okcludin seviyelerinde azalma sonucu artan vasküler sızıntı ve kan-retina bariyerinde bozulma ile uyumlu floresan anjiyografi bulguları gözlenmiştir.<sup>[12]</sup>

Homosisteinin vasküler sistem üzerine etkileri hakkında yapılan çalışmalarda, endotel hücreleri tarafından nitrik oksit, prostasiklin ve trombomodulin üretimini azalttığı gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Homosistein oksidasyonu sırasında üretilen serbest oksijen

radikalleri, endotel hücre hasarı yaratarak trombüs oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca, yüksek homosistein düzeyinin, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu indüklediği ve vasküler endotelial hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>[14]</sup> Öte yandan, Dudman ve ark.<sup>[15]</sup>, vasküler tıkanıklıktan sonra gözlenen HH'nin doku hasarını ve iskemik hasarı takiben başlayan onarım sürecinden kaynaklandığını; dolayısıyla homosisteinin vasküler tıkanıklıklarda sebep değil sonuç olduğunu ileri sürmüştür. Literatürde homosistein düzeyinin retinal vasküler yapılar üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Toplam 256 katılımcının dahil edildiği Hoorn çalışmasında artan plazma total homosistein düzeyinin, retina arteriyol çapları ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Aksine, Gopinath ve ark.<sup>[17]</sup>, 1772 katılımcıyı inceledikleri çalışmalarında, tüm popülasyon için retinal arteriolar ve venüler çap değerlerinin plazma homosistein düzeyi ile ilişkili olmadığını; ancak erkek cinsiyette homosistein ve arteriolar çap arasında anlamlı bir ters ilişki görüldüğünü söylemiştir.

## 1.1. Hiperhomosisteineminin Retina Damar Tıkanıklıkları Gelişimi Üzerine Etkisi

### 1.1.1. Retinal Arter Tıkanıklığı

Retinal arter tıkanıklığı (RAT), vasküler lümenin emboli, trombüs veya inflamatuvar/travmatik damar duvarı hasarı sonucu tıkanması ya da spazmı ile meydana gelir. Bilinen risk faktörleri, diğer tromboembolik hastalıklara benzer şekilde hipertansiyon (HT), sigara kullanımı, HL, DM ve trombofilidir.<sup>[18]</sup> Trombofili, kanda pıhtılaşma eğiliminin arttığı durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir; özellikle genç hastalarda tıkalı damar hastalıklarının etiolojisinde önemli rol oynamaktadır. Trombofilik faktörler (protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı, faktör V-Leiden gen mutasyonu, MTHFR mutasyonu) ile RAT arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda olgu sunumu vardır.<sup>[19-22]</sup> Plazma homosistein yüksekliği de trombofili risk faktörleri arasında bulunmakla birlikte, yapılan çalışmalarda homosistein ile RAT riski arasındaki ilişki açısından tutarlı sonuçlara ulaşılamamıştır.

Martin ve ark.<sup>[5]</sup>, retinal damar tıkanıklığı öyküsü olan hastalarda plazma homosistein düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda yüksek olduğunu; bu yüksekliğin SRVT ve RVDt'ye göre RAT olgularında daha belirgin görüldüğünü bildirmiştir. Marcucci ve ark.<sup>[18]</sup>, RAT öyküsü olan 41 hastayı sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, çok değişkenli analizde yaş, cinsiyet ve klasik trombofili risk faktörleri düzeltilindiğinde, sigara, hiperkolesterolemi, yüksek homosistein ve lipoprotein(a) seviyelerini RAT için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamıştır. Weger ve ark.<sup>[19]</sup>, RAT öyküsü mevcut olan 105 hastayı sağlıklı kontroller ile kıyaslamış ve hastaların plazma homosistein düzeyinin kontrollere göre anlamlı yüksek; kan folat düzeylerinin ise anlamlı düşük olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan, 3509 deneğin dahil edildiği Blue Mountains Göz Çalışması'nda (Blue Mountains Eye Study, BMES) HH ve retinal emboli arasında zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur.<sup>[7]</sup> Tayland'da yapılan bir çalışmada ise RAT geçiren hastalar ile sağlıklı kontroller arasında kan homosistein düzeyi açısından farklılık görülmemiştir.<sup>[23]</sup>

Homosistein metabolizmasında kofaktörler olan folik asit, B6 ve B12 vitaminleri farklı süre, doz ve kombinasyonlarda HH tedavisinde kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Klasik tedavinin yanı sıra gerekli ise folik asit ve B12 replasmanı yapılmasının HH'ye bağlı RAT tedavisinde faydalı olabileceğini vurgulayan olgular mevcuttur.<sup>[24,25]</sup>

### 1.1.2 Retinal Ven Tıkanıklığı

Retinal ven tıkanıklığı (RVT), DR'den sonra en sık görülen retina damar hastalığıdır. Patogenezi hala tam olarak anlaşılamasa da, Virchow triadı olarak isimlendirilen hemodinamik değişiklikler (venöz staz), damar duvarının dejenerasyonu ve hiperkoagülabileite üçlüsünün RVT oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>[26]</sup>

Literatürde HH ve SRVT ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Lattanzio ve ark.<sup>[27]</sup>, orta düzeyde HH'nin SRVT için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Hindistan'da yapılan bir prospektif çalışmada artmış plazma homosistein düzeyinin RVT riskini arttırdığı, bu artışın özellikle SRVT vakalarında, BRVT vakalarına göre daha belirgin olduğu belirtilmiştir.<sup>[28]</sup> Cahill ve ark.<sup>[20]</sup>, RVT tanılı 614 hastayı inceledikleri meta-analizde, SRVT ve RVDT hastalarında plazma homosistein seviyelerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunduğunu ortaya koymuştur. Brown ve ark.<sup>[29]</sup>, artmış serum homosistein düzeyinin, SRVT, RVDT ve hemiretinal ven tıkanıklığı dahil olmak üzere tüm retinal venöz tıkanıcı hastalığı olan kişilerde istatistiksel olarak daha yaygın olduğunu bulmuştur.

Cabezas-Leon ve ark.<sup>[30]</sup>, HH'nin özellikle genç hastalarda SRVT için bir risk faktörü olduğunu öne sürmüştür. Gao ve ark.<sup>[31]</sup> ise RVT tanılı 45 yaş altı ve 45 yaş üstü hastaları kıyasladıklarında, gruplar arasında HH prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamıştır. Bu çalışmada ayrıca iskemik RVT ve non-iskemik RVT grupları kıyaslanmış ve iskemik grupta HH mevcut olan hastaların anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

Literatürde HH ile RVT arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Pinna ve ark.<sup>[32]</sup>, medyan plazma homosistein değeri açısından, gerek RVT tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında; gerekse SRVT ve RVDT tanılı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Benzer olarak Boyd ve ark.<sup>[33]</sup>, SRVT tanılı 64 hastayı sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki grubun plazma homosistein düzeyini benzer olarak bulmuştur.

Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların, farklı etnik kökenden hastaların dahil edilmesi, katılımcıların yaş grubu aralığının farklı olması, açlık ya da tokluk serum homosistein düzeyinin değerlendirilmesi ve bireyler arasındaki böbrek fonksiyon farklılıklarından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.<sup>[20,31,32]</sup>

Vitamin replasmanı, orta düzeyde HH ve trombozu olan hastaların çoğunda, homosistein seviyelerinin normalleşmesine ve vasküler endotelial fonksiyonu iyileştirip, trombin oluşumunu azaltarak kliniğin düzelmesine yol açmaktadır. Hansen ve ark.<sup>[6]</sup>, RVT tanısı alan HH'li 15 hastayı tedavi etmek için folik asit kullanmış ve 12 vakada plazma homosistein düzeyinin normal sınırlara geldiğini gözlemlemiştir. Lattanzio ve ark.<sup>[27]</sup> ise, multivitamin tedavisinin, SRVT tanılı hastalarda sadece folik asit ile tedaviden daha etkili olabileceğini bildirmiştir. Güncel yayınlara göre RVT tanısı alan hastalarda, HH şüphesi durumunda açlık ve metionin yüklemesi sonrası plazma homosistein seviyesi araştırılmalı ve endike ise folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 ile diyet takviyesi düşünülmelidir.<sup>[20]</sup>

### 1.2. Hiperhomosisteineminin Diyabetik Retinopati Gelişimi Üzerine Etkisi

Diyabetik retinopati, DM'nin uzun süreli etkileri nedeniyle ortaya çıkan ve retinada görmeyi tehdit edici hasara ve körlüğe yol açabilen mikrovasküler bir bozukluktur. Temel olarak hiperglis-

miye sekonder vasküler hücre hasarı, hiperkoagülabileite ve retina iskemisi sonucu oluşmaktadır.<sup>[34]</sup>

Literatürde artan plazma homosistein seviyelerinin çeşitli mekanizmalar ile DR oluşumu ve progresyonunu arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Artmış plazma homosistein düzeyinin, hiperkoagülabileiteye katkıda bulunarak DR'nin ilerlemesini hızlandıran adjuvan bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.<sup>[35]</sup> Bir başka çalışmada, yüksek homosistein düzeyinin retinada vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) seviyesini arttırarak retinal iskemisi ve neovaskülarizasyonu indüklediği bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Ayrıca, HH'nin iç ve dış kan-retina bariyeri bütünlüğünü bozduğu ve vasküler geçirgenliği arttırdığı bildirilmiştir.<sup>[36]</sup> Son olarak, hücresel düzeyde HH'nin retina ganglion hücrelerinin ölümüne neden olarak nörodejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir.<sup>[37]</sup>

Xu ve ark.<sup>[38]</sup> tarafından yayınlanan 6394 katılımcı ile 31 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, HH tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla DR oluşum riskinin daha yüksek olduğu ve DR tanılı hastalarda daha yüksek plazma homosistein seviyelerinin bulunduğu bildirilmiştir (Ağırlıklı ortalama fark (AOF): 2.55; %95 GA: 1.70-3.40). Benzer olarak, DM tanılı 2184 hastayı içeren 11 çalışmanın meta-analizinde, yüksek plazma homosistein seviyesinin artmış DR riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[39]</sup> Tip 1 DM tanılı hastalarda yapılan 5 çalışmanın meta-analizinde, herhangi bir diyabetik komplikasyonu olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, DR geliştiren hastalarda daha yüksek plazma homosistein seviyelerinin mevcut olduğu bulunmuştur.<sup>[40]</sup> Goldstein ve ark.<sup>[41]</sup> tip 2 DM tanılı hastalarda nonproliferatif ve proliferatif DR gruplarında, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında plazma homosistein düzeyinde anlamlı fark bulurken; diyabetik olup retinopati geliştirmeyen grup ile kontrol grubu arasında homosistein düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmediğini bildirmiştir. Aynı çalışmada, çoklu lojistik regresyon analizinde plazma homosistein düzeyi ve DM süresi DR insidansı ile anlamlı şekilde ilişkili olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada, plazma homosistein seviyesindeki 1 µmol/l'lik bir artışın DR gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>[42]</sup>

Öte yandan, DR ile serum homosistein düzeyi arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.<sup>[29,43]</sup> Tip 1 DM tanılı 155 hasta ve 64 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada DR tanısı alan hastaların plazma homosistein seviyesi, sağlıklı kontroller ile benzer iken; tip 1 DM tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada sadece proliferatif DR tanılı hastalarda kontrollere göre artmış homosistein seviyeleri görülmüştür.<sup>[44,45]</sup> Agullo-Ortuno ve ark.<sup>[46]</sup>, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, tip 1 DM tanılı hastalarda yüksek plazma homosistein düzeyleri ile makroanjiyopati, retinopati ve nefropati prevalansı arasında bir ilişki bulduklarını; ancak bu ilişkinin tip 2 DM tanılı hastalarında gözlenmediğini bildirmiştir. Çalışmalardaki farklı sonuçların, DM tipi, süresi ve şiddeti, hastaların farklı etnik köken ve yaş gruplarından seçilmiş olması, HT, HL ve glikolize hemoglobin (HbA1c) gibi karıştırıcı faktörlerden kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür.<sup>[38,41,43]</sup>

### 1.3. Hiperhomosisteineminin Hipertansif Retinopati Gelişimi Üzerine Etkileri

Hipertansif retinopati, HT'nin ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir komplikasyonudur. Uzun süreli yüksek tansiyon, ateroskleroz, sigara, eşlik eden DM, HL ve obezite, HR için bilinen başlıca risk faktörleridir. Esansiyel HT tanısı alan 4.830 hastayı inceleyen 11 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, artmış serum homosistein düzeylerinin, HT riski ile ilişkili

olduğu bulunmuştur.<sup>[47]</sup> Ancak alt grup analizlerinde, HH'nin yalnızca retrospektif çalışmalarda HT riskini arttırdığını görülmüş, bu nedenle homosistein düzeyindeki artışın HT'nin nedeninden ziyade, hastalığın bir belirtici olabileceği öne sürülmüştür. Golbahar ve ark.<sup>[48]</sup> da HT ile plazma total homosistein düzeyi arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Literatürde HR ile HH ilişkisinin araştırıldığı tek çalışmada, HH tanılı 128 hastada, sağlıklı kontrollerle kıyasla anlamlı artmış HR riskinin mevcut olduğu ve serum total homosistein seviyesinde 1 µmol/L'lik bir artışın HR riskinde %9'luk bir artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[49]</sup>

#### 1.4. Hiperhomosisteineminin Prematüre Retinopatisi Gelişimi Üzerine Etkileri

Prematüre retinopatisi, prematüre doğumun önemli bir komplikasyonu olup, doğum sonrası yüksek oksijen maruziyeti nedeniyle immatür retina damarlarının gelişiminin duraklaması ve anormal damar oluşumu ile karakterizedir. Literatürde plazma homosistein düzeyi ile PR arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Sarıcı ve ark.<sup>[50]</sup> yaptıkları prospektif vaka-kontrol çalışmasında, prematüre doğum sonrası PR tanısı alan ve almayan iki grup arasında serum total homosistein seviyeleri açısından anlamlı fark izlemiştir. Ayrıca hafif PR tanılı hastalar ile kıyaslandığında, şiddetli PR olgularında serum homosistein düzeylerinin artmış olduğu gözlemlenmiştir. Öte yandan, Yang ve ark.<sup>[51]</sup>, PR görülen ve görülmeyen gestasyonel yaş ve kilo eşleştirilmiş prematüre bebeklerin metabolomik analizini yaptıkları çalışmalarında, iki grup arasında serum homosistein düzeyi açısından anlamlı fark olmadığını bildirmiştir.

#### 2. Hiperlipidemi ve Retina

Hiperlipidemi, serum kolesterol ve/veya TG düzeylerinin normal değerlerin üzerinde ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır. Kandaki düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve TG düzeyleri yaş, genetik özellikler ve beslenme gibi faktörlerden etkilenmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların değiştirilebilir risk faktörlerinin başında gelen HL'nin tanı ve tedavisi önem taşımaktadır.

Retina, beyin ve omurilikle birlikte merkezi sinir sisteminin bir parçasıdır ve lipidler açısından zengindir. Histopatolojik çalışmalar, retina kuru ağırlığının yaklaşık %20'sinin lipidlerden (ağırlıklı olarak fosfolipidler) oluştuğunu göstermiştir. Lipidler retina-da yapı taşı olduğu gibi, retinanın enerji metabolizması açısından da önem taşırlar. Fotoresptörler ve retina pigment epiteli (RPE) için ana kolesterol kaynağı, ekstraselüler lipid metabolizması sonucu oluşan LDL'dir.<sup>[52]</sup> Ayrıca, RPE'in kendisi de apoE içeren lipoprotein partikülleri üretmektedir. Bu partiküller Müller hücreleri tarafından hücre dışı retina kompartmanına ve vitreusa salgılanarak, retinanın nöral hücrelerine, hücre zarının oluşumu ve devamlılığı için gereken lipidleri sağlamaktadır.<sup>[53]</sup> ApoE eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışma, Müller ve amakrin hücrelerinde oluşan değişimlerin, retinanın nöral iletiminde sorun yarattığını göstermiştir.<sup>[54]</sup> Dokosaheksaenoik asit (DHA), nöroretinanın fosfolipidlerindeki ana uzun zincirli çoklu doymamış yağ asididir ve fototransdüksiyonda görev alır. Diyetdeki omega-3 yağ asitleri, retinadaki DHA düzeyi üzerine etki ederek YBMD ve PR gibi hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir.

Bruch membranı, koroid ile dış retina arasındaki stratejik konumu nedeniyle besinlerin koryokapillaristen fotoresptörlere doğru; retinanın metabolizma ürünlerinin ise ters yönde geçtiği yarı geçirgen bir filtrasyon bölgesidir. Bu metabolizma ürünlerin

birikmesi Bruch membranını ve RPE'nin bazal tabakasını kalınlaştırmaktadır. Bruch membranında biriken lipidler, koryokapillaris ve RPE arasındaki serbest metabolik değişimi engelleyebilen hidrofobik bir bariyer oluşturarak besinlerin ve oksijenin retina-ya geçişini azaltır. Bu durum retina duyarlılığının kaybına neden olarak, gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü kişilerde körlüğün önde gelen nedeni olan YBMD gelişiminde patojenik bir rol oynayabilir.<sup>[55]</sup> Öte yandan, RPE altında biriken ve doymamış yağ asitleri içeren depositler ışıkla oksitlenerek lipid peroksidasyonunu güçlendirir ve retina fonksiyonunu olumsuz etkiler.<sup>[56]</sup>

Ateroskleroz, arterlerin intimasında plazma kaynaklı aterojenik lipidlerin birikmesiyle oluşan inflamatuvar ve fibroproliferatif bir patolojidir.<sup>[57]</sup> Risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, DM ile hiperkoagülabilite gibi genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır. HL de ateroskleroz için modifiye edilebilir bir risk faktörüdür.<sup>[58]</sup> Literatürde, retinanın vasküler yapılarında meydana gelen aterosklerotik değişimlerin, bahsedilen klasik risk faktörlerinden bağımsız olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Beaver Dam Göz Çalışması'nda (Beaver Dam Eye Study, BDES), retinadaki arteriyolar daralma, arter-ven çaprazlaşması veya arteriyovenöz çentiklenme gibi vasküler değişikliklerin HT ile ilişkili olduğu bulunurken, HL ile ilişkisi gösterilememiştir.<sup>[59]</sup> Beijing Göz Çalışması'nda (Beijing Eye Study, BES), retinada fokal ya da jeneralize arteriolar daralma ve arteriyo-venöz çentiklenme gibi vasküler patolojilerin dislipidemi varlığı ile anlamlı ilişkisinin olmadığı gözlemlenmiştir.<sup>[60]</sup> Benzer şekilde Leung ve ark.<sup>[61]</sup>, serum total kolesterol ve LDL düzeyi ile herhangi bir retinal mikrovasküler bulgu arasında tutarlı bir ilişki saptanmadığı göstermiştir. Geniş kapsamlı toplum çalışmaları olan Toplumdaki Ateroskleroz Riski (Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC) ve Kardiyovasküler Sağlık Çalışması (the Cardiovascular Health Study, CHS) çalışmaları, 49 yaş ve üstü popülasyonda serum total kolesterol seviyesi ile arteriolar daralma veya arteriovenöz çentiklenme sıklığı arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir.<sup>[62,63]</sup>

Aksine, Blue Mountains Göz Çalışması (BMES), yüksek HDL kolesterol düzeyinin 50 yaş ve üzeri popülasyonda daha dar retinal arteriyoller ve venüller ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>[64]</sup> Benzer şekilde, erişkin Japon popülasyonunda yapılan bir sağlık taraması çalışmasında, serum TG yüksekliği olan kişilerin retina arter çapları önemli ölçüde daha dar olarak bulunmuştur.<sup>[64]</sup> Xiao ve ark.<sup>[65]</sup> çalışmalarında oluşturdukları çoklu regresyon modelinde, 12 yaşından küçük çocuklarda retina damar çapları ile herhangi bir lipid parametresi arasında anlamlı bir ilişki bulmazken; 12 yaş ve üzeri popülasyonda, artan TG, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyinin, retinal arteriolar çaplarında daralma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Nagele ve ark.<sup>[66]</sup> hiperkolesteroleminin, özellikle artmış LDL kolesterolün ışıkla indüklenmiş retinal arteriolar dilatasyonda azalma; dolayısıyla retinal mikrovasküler disfonksiyon ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

HL tedavisinin retinal vasküler yapılara etkisi çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Hiperkolesterolemili hastalarda LDL aferez tedavisinden sonra hem retinal arteriyollerin hem de venüllerin çapları istatistiksel olarak artmıştır.<sup>[67]</sup> Benzer şekilde, Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı Statın Çalışması'nda (Age-Related Maculopathy Statin Study, ARMSS), 3 yıllık bir takipte simvastatin kullanan hastaların retinal arteriolar çaplarında önemli ölçüde artış mevcutken, retinal venüler çaptaki değişiklikler anlamlı bulunmamıştır.<sup>[68]</sup>

## 2.1. Hiperlipideminin Retina Damar Tıkanıklıkları Gelişimi Üzerine Etkileri

### 2.1.1. Retinal Arter Tıkanıklığı

Literatürde HL ve RAT arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok toplum temelli çalışma mevcuttur. Prospektif bir kohort çalışması olan Beaver Dam Göz Çalışması (BDES)'nde 4926 kişi incelenmiş ve yüksek HDL değerlerinin daha düşük kümülatif RAT insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; ancak sadece 48 vaka RAT tanısı aldığı için, örneklem azlığı nedeniyle sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada ayrıca 10 yıllık takipte total kolesterol yüksekliğinin retinal emboli riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[69]</sup> Retinal emboli tespit edilen 3265 hastanın dahil edildiği Singapur Malay Göz Çalışması'nda (Singapur Malay Eye Study, SMES) retinal emboli riski, artmış total kolesterol ve LDL kolesterol ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[70]</sup> Güney Kore'de yapılan toplum temelli bir sağlık tarama çalışmasında, beş yıllık izlemde RAT tanısı alan 9878 hasta incelenmiş; düşük HDL kolesterol düzeyinin hem SRAT hem de retinal arter dal tıkanıklığı (RADT) gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. HDL kolesterol ve RAT arasındaki koruyucu ilişki, genç bireylerde daha belirgin olarak bulunmuştur. Başlangıç LDL kolesterol ve TG seviyelerinin gelecekteki RAT riskini arttırmadığı bildirilmiş ve bu durum bahsedilen iki lipid fraksiyonunun HDL kolesterolün aksine tıbbi tedavi (örn. statinler ve fibratlar) ile düzelebilir olmasına atfedilmiştir.<sup>[71]</sup>

Risimic ve ark.<sup>[72]</sup> çalışmalarında LDL kolesterolün, RAT açısından güçlü bir faktör risk faktörü olduğunu, düşük HDL kolesterol fraksiyonunun ise RADT ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Araştırmacılar HDL kolesterolün, küçük kan damarları (retinal arter dalları) üzerinde büyük kan damarlarına (santral retinal arter) göre daha fazla koruyucu etkisi olabileceğini öne sürmüştür. TG düzeyi ise, SRAT veya RADT gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır. Kanada'da SRAT tanısı alan 20-45 yaş arası 522 genç hastanın sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, HL'nin SRAT için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>[21]</sup>

HL tedavisinin RAT için koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada statin kullanan hastaların 13 yıllık izlemde, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş statin kullanımı olmayan bireylere göre SRAT ve RADT geliştirme riskinde anlamlı düşüş olduğu izlenmiştir.<sup>[73]</sup>

### 2.1.2. Retinal Ven Tıkanıklığı

Serum globulinleri ve proteinler gibi LDL kolesterol de plazma viskozitesi etkileyen bir faktördür. Bu nedenle LDL'nin artışı, hiperviskozite sendromuna zemin hazırlayabilir. Ayrıca, dislipidemi, arteriolar skleroz gelişimine katkıda bulunarak, arteriyovenöz çaprazlaşma bölgelerinde ven üzerindeki sıkışmayı arttırabilir.<sup>[74]</sup> Tüm bu faktörler, artmış kan lipidlerinin RVT riskini arttırabileceğini düşündürse de literatürde bu konudaki çalışmalarda fikir birliğine varılamamıştır.

Beijing Göz Çalışması (BES)'nin 10. yıl sonuçlarında HL, artmış RVT insidansı ile ilişkili olarak bulunmuştur.<sup>[75]</sup> Kore Ulusal Sağlık Tarama programı kapsamında tespit edilen 117.639 RVT tanılı hastanın incelendiği çalışmada, HDL kolesterol düzeyindeki düşüklüğün RVT riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu durum, HDL kolesterolün, makrofajlardan LDL kolesterolün uzaklaştırması ve antiapoptotik, antioksidatif ve anti-inflamatuar etkiler ile vasküler endotelial disfonksiyonu azaltmasına bağlanmıştır.<sup>[76]</sup> O'Mahoney ve ark.<sup>[77]</sup> yayınladığı meta-analizde, HL'nin herhangi bir RVT (santral, dal ya da hemiretinal) oluşma riskini 2.5 kat art-

tırdığı söylemiştir. Bu meta-analize dahil edilen çalışmalar, RVT vakalarının atfedilebilir risk yüzdesi açısından %48'inin HT'ye, %20'sinin HL'ye ve %5'inin DM'ye bağlı olduğunu göstermektedir.

Aksine, Aterosklerozun Multi-etnik Çalışması'nda (The Multiethnic Study of Atherosclerosis, MESA) SRVT ya da RVDVT için LDL kolesterol yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü risk faktörü olarak bulunmazken, hipertrigliserideminin RVT riskini anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür.<sup>[78]</sup> Risk faktörlerini araştırmak üzere 35-74 yaş aralığındaki 12.954 RVT hastasının incelendiği Gutenberg Sağlık Çalışması'nda (Gutenberg Health Study) LDL kolesterol yüksekliği ile SRVT ve RVDVT risk artışı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.<sup>[26]</sup> Hindistan'da yapılan CIEMS çalışmasında RVT insidansı ile LDL ve HDL kolesterol düzeyi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.<sup>[79]</sup> Ayrıca Blue Mountains Göz Çalışması (BMES)'nin 10. yıl sonuçlarında da, HL'nin artmış RVT riski ile ilişkili olmadığı izlenmiştir.<sup>[80]</sup>

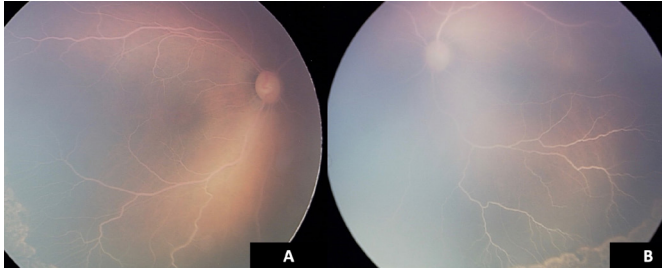
Literatürdeki çalışmalarda HL tedavisinin RVT insidansı üzerine etkileri çelişkilidir. Statin kullanan 32.025 Çinli hastanın 14 yıllık takip süresi içinde yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş kontrol grubuna göre SRVT ve RVDVT geçirme riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>[73]</sup> Aksine, Matei ve ark.<sup>[81]</sup> retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında, statinlerin RVT için net bir önleyici veya terapötik yararı bulunmadığını bildirmiştir.

### 2.1.3. Lipemia Retinalis

Lipemia retinalis (LR), şilomikronemi (hipertrigliseridemi) olgularında plazmadaki TG yüklü şilomikronların neden olduğu ışık saçılımından kaynaklanan, retinada kremi beyaz damarlar ile karakterize bir hastalıktır. Hafif vakalarda periferik damarlarda başlar; ağır olgularda ise santral retina damarlarını etkileyebilir.<sup>[82]</sup> Olgularda plazma TG düzeyi genellikle 1000 mg/dl'nin üzerindedir.<sup>[83]</sup> Hasta görsel olarak asemptomatiktir; bu nedenle en sık kan lipid anormallikleri nedeniyle oftalmik muayene için yönlendirilen hastalarda insidental olarak tespit edilir. Literatürde, PR için tarama muayenesi esnasında LR tanısı alan olgular da mevcuttur.<sup>[84-87]</sup> Preterm doğan ve intrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebekler, düşük lipoprotein lipaz aktivitesi, parenteral beslenme ve orta zincirli TG formulalarının yaygın olarak tüketimi gibi risk faktörleri nedeniyle LR'e daha yatkın olabilir. Hastalığa bağlı retina değişiklikleri, serum TG seviyeleri normale döndüğünde düzelir. Olgularda görme keskinliği normaldir ya da hafif düzeyde etkilenmiştir. Elektoretinogramda azalmış fotopik ve skotopik yanıtların, serum TG düzeyi normalde döndükten sonra düzeldiği kaydedilmiştir.<sup>[88]</sup> Bu hastalarda retinal arter ve ven tıkanıklıkları ve retinal iske mi için artmış risk mevcuttur. Bu yüzden düzenli olarak oftalmik muayene ile takip edilmeleri gerekmektedir. Resim 2'de LR tanılı prematüre bebeğe ait fundus fotoğrafında retinada kremi beyaz renkte damarlar görülmektedir.

## 2.2. Hiperlipideminin Diyabetik Retinopati Üzerine Etkileri

Diyabetin vasküler komplikasyonlarının patogeneğinde vasküler endotelial disfonksiyonun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Vasküler duvardaki lipidlerin peroksidasyonu, makrofaj göçü ve hücrel aktivasyona aracılık eden reaktif karbonil türlerinin üretimine sebep olarak; yüksek lipid düzeyi ise nitrik oksidin biyoyararlanımının azalmasını indükleyerek endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Bu duruma sekonder kan retina bariyerinin yıkılması, serum lipidlerinin eksüdasyonuna ve DR ile diyabetik makula ödeme (DMÖ) katkıda bulunmaktadır.<sup>[57,89]</sup>



**Resim 2.** Lipemia retinalis tanılı prematüre bebeğin fundusunda sağ (A) ve sol (B) gözde beyaz renkli retina damarları

DR progresyonunda dislipideminin rolü ilk olarak Keiding ve ark.<sup>[90]</sup> tarafından 1952 yılında ortaya konmuştur. Sonrasında pek çok çalışma ile lipid profilinin retinopati veya makülopati üzerindeki etkisi araştırılmış; ancak çalışmalarda fikir birliğine varılamamıştır. ETDRS 22 nolu raporunda Chew ve ark.<sup>[91]</sup>, total kolesterol ve LDL düzeyleri yüksek olan hastalarda, normal lipid profili olan hastalara kıyasla retinada sert eksüda bulunma olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada, başlangıçta sert eksüdası olmayan ancak total kolesterol, LDL ve TG düzeyleri yüksek olan hastalarda, takip sırasında sert eksüda oluşum riski daha yüksek olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada tip 2 diyabetiklerde yüksek serum lipid düzeyi ile, retinada sert eksüda, klinik anlamlı DMÖ ve görme kaybı oluşumu arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş; lipid düşürücü ajanların, diyabetik hastalarda retinopati ve görme kaybı riskinin azalmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir.<sup>[92]</sup> Chennai Kentsel Kırsal Epidemiyoloji Çalışması'nda (Chennai Urban Rural Epidemiology Study, CURES), DR tanısı olmayanlara kıyasla DR tanısı alan hastalarda ortalama total kolesterol, TG ve HDL dışı kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[93]</sup>

Aksine, Wisconsin Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojik Çalışması'nda (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WDES), total kolesterol ile proliferatif DR veya DMÖ insidansı arasında hiçbir ilişki bulunmazken, daha yüksek HDL seviyeleri ile azalmış proliferatif DR prevalansı arasında düşük düzeyde bir ilişki (OR:0.87; %95 GA: 0.82-0.93) mevcuttur.<sup>[94]</sup> Beijing Göz Çalışması (BES)'nda yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan glukoz konsantrasyonu, diastolik kan basıncı ve sigara öyküsü gibi sistemik parametreler kontrol edildikten sonra dislipideminin DR prevalansı ile anlamlı olarak ilişkili olmadığı bulunmuştur (p=0.49).<sup>[60]</sup> Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) TG veya LDL seviyeleri ile DR ciddiyeti arasında bir ilişki bulunmazken; erkek hastalarda azalmış HDL düzeyi ile şiddetli DR oluşumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.<sup>[95]</sup> Altıyıl Özer ve ark.<sup>[96]</sup>, diyabetik hastalarda serum lipid düzeyleri ile DMÖ arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir. 13 ülkede 24 merkezin dahil edildiği ve 1202 diyabetik hastanın incelendiği geniş kapsamlı bir olgu-kontrol çalışmasında daha yüksek TG veya daha düşük HDL kolesterol seviyeleri olan hastalarda DR riskinde artış gözlemlenmiştir; ancak HT ve HbA1c değeri için düzeltme yapıldıktan sonra, risk artışının mevcut olmadığı söylenmiştir.<sup>[97]</sup> İlginç olarak, DR için risk faktörlerinin incelendiği Singapur Malay Göz Çalışması (SMES)'nda ise, yüksek total kolesterol düzeylerinin retinopati riskini düşürdüğü gösterilmiştir.<sup>[98]</sup>

Çalışmalardaki farklı sonuçlar, lipidlerin DR'nin erken evrelerinden ziyade ileri aşamalarında, hali hazırda hasarlı endotelden

eksudasyonu arttırması ile açıklanmaya çalışılmıştır.<sup>[89]</sup> Diğer bir etken olarak farklı etnik kökenlerde lipid profilinin DR insidansını farklı düzeyde etkileyebileceği öne sürülmüştür.<sup>[99]</sup> Ayrıca dolaşımdaki lipid düzeyi ile makrovasküler komplikasyonlar arasında iyi anlaşılmış bir risk mevcutken; mikrovasküler komplikasyonlar açısından lipidlerin rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bir başka etken ise diyabetik hastalarda HL etkisi incelenirken, HT, metabolik sendrom, HbA1c düzeyi gibi karıştırıcı etmenlerin düzeltilmemesi olabilir.<sup>[92,93,96]</sup>

Dislipidemi tedavisinin DR progresyonuna etkisinin incelendiği iki büyük klinik çalışma, lipid düşürücü ajan fenofibratın, tip 2 diyabetli hastalarda DR ilerleme hızını azalttığını ortaya koymuştur.<sup>[100,101]</sup> FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) çalışmasında, fenofibratın serum lipid düzeylerini önemli ölçüde değiştirmeden DR'nin ilerlemesini önleyebileceği gösterilmiştir. Yazarlar bu durumu ilacın serum lipid düzeyine etkisinden ziyade intraretinal lipid transportu üzerine olan etkisine bağlamıştır. ACCORD (The Action to Control Cardiac Risk in Diabetes) çalışmasında fenofibrat tedavisinin faydalı etkileri yalnızca hafif diyabetik retinopatisi olan hastalarda gözlenmiştir.<sup>[101]</sup> Statinler, reaktif oksijen türlerini azaltarak, nitrik oksit seviyelerini artırarak ve kan retina bariyerinin korunmasında rol oynadığı düşünülen endotelial progenitor hücrelerin sayısını artırarak retinal perfüzyonun korunmasında önemli bir role sahiptir.<sup>[102]</sup> Statin grubu ilaçların DR'de sert eksüda ve mikroanevrizma miktarında azalma oluşturduğu ve DR progresyonunu yavaşlattığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>[103,104]</sup>

### 2.3. Hiperlipideminin Hipertansif Retinopati Gelişimi Üzerine Etkileri

Hipertansif retinopati, esansiyel HT'nin vasküler komplikasyonları arasındadır. Hipertansif hastalarda dislipideminin klinik kötüye gidiş için predispozan bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.<sup>[105]</sup> Bastola ve ark.<sup>[106]</sup> çalışmalarında fundoskopik bakışı normal olan grup ile farklı derecelerde HR mevcut olan hastaların ortalama serum kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. Badhu ve ark.<sup>[107]</sup> çalışmalarında artan serum LDL kolesterol seviyesinin, daha yüksek HR insidansı ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Gupta ve ark.<sup>[108]</sup> HR ile total kolesterol, LDL, TG düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmuştur.

### 2.4. Hiperlipideminin Prematüre Retinopatisi Gelişimi Üzerine Etkileri

Prematüre retinopatisinde güncel kanıtlar, metabolik bozukluğun, hastalık patogeneğinde önemli ve yeterince keşfedilmemiş bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Hiperglisemi ve dislipidemi, prematüre doğan bebeklerde retinada nörovasküler disfonksiyon ile ilişkilidir.<sup>[109]</sup> Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, normal damar oluşumunu destekleyerek, PR oluşumunu önlemede yarar sağlayabilir.<sup>[110]</sup> Aşırı Düşük Gestasyonel Yaştaki Yenidoğan (Extremely Low Gestational Age Newborn Study, ELGAN) çalışmasında, düşük lipid, karbonhidrat ve toplam kalori alımının, gestasyonel yaşı 28 haftanın altında olan prematüre bebeklerde artan şiddetli PR riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[111]</sup> Öte yandan bu bebeklerde serum lipid düzeyini arttırmak için kullanılan parenteral lipid emülsiyonlarının hipertrigliseridemiye yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[112,113]</sup> Sinclair ve ark.<sup>[113]</sup> parenteral lipid emülsiyonu alan 195 prematür bebeği dahil ettikleri ça-

lişmada, 38 bebekte hipertrigliceridemi geliştiğini gözlemlemiş ve bu durumun artmış mortalite ve ileri evre PR ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı için düzeltme yapıldığında, bu ilişki ortadan kalkmıştır.

### Sonuç

Literatürdeki çalışmalarda fikir birliğine varılamamış olsa da HH ve HL retina damarlarında oluşturdıkları protrombotik, aterosklerotik ve inflamatuvar süreçler ile vasküler tıkanıklık, DR, HR ve PR gibi retinal vasküler hastalıkların oluşumu ve progresyonu açısından risk faktörü olabilir. Bahsedilen retina hastalıklarında mevcutsa altta yatan HH ve HL'nin tedavi edilmesi önemli olup, tanı ve tedavi süreci multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

### Açıklama

Araştırmacıların araştırma ile ilgili diğer kişi ve kurumlarla herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması yoktur.

### Kaynaklar

1. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med.* 2009;60:39-54.
2. Ye Z, Zhang Q, Li Y, Wang C, Zhang J, Ma X, et al. High Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Association with Target Organ Damage in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2016;8(10):645.
3. Kayıkçioğlu M, Tokgözoğlu L, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, et al. Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(7):556-574.
4. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020;12:1179573520962230.
5. Martin SC, Rauz S, Marr JE, Martin N, Jones AF, Dodson PM. Plasma total homocysteine and retinal vascular disease. *Eye (Lond).* 2000;14(Pt 4):590-593.
6. Hansen L, Kristensen HL, Bek T, Ingerslev J. Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(5):523-526.
7. Chua B, Kifley A, Wong TY, Mitchell P. Homocysteine and retinal emboli: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(2):322-324.
8. Wright AD, Martin N, Dodson PM. Homocysteine, folates, and the eye. *Eye.* 2008;22(8):989-993.
9. Ganapathy PS, Dun Y, Ha Y, Duplantier J, Allen JB, Farooq A, et al. Sensitivity of staurosporine-induced differentiated RGC-5 cells to homocysteine. *Curr Eye Res.* 2010;35(1):80-90.
10. Moore P, El-sherbeny A, Roon P, Schoenlein PV, Ganapathy V, Smith SB. Apoptotic cell death in the mouse retinal ganglion cell layer is induced in vivo by the excitatory amino acid homocysteine. *Exp Eye Res.* 2001;73(1):45-57.
11. Ganapathy PS, Moister B, Roon P, Mysona BA, Duplantier J, Dun Y, et al. Endogenous elevation of homocysteine induces retinal neuron death in the cystathionine-beta-synthase mutant mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(9):4460-4470.
12. Tawfik A, Al-Shabrawey M, Roon P, Sonne S, Covar JA, Matragoon S, et al. Alterations of retinal vasculature in cystathionine-Beta-synthase mutant mice, a model of hyperhomocysteinemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(2):939-949.
13. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation.* 1998;98(18):1848-1852.
14. Domagała TB, Undas A, Libura M, Szczeklik A. Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinemia. *J Cardiovasc Risk.* 1998;5(4):239-247.
15. Dudman NP. An alternative view of homocysteine. *Lancet (London, England).* 1999;354(9195):2072-2074.
16. Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Teerlink T, Jakobs C, Stolk RP, et al. Homocysteine, S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine are associated with retinal microvascular abnormalities: the Hoorn Study. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(7):479-487.
17. Gopinath B, Wang JJ, Flood VM, Burlutsky G, Wong TY, Mitchell P. The associations between blood levels of homocysteine, folate, vitamin B12, and retinal vascular caliber. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(6):902-909.
18. Marcucci R, Sodi A, Giambene B, Liotta AA, Poli D, Mannini L, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors in patients with retinal artery occlusion. *Blood Coagul fibrinolysis.* 2007;18(4):321-326.
19. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, Leitner FJ, Renner W, Schmut O, et al. The role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(1):57-61.
20. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1136-1150.
21. Uppuluri A, Xia T, Zarbin MA, Bhagat N. Risk factors for central retinal artery occlusion in young patients. *Can J Ophthalmol.* 2021;56(4):270-272.
22. Pianka P, Almog Y, Man O, Goldstein M, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2000;107(8):1588-1592.
23. Atchaneeyasakul L-O, Trinavarat A, Bumrungsuk P, Wongsawad W. Anticardiolipin IgG antibody and homocysteine as possible risk factors for retinal vascular occlusive disease in Thai patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49(3):211-215.
24. Shute C. A case report of branch retinal artery occlusion in a teenager due to hyperhomocysteinemia; the interplay of genetic and nutritional defects. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(Suppl 1):220.
25. Karth P, Singh R, Kim J, Costakos D. Bilateral central retinal artery occlusions in an infant with hyperhomocysteinemia. *J AAPOS.* 2012;16(4):398-400.
26. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1254-1263.
27. Lattanzio R, Sampietro F, Ramoni A, Fattorini A, Brancato R, D'Angelo A. Moderate hyperhomocysteinemia and early-onset central retinal vein occlusion. *Retina.* 2006;26(1):65-70.
28. Lahiri KD, Dutta J, Datta H, Das HN. Hyperhomocysteinemia, as an independent risk factor for retinal venous occlusion in an Indian population. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):61-64.
29. Brown BA, Marx JL, Ward TP, Hollifield RD, Dick JS, Brozetti JJ, et al. Homocysteine: a risk factor for retinal venous occlusive disease. *Ophthalmology.* 2002;109(2):287-290.
30. Cabezas-León MM, García-Montero MR, Morente-Matas P. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for central retinal vein thrombosis in a young patient. *Rev Neurol.* 2003;37(5):441-443.
31. Gao W, Wang Y, Zhang P, Wang H. Hyperhomocysteinemia and

- low plasma folate as risk factors for central retinal vein occlusion: a case-control study in a Chinese population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(10):1246-1249.
32. Pinna A, Carru C, Zinellu A, Dore S, Deiana L, Carta F. Plasma homocysteine and cysteine levels in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(9):4067-4071.
  33. Boyd S, Owens D, Gin T, Bunce K, Sherafat H, Perry D, et al. Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and VWF in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(11):1313-1315.
  34. Ebeling P, Koivisto VA. Occurrence and interrelationships of complications in insulin-dependent diabetes in Finland. *Acta Diabetol*. 1997;34(1):33-38.
  35. Loscalzo J. Homocysteine-mediated thrombosis and angiostasis in vascular pathobiology. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3203-3205.
  36. Tawfik A, Samra YA, Elsherbiny NM, Al-Shabrawey M. Implication of Hyperhomocysteinemia in Blood Retinal Barrier (BRB) Dysfunction. *Biomolecules*. 2020;10(8):1119.
  37. Elsherbiny NM, Sharma I, Kira D, Alhusban S, Samra YA, Jadeja R, et al. Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. *Biomolecules*. 2020;10(3).
  38. Xu C, Wu Y, Liu G, Liu X, Wang F, Yu J. Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2014;9:167.
  39. Lei X, Zeng G, Zhang Y, Li Q, Zhang J, Bai Z, et al. Association between homocysteine level and the risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:61.
  40. Feng Y, Shan M-Q, Bo L, Zhang X-Y, Hu J. Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12529-12538.
  41. Goldstein M, Leibovitch I, Yeffimov I, Gavendo S, Sela B-A, Loewenstein A. Hyperhomocysteinemia in patients with diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *Eye*. 2004;18(5):460-465.
  42. Brazionis L, Rowley KS, Itsiopoulos C, Harper CA, O'Dea K. Homocysteine and diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2008;31(1):50-56.
  43. Smulders YM, Rakic M, Slaats EH, Treskes M, Sijbrands EJ, Odekerken DA, et al. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1999;22(1):125-132.
  44. García-Unzueta MT, Berrazueta JR, Pesquera C, Obaya S, Fernández MD, Sedano C, et al. Levels of plasma total adrenomedullin are related with two acute phase inflammatory reactants (fibrinogen and sialic acid) but not with markers of endothelial dysfunction in Type 1 diabetes Adrenomedullin and vascular risk factors in Type 1 DM. *J Diabetes Complications*. 2005;19(3):147-154.
  45. Vaccaro O, Perna AF, Mancini FP, Iovine C, Cuomo V, Sacco M, et al. Plasma homocysteine and microvascular complications in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000;10(6):297-304.
  46. Agulló-Ortuño MT, Albaladejo MD, Parra S, Rodríguez-Manotas M, Fenollar M, Ruiz-Espejo F, et al. Plasmatic homocysteine concentration and its relationship with complications associated to diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2002;326(1):105-112.
  47. Zhong F, Zhuang L, Wang Y, Ma Y. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(2):160-167.
  48. Golbahar J, Mostafavi E. Association between low red blood cell 5-methyltetrahydrofolate and hyperhomocysteinemia with hypertension : a cross-sectional study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012 Dec;19(4):229-35.
  49. Zhong Z-L, Liu J. Association between Hyperhomocysteinemia and Hypertensive Retinopathy in a Chinese Han Population. *Curr Eye Res*. 2021;46(10):1539-1543.
  50. Sarici AM, Yetik H, Akar S, Arvas S. The association between serum homocysteine levels and retinopathy of prematurity. *J Int Med Res*. 2012;40(5):1912-1918.
  51. Yang Y, Wu Z, Li S, Yang M, Xiao X, Lian C, et al. Targeted Blood Metabolomic Study on Retinopathy of Prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(2):12.
  52. Hayes KC, Lindsey S, Stephan ZF, Brecker D. Retinal pigment epithelium possesses both LDL and scavenger receptor activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(2):225-232.
  53. Amaratunga A, Abraham CR, Edwards RB, Sandell JH, Schreiber BM, Fine RE. Apolipoprotein E is synthesized in the retina by Müller glial cells, secreted into the vitreous, and rapidly transported into the optic nerve by retinal ganglion cells. *J Biol Chem*. 1996;271(10):5628-5632.
  54. Ong JM, Zorapapel NC, Rich KA, Wagstaff RE, Lambert RW, Rosenberg SE, et al. Effects of cholesterol and apolipoprotein E on retinal abnormalities in ApoE-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(8):1891-1900.
  55. Ebrahimi KB, Handa JT. Lipids, Lipoproteins, and Age-Related Macular Degeneration. Inazu A, ed. *J Lipids*. 2011;2011:802059.
  56. Espinosa-Heidmann DG, Sall J, Hernandez EP, Cousins SW. Basal laminar deposit formation in APO B100 transgenic mice: complex interactions between dietary fat, blue light, and vitamin E. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(1):260-266.
  57. Baynes JW, Thorpe SR. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(12):1708-1716.
  58. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927-946.
  59. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Wong TY. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):435-444.
  60. Wang S, Xu L, Jonas JB, You QS, Wang YX, Yang H. Dyslipidemia and eye diseases in the adult Chinese population: the Beijing eye study. *PLoS One*. 2012;7(3):e26871.
  61. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye*. 2005;19(8):861-868.
  62. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):2949-2954.
  63. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology*. 2003;110(4):658-666.
  64. Saito K, Nagao Y, Yamashita H, Kawasaki R. Screening for retinal vessel caliber and its association with metabolic syndrome in Japanese adults. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(6):427-432.
  65. Xiao W, Guo X, Ding X, He M. Serum lipid profiles and dyslipidaemia are associated with retinal microvascular changes in children and adolescents. *Sci Rep*. 2017;7:44874.
  66. Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, Cantatore S, Frank M, Ruschitzka F, et al. Retinal microvascular dysfunction in hypercho-

- lesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(6):1523-1531.e2.
67. Terai N, Julius U, Hausteim M, Spoerl E, Pillunat LE. The effect of low-density lipoprotein apheresis on ocular microcirculation in patients with hypercholesterolaemia: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(3):401-404.
68. Sasaki M, Gan WL, Kawasaki R, Hodgson L, Lee KY, Wong TY, et al. Effect of simvastatin on retinal vascular caliber: the Age-Related Maculopathy Statin Study. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(5):e418-9.
69. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Meuer SM. Retinal Emboli and Cardiovascular Disease: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(10):1446-1451.
70. Cheung N, Lim L, Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of retinal arteriolar emboli: the Singapore Malay Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):620-624.
71. Hwang S, Kang SW, Choi KJ, Son KY, Lim DH, Shin DW, et al. High-density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Future Retinal Artery Occlusion Development: A Nationwide Cohort Study. *Am J Ophthalmol*. 2022;235:188-196.
72. Risimić D, Nikolić D, Simeunović D, Jakšić V, Cekić S, Milenković S. Correlation of atherogenic risk factors with retinal artery occlusion in adults. *Med Glas (Zenica)*. 2014 Feb;11(1):110-4.
73. Chien C-C, Chen P-H, Chung C-H, Sun C-A, Chien W-C, Chien K-H. Association between Statins and Retinal Vascular Occlusion: A Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9864.
74. Prakash G, Agrawal R, Natung T. Role of Lipids in Retinal Vascular and Macular Disorders. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(1):3-8.
75. Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y, et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*. 2013;120(4):803-808.
76. Kim J, Lim DH, Han K, Kang SW, Ham DI, Kim SJ, et al. Retinal Vein Occlusion is Associated with Low Blood High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Nationwide Cohort Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:35-42.
77. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2008;126(5):692-699.
78. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4297-4302.
79. Jonas JB, Nangia V, Khare A, Sinha A, Lambat S. Prevalence and associations of retinal vein occlusions: the Central India Eye and Medical Study. *Retina*. 2013;33(1):152-159.
80. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2006;124(5):726-732.
81. Matei VM, Xia JY, Nguyen C. Poor outcomes despite aspirin or statin use in high-risk patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):761-766.
82. Nagra PK, Ho AC, Dugan JDJ. Lipemia retinalis associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(4):539-542.
83. Rayner S, Lee N, Leslie D, Thompson G. Lipaemia retinalis: a question of chylomicrons? *Eye (Lond)*. 1996;10 ( Pt 5):603-608.
84. Jain A, Mochi TB, Braganza SD, Agrawal S, Shetty BK, Pachiyappan B. Lipemia retinalis in an infant treated for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2017;21(3):254-257.
85. Samanta R, Katoch D. Lipemia retinalis in an infant. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(6):953.
86. Shinkre ND, Usgaonkar UPS. Lipemia retinalis in a 27 day old neonate: A case report. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(6):954-957.
87. Öztürk T, Karataş Yiğitaslan E, Teke Kısa P, Onay H, Saatci AO. Lipemia Retinalis Diagnosed Incidentally After Laser Photocoagulation Treatment for Retinopathy of Prematurity. *Turkish J Ophthalmol*. 2021;51(5):313-316.
88. Fu V, Scanga HL, Medsinge A, Nischal KK. Improved visual function with dietary intervention in a child with lipemia retinalis. *J AAPOS*. 2014;18(5):488-490.
89. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, Fenwick E, Dirani M, Wong TY, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7464-7469.
90. Keiding NR, Mann GV, Root HF, Lawry EY, Marble A. Serum lipoproteins and cholesterol levels in normal subjects and in young patients with diabetes in relation to vascular complications. *Diabetes*. 1952;1(6):434-440.
91. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1996;114(9):1079-1084.
92. Idiculla J, Nithyanandam S, Joseph M, Mohan VA, Vasu U, Sadiq M. Serum lipids and diabetic retinopathy: A cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 2):S492-4.
93. Rema M, Srivastava BK, Anitha B, Deepa R, Mohan V. Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians - the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study - 2. *Diabet Med*. 2006;23(9):1029-1036.
94. Klein BEK, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons With Long-term Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(5):503-510.
95. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: Diabetic Retinopathy at Diagnosis of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(3):297-303.
96. Ozer PA, Unlu N, Demir MN, Hazirolan DO, Acar MA, Duman S. Serum lipid profile in diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2009;23(4):244-248.
97. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation*. 2014;129(9):999-1008.
98. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1869-1875.
99. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(3):446-455.
100. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9600):1687-1697.
101. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC,

- Friedewald WT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol.* 2007;99(12A):21i-33i.
102. Fadini GP, Baesso I, Albiero M, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Technical notes on endothelial progenitor cells: ways to escape from the knowledge plateau. *Atherosclerosis.* 2008;197(2):496-503.
103. Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berrocal M, Yannuzzi L, Robertson C, et al. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(4):385-391.
104. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;56(1):1-11.
105. Thakur AK, Achari V. A study of lipid levels in uncomplicated hypertension. *Indian Heart J.* 2000;52(2):173-177.
106. Bastola P, Pun CB, Koirala S, Shrestha UK. Fasting serum lipids and fundus changes in hypertensive patients. *Nepal J Med Sci.* 2012;1(2 SE-Original Articles):103-107.
107. Badhu B, Dulal S, Baral N, Lamsal M, Shrestha JK, Koirala S. Serum level of low-density lipoprotein cholesterol in hypertensive retinopathy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34(1):199-201.
108. Gupta RP, Gupta S, Gahlot A, Sukharamwala D VJ. Evaluation of hypertensive retinopathy in patients of essential hypertension with high serum lipids. *Med J DY Patil Univ.* 2013;6:165-169.
109. Tomita Y, Usui-Ouchi A, Nilsson AK, Yang J, Ko M, Hellström A, et al. Metabolism in Retinopathy of Prematurity. *Life (Basel).* 2021 Oct 21;11(11):1119.
110. Crawford MA, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A, Skirvin L, Stacey F. Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies? *Am J Clin Nutr.* 1997;66(4 Suppl):1032S-1041S.
111. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One.* 2013;8(5):e64325.
112. Holtrop P, Swails T, Riggs T. Hypertriglyceridemia in extremely low birth weight infants receiving lipid emulsions. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(2):133-136.
113. Sinclair R, Schindler T, Lui K, Bolisetty S. Hypertriglyceridaemia in extremely preterm infants receiving parenteral lipid emulsions. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):348.



### Op. Dr. Ceren DURMAZ ENGİN

1989 yılında İzmir Ödemiş'te doğmuştur. İlk ve orta öğrenimini Ödemiş'te tamamladıktan sonra 2007 yılında Üniversite Giriş Sınavı'nda Türkiye 1.si olarak girdiği Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2013 yılında mezun olmuştur. İhtisasını Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda tamamlayarak 2018 yılında uzman olmuştur. İhtisas esnasında Columbia University Edward Harkness Eye Institute'ta retina biriminde klinik araştırmacı olarak bulunmuştur. 2022 yılı itibarıyla Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapmaktadır.