

T.C PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ İLE SİSTEMİK RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

DR.TARKAN TAHTACI

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

DENİZLİ-2014

T.C PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ İLE SİSTEMİK RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

DR.TARKAN TAHTACI

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 01.10.2014 tarih ve 2014TPF043 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2014

Prof. Dr.AVNİ MURAT AVUNDUK danışmanlığında Dr. TARKAN TAHTACI tarafından yapılan “DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİ İLE SİSTEMİK RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ” başlıklı tez çalışması 10/11/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:PROFESÖR DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

ÜYE:PROFESÖR DR. VOLKAN YAYLALI

ÜYE:YARDIMCI DOÇENT DR TOLGA KOCATÜRK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım. 10/11/2014

Prof. Dr. Hasan HERKEN

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları ABD’da uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında, gerek teorik gerekse cerrahi alanda yetişmemde büyük emeği olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan Prof.Dr. Avni Murat AVUNDUK hocama içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca beraber çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarımla her birine teşekkürlerimi sunarım.

Her türlü manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşime şükranlarımı sunarım.

Dr. Tarkan TAHTACI

DENİZLİ 2014

İÇİNDEKİLER

SAYFALAR

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
İNGİLİZCE ÖZET	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Diyabetik retinopatinin fizyopatolojisi	2
2.2.Diyabetik retinopati sınıflaması	7
2.3.Makülanın anatomisi	8
2.4. Maküla ödemi etyopatogenezi	9
2.5. Maküla ödemi tanısı	12
2.6. Diyabetik makülopati	16
2.7. Diyabetik maküler iskemi	17
2.8.Diyabetik maküla ödemi fizyopatolojisi	17
2.9.Diyabetik maküla ödemi	18
2.10.Diyabetik maküla ödeminde epidemiyoloji ve risk faktörleri	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	39
6.SONUÇLAR	46
7.KAYNAKÇA	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

DR :	Diyabetik retinopati
KAMÖ :	Klinik anlamlı maküla ödemi
HbA1c :	Glikolize hemoglobin
NPDR:	Non proliferatif diyabetik retinopati
PDR:	Proliferatif diyabetik retinopati
VTDR:	Vision threatening diyabetik retinopati
PGI2 :	Prostasiklin
TXA2 :	Tromboksan A2
VEGF :	Vasküler endotelyal growth faktörü
İRMA :	İntraretinal mikrovasküler anormallikler
DRS :	Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu
ETDRS :	Diyabetik Retinopati'nin Erken Tedavisi Çalışma Grubu
HT :	Hipertansiyon
FFA :	Fundus Floresein Anjiografi
OCT :	Optik Coherens Tomografi
FAZ :	Foveal avasküler zon
WESDR :	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study
DM :	Diabetes mellitus
DM tip I :	İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
DM tip II :	İnsüline Bağımsız Diabetes Mellitus

DCCT :	Diabetes Control and Complications Trial
FGF :	Fibroblast büyüme faktörü
IGF-1 :	İnsülin benzeri büyüme faktör 1
IGF-2 :	İnsülin benzeri büyüme faktör 2
PKC :	Protein Kinaz C
NVD :	Diskte neovaskülarizasyon
NVE :	Retinanın diğer alanlarında neovaskülarizasyon
RTA :	Retina kalınlık analizatörü
RPE :	Retina pigment epiteli
UKPDS :	United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
AKŞ:	Açlık kan şekeri
Hb:	Hemoglobin
LDL:	Low density lipoprotein
HDL:	High density lipoprotein
TG:	Trigliserid
PT-INR:	Protrombin time-International normalized ratio

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1 : Foveanın histolojik yapısı	9
Şekil 2 : Maküler anatomi	10
Şekil 3 : Diyabetik maküler ödemli bir hastanın ffa görüntüsü	14
Şekil 4: Diyabetik maküler ödemli bir hastanın oct görüntüsü	16

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1: Betimsel istatistikler	28
Tablo 2: Hastaların bireysel özelliklerine göre dağılımı	29
Tablo 3: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre değişken ortalamalarının karşılaştırılması	29
Tablo 4: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması	30
Tablo 5: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre HbA1C ortalamalarının karşılaştırılması	31
Tablo 6: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre DM süresi ortalamalarının karşılaştırılması	31
Tablo 7: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre LDL ortalamalarının karşılaştırılması	32
Tablo 8: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre HDL ortalamalarının karşılaştırılması	32
Tablo 9: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre Trigliserid ortalamalarının karşılaştırılması	32
Tablo 10: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre Glukoz ortalamalarının karşılaştırılması	33
Tablo 11: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre BUN ortalamalarının karşılaştırılması	33
Tablo 12: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre PTZ-INR ortalamalarının karşılaştırılması	34
Tablo 13: Maküla ödemi gözlenme durumuna göre Kreatinin ortalamalarının karşılaştırılması	34
Tablo 14: Maküla ödemi gözlenme durumu ile cinsiyet arasındaki ilişki	35
Tablo 15: Maküla ödemi gözlenme durumu ile hipertansiyon arasındaki ilişki	35
Tablo 16: Maküla ödemi gözlenme durumu ile DM evresi arasındaki ilişki	36

Sayfa no:

Tablo 17: Makula ödeminin tahminine yönelik lojistik regresyon analizi sonuçları	38
Tablo 18: Diabetik makulopati gelişiminde risk faktörlerinin çok değişkenli analizi	42
Tablo 19: Diabetik makulopati ve retinopati gelişiminde risk faktörlerinin çok değişkenli analizi	43
Tablo 20: Farklı çalışmalardaki DMÖ gelişiminde etkili olan risk faktörleri	45

ÖZET

Diyabetik retinopatili hastalarda klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) gelişiminde etkili olan sistemik risk faktörlerini belirlemek amacıyla, kliniğimize başvuran 210 diyabet hastasının 420 gözü retrospektif olarak incelendi. Diyabetik maküla ödemi olan 105 hastanın 210 gözü çalışma grubu olarak alınırken, maküla ödemi olmayan ancak diyabetik retinopatisi olan 105 hastanın 210 gözü kontrol grubu olarak alındı.

Lojistik regresyon analizinde, maküla ödemi gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı etkileri olan faktörlerin yaş, diyabet süresi, hipertansiyon varlığı, AKŞ (glukoz) yüksekliği, trigliserid düzeyi 200 üzeri olması, İleri DM evresi, BUN ve kreatinin olduğu bulunurken ($p<0,05$), cinsiyet, hb, HDL, LDL, trigliserid 150-200 arası olması ve PTZ-INR anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).

Faktörler birbirinden bağımsız incelendiğinde ise diyabet süresi uzun, yüksek yaş, glukoz yüksekliği, HbA1C, HT varlığı, yüksek bun, yüksek kreatinin, yüksek trigliserid, yüksek LDL düzeylerinin ve ileri evre diyabetik retinopatisi olan olgularda Maküla ödeminin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülürken ($p<0,05$), cinsiyet, Hb, HDL, PTZ-INR düzeylerinin maküla ödemi gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. ($p>0,05$)

Sonuç olarak Maküla ödemi gelişiminde diyabet süresi uzun, yüksek yaş, glukoz yüksekliği, HbA1C yüksekliği, HT varlığı, yüksek bun, yüksek kreatinin, yüksek trigliserid, yüksek LDL düzeylerinin ve ileri evre diyabetik retinopati varlığının anlamlı risk faktörleri olduğu görüldü. Makula Ödemi olan olguların bazılarında zemin diyabetik retinopati olması nedeniyle, diyabeti yeni teşhis edilmiş olgularda ya da zemin diyabetik retinopatisi olan olgularda bile makula ödemi olabileceği, diyabetik hastaların rutin göz muayeneleri sırasında daima akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: diyabetik maküla ödemi, sistemik risk faktörleri.

İNGİLİZCE ÖZET

420 eyes of 210 diabetic patients who applied our clinic were retrospectively examined in order to determine risk factors which were effective in patients with diabetes mellitus during development of macular edema. While 210 eyes of 105 patients that were with macular edema were defined as research group, 210 eyes of 105 patients with diabetic retinopathy without macular edema enrolled as the control group.

Logistic regression analysis, effective in the development of risk factors for macular edema statistically significant effects of the factors age, diabetes duration, presence of hypertension, FBG (glucose) level of triglycerides, the height must be over 200, advanced DM stage, BUN and creatinine were found ($p < 0,05$), gender, hgb, HDL, LDL, triglycerides should be between 150-200, PTZ-INR has been meaningless. ($p > 0.05$)

Factors examined independent of each other is the height of the long duration of Diabetes, age, high glucose, HbA1C height, the presence of HT, high bun, high creatinine, high triglycerides, high LDL levels and Macular edema of diabetic retinopathy in patients with advanced stages of is more statistically significant levels of observed ($p < 0,05$), gender, Hgb, HDL, PTZ-INR levels of macular edema is not a statistically significant influence on the development of sight. ($p > 0.05$)

As a result, the long duration of Diabetes, age in the development of macular edema, high glucose, HbA1C height, the presence of HT, high bun, high creatinine, high triglycerides, high LDL levels and advanced stage presence proved to be significant risk factors of diabetic retinopathy. In some of the case that are with macular edema due to ground diabetic retinopathy, it should be kept in mind during the routine eye examination of diabetic patients that there can be macular edema in the facts whose diabetes is newly diagnosed or even in the facts with ground diabetic retinopat Key words: diabetic macular eudema, systemic risk factor

1.GİRİŞ

Gelişmiş toplumlarda bir yandan diyabetin görülme oranının artması, diğer yandan da modern tedavi yöntemleri ile diyabetlilerin yaşam sürelerinin uzatılması, diyabetik retinopati (DR) görülme sıklığını arttırmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarından biri olan retinopati gelişmiş ülkelerde 20-65 yaş arasındaki körlüğün en sık nedenidir. On yıllık diyabetlide DR oranı %20 iken, 25 yıllık diyabetlide %85 e yükselmektedir (1,2).

Diyabetli hastalarda görme kaybının en sık nedeni diyabetik makülopatidir. DR'nin hemen her aşamasında ortaya çıkan bu makülopati, maküla ödemi ve maküla iskemisi olmak üzere iki farklı şekilde görülebilir. Genel anlamda maküla ödemi, maküla bölgesi içindeki retinada, ekstra selüler alandaki sıvı birikiminin göstergesidir. Eğer maküla merkezindeki retina kalınlaşırsa görme keskinliği azalacaktır (3).

Maküla ödemi görülme oranı retinopati düzeyine bağlı olarak artmaktadır. Zemin DR mevcudiyetinde (NPDR) %4, orta-ciddi DR mevcudiyetinde %38, PDR mevcudiyetinde %70 civarında maküler ödem bildirilmiştir (4).

Diyabetik maküla ödeminin fokal, diffüz ve mikst olmak üzere 3 farklı klinik tipi vardır. TİP 1 Diyabetik hastalarda, ileri yaş, yüksek glikolize hemogloblin (HbA1c) seviyesinin maküla ödemi riskini anlamlı şekilde arttırdığı bildirilmiştir (5). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da, iyi bir glisemi kontrolünün ve kan basıncı kontrolünün, maküla ödemi sıklığını azatlamada etkin olduğunu göstermiştir (6).

Bu çalışmada, DR'li hastalarda maküla ödemi ile sistemik risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetik Retinopatinin Fیزیopatolojisi

İnsülin, 1922 yılında Frederick Grant Banting ile Charles Herbert Best tarafından bulundu ve ilk kez 1925'te Best tarafından kullanıldı. İnsülini izleyen diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden oldu. Bu uzama sonucu, diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetin majör komplikasyonlarından olan DR'nin görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıktı. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir.(7)

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Bununla birlikte daha büyük damarların tutulduğu da görülebilir. Retinopatide, hem mikrovasküler oklüzyona, hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır.

Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu başlıkları altında açıklanmaktadır.

A:Non Enzimatik Glikozilasyon

Uzun süreli hiperglisemide glukoz, proteinlerin serbest aminoasit gruplarına ve nükleik asitlere enzimlerin yardımı olmadan (non-enzimatik) kimyasal olarak yapışır ve proteolize dayanıklı, geri dönüşümsüz, anormal fonksiyona sahip bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur.

Sonuç olarak ileri glikozilasyon son ürünlerinin birikimiyle diyabet hastalarında bazal membranda diffüz kalınlaşma, perisit sayısında azalma, kan retina bariyerinin yapısında bozulma ve sonuçta bazal membranda kalınlaşmaya rağmen damar geçirgenliğinde artış meydana gelir. DM'nin vasküler komplikasyonlarından

olan DRP’de mikrovasküler sızıntının, mikroanevrizmaların oluşumunun ve retina ödeminin bu mekanizma ile oluştuğu bildirilmiştir.(8)

B:Oksidatif Stres

DR etyopatogenezinde ileri sürülen ikinci teori oksidatif stres teorisidir. Oksidatif stres sonucu beliren serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunun sonucunda, kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artışta mikrotromboz gelişimlerine yol açar. Kapiller oklüzyona bağlı arterio-venöz şantlar ya da intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) oluşur.(8,9)

Serbest radikallerin hücrelerdeki zararlı etkileri:

1. Plazma lipoproteinleri, hücre membran lipoproteinleri ve kollajen, laminin gibi proteinler oksidasyona uğrar. Serbest radikal düzeyindeki artış, antioksidanların kan ve doku düzeyinde düşme oluşturur.

2. Proteinlerin oksidasyonu

C:Sorbitol Yolu

Vücutta glikoz, aldoz redüktaz enzimi yardımıyla sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür ve enerji kaynağı olarak kullanılır. İşlemin birinci kısmında glikoz sorbitole dönüşürken, NADPH tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur (10).Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir. Ayrıca aşırı miktarda sorbitol ortaya çıkar. NADPH’nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek, işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşüm engellenir. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artar ve kısır döngü, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır (11,12).

Nonenzimatik glikolizasyon ile parçalanmaya dayanıklı glikolize proteinler ortaya çıkar, glikoz oto oksidasyonu ile birlikte serbest radikaller oluşur. Serbest radikaller ise parçalanmaya dayanıklı protein oluşumunu arttırırken, aynı zamanda da vasküler duvarları oluşturan proteoglikanların yapısında değişime neden olur. Kapiller bazal membranda majör elemanlar heparin sülfat, laminin ve fibronektindir. Diyabetes mellitusta bu yapılar bozulur ve majör proteoglikanların yerini disakkarit molekülleri alır. Ayrıca, doğal yapı maddesi olan tip IV kollajenin yerini tip II ve tip V kollajen alır. Gerek parçalanmaya dayanıklı proteinler, gerek disakkarit molekülleri, kapiller bazal membranı kalınlaştırarak önce endotel hücre fonksiyonlarında bozulmaya, sonra endotel hücre tahribatına neden olur. Endotel hücre tahribatı ise proteoglikanların yapısındaki değişimi hızlandırır ve bir kısır döngü ortaya çıkar (12,13).

Faktör VIII düzeyindeki artış, endotel hücre harabiyetini arttırırken, hücre harabiyeti de karşılıklı olarak faktör VIII düzeyini yükseltir. Yükselen faktör VIII düzeyi, vazopresyonla birlikte trombosit agregasyonunu arttırır. Sonuçta, daralmış vasküler yapılar da mikrotromboz gelişir ve iskemik retina alanları ortaya çıkar.

Poliol yolu ve redoks siklusu ise, bir yandan sorbitol birikimi ile endotel harabiyeti ve hipoksiye hizmet ederken; öte yandan da trombosit reaktivitesinde artış ile birlikte hareket ederek tromboksan A2 (TXA2) düzeyinde artışa, prostasiklin (PGI2) düzeyinde ise düşüşe neden olur. TXA2 güçlü bir vazopressör, PGI2 de güçlü bir vazodilatatördür. Bu maddelerin düzeylerindeki değişim, vasküler yapılar da spazma ve trombosit agregasyonunda artışa neden olur.

DR'nin proliferatif evresinin gelişmesinde, vasküler duvarlarda yer alan bir takım yapı maddelerindeki kimyasal ve düzey değişimlerinin yanı sıra, endotel hücrelerinin çoğalmasını teşvik eden bazı maddeler de rol oynarlar. Vasküler duvarda yer alan maddelerin bir kısmı proliferasyonu arttırırken, bir kısmı da inhibe eder. Bu maddelere matriks proteinleri adı verilir (14).

Vasküler endotelin proliferasyonunu inhibe ve teşvik edici maddeler normalde bir denge durumunda bulunur. Bu denge, diyabette proliferatif edici olanların lehine bozulur. Bu işlemde, vasküler duvardaki matriks proteinlerinin yapısındaki

değişim kadar, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) gibi birçok büyüme faktörü de rol oynar. VEBF, endotel hücre mitozunu ve damar geçirgenliğini artırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEBF sentezler. Hipoksi varlığında VEBF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEBF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskularizasyona neden olur (15,16).

Yeni başlamış diyabette, endotelin-I ve nitrik okside bağlı retina kan akımı azalması ve oksidatif strese neden olan diğer faktörler, VEBF artışına ve hipoksik stimulusa yol açar. Bu duruma ek olarak, diyabetik retinada VEBF duyarlılığı bulunduğu için, VEBF etkisi ile nonproliferatif damarsal anormallikler de ortaya çıkar. İskemik alanlarda beliren hipoksinin VEBF üretimini daha da arttırmasıyla bir kısır döngü gelişir. Retinopati ilerledikçe, endotelin-I'deki azalma ve nitrik oksitteki yükselme sonucunda retina kan akımı artar. Vasküler hasar yaygınlaştığında ve belirgin iskemi ortaya çıktığında, VEBF konsantrasyonları neovaskularizasyonu başlatmaya yeterli düzeye ulaşır (17,18)

Biyokimyasal değişimler sonucu ortaya çıkan hücrel değişimler (19,20)

A-Nonproliferatif Evre

Perisit hücresi değişimleri → mikroanevrizmalar

Bazal membran kalınlaşması → permeabilite artışı

Arteriyoller hyalinozis → arteriyol lümeninde daralma

Venüler dilatasyon ve tortüozite değişimleri

Retina komplikasyonları → sert eksudalar, mikrohemoraji

Maküla değişimleri → maküla ödemi, iskemik makülopati

B-Preproliferatif Evre

Vasküler değişimler → kapiller tıkanma

Retina komplikasyonları → yumuşak eksudalar

İntraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA)

C-Proliferatif Evre

Vasküler değişimler → neovaskularizasyon

Hemorajiler → preretinal, intravitreal

Retina dekolmanı (traksiyona bağlı)

Retina arteriyollerinin üstündeki perisit hücrelerinin, kan şekeri yükselmelerine karşı zayıf olması, vücuttaki diğer hücrelerden önce etkilenmesine yol açar. Önce fonksiyonlarını kaybeden perisitler, daha sonra canlılıklarını yitirirler. Bunun sonucunda, zayıflayan damar duvarından bir yandan lup şeklinde genişlemeler oluşur; diğer yandan, endotel üstündeki baskılayıcı etkinin ortadan kalkması ile de endotel hücrelerinin anormal proliferasyonu ortaya çıkar. Sonuçta kese ve lup şeklinde 2 tür mikroanevrizma ortaya çıkar. Endotel hücrelerinin anormal proliferasyonları ise mikroanevrizma, İRMA ve yeni damar oluşumlarına neden olur. Perisit kaybı, aynı zamanda bazal membran yapısını da etkiler (21,22)

Vasküler bazal membrandaki yapısal değişimler, bu membranın fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Bazal membranın fonksiyonları şunlardır:

Endotel proliferasyonunu kontrol etmek

Permeabiliteyi ayarlamak

İskelet fonksiyonu

Endotel üstündeki kontrolün zayıflaması, endotel hücrelerinin anormal proliferasyonuna neden olduğu için yukarıda söz edilen komplikasyonlara yol açar. Permeabilitenin bozulması, anormal sızıntılar, sonuçta da retinada ödem ve sert eksudalar ile sızıntı tarzındaki hemorajilere neden olur. İskelet fonksiyonu bozulmaları ise venöz dilatasyon ve kıvrım artışlarıyla sonuçlanır (23).

2.2.Diyabetik Retinopati Sınıflaması

Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması, takip ve uygun tedavi yönteminin şekli ve zamanlaması, Diabetic Rethinopathy Study (DRS), Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study (ETDRS), Diabetic Rethinopathy Vitrectomy Study (DRVS) çalışmaları ile büyük oranda aydınlatılmıştır (24). Diyabetik retinopati iki ana grup altında sınıflandırılır:

1-Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

2-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Diyabetik maküler ödem NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilir.

1-NONPROLİFERATİF DİABETİK RETİNOPATİ (NPDR)

Hafif NPDR:

Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Başka herhangi bir diyabetik lezyon izlenmez 1 yılda PDR gelişme riski %5'tir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %15'dir(25).

Orta NPDR:

Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Yumuşak eksüdalar, venöz boncuklanma ve IRMA hafif derecede bulunabilir 1 yılda PDR gelişme riski %12-27'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %33'dür. Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun adaylar değildirler. 6-12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Maküler ödem varlığı hafif veya orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı maküler ödem varsa (KAMÖ) fokal lazer tedavisi önerilir (25).

Ciddi NPDR:

Hemorajiler, mikroanevrizmalar, IRMA'lar ve venöz boncuklanmaların şiddetini dikkate alarak aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterizedir:

-Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma

-En az iki kadranda venöz boncuklanma

-En az bir kadranda IRMA

1 yılda PDR gelişme riski %52'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %60'tır.

2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında laser fotokoagülasyon ve/veya anti vegf enjeksiyon yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal laser fotokoagülasyona hazırlık amacıyla fokal laser fotokoagülasyon yapılabilir (25).

2-PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ

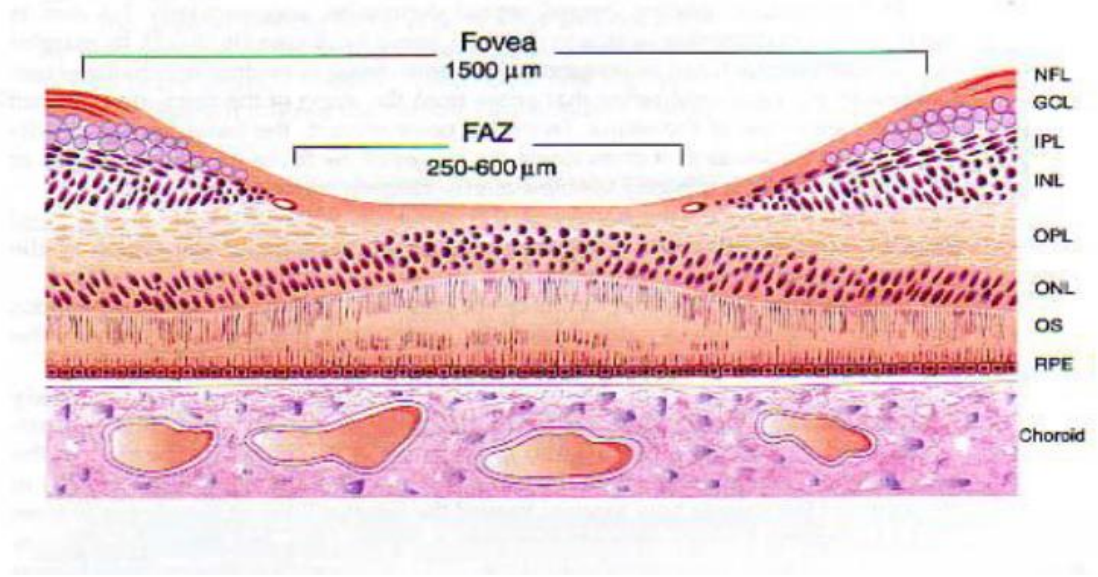
Yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize diyabetik retinopati PDR olarak tanımlanır. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp direkt vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler. Ya da retinal sirkülasyonun herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel AVD boyunca gelişebilirler. Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku proliferatif retinopatinin predominant komponenti haline gelebilir. Preretinal veya vitreus hemorajisi olabilir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeosis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar (25).

2.3. Makülanın anatomisi

Santral retina ya da makula bölgesi, histolojik olarak gangliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren, 5.5mm çapındaki alandır. Disk merkezine göre 4 mm temporalde 0.8 mm alta yerleşmiştir. Henle tabakasına yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görülür.

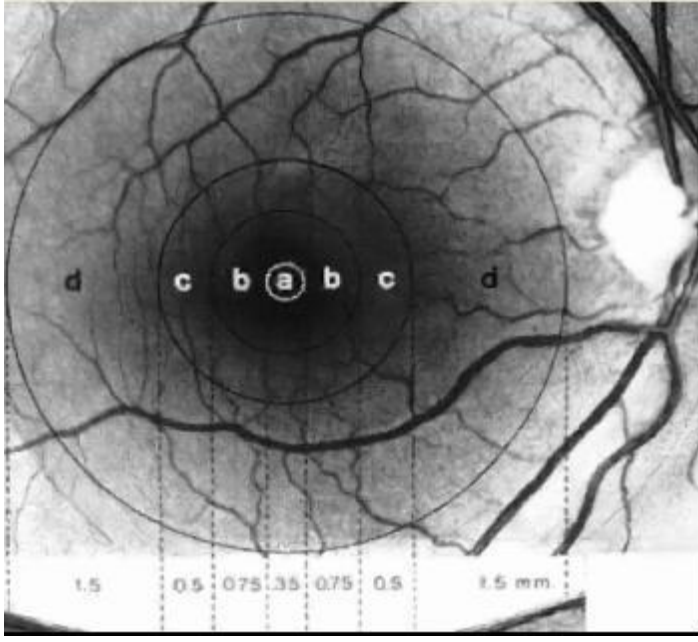
Makula merkezi olan fovea, 1.5 mm çapında (yaklaşık optik disk büyüklüğünde) ve iç yüzeyi iç retina katlarının incelmesine bağlı olarak konkav görülen alandır. Fovea yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveanın merkezine foveola (foveal pit) denir. Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız

konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveolar reflemdir. Burası retinanın en ince olduğu yerdir (0.13mm).



Şekil1: Foveanın histolojik yapısı

Parafoveal retina, foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakası kalınlaşmıştır. Perifovea, parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki alandır. Ganglion hücreleri periferik retinadaki gibi tek sıralıdır.



Şekil 2: Makular Anatomi. foveola (a), fovea(b), parafovea (c), ve perifovea (d). (Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: Histology of the Human Eye. Philadelphia: WB Saunders, 1971.)

Retina, plazmadan ‘kan-retina bariyeri’ denilen ve anatomik olarak 2 yerde lokalize sıkı bağlantı bariyeri ile ayrılmıştır;

1.Dış Kan-Retina Bariyeri: Komşu retina pigment epitel (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.

2.İç Kan-Retina Bariyeri: Retinadaki kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

Bu bariyerler, retinanın işlevini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar(26).

2.4.Maküla Ödemi Etyopatogenezi

Kan-retina bariyerlerinin bozulmasına yol açan mekanizmalar şunlardır: (34)

A.Metabolik Faktörler

Glikoz homeostazının değişmesi sonucu, iç kan-retina bariyerinin bozulması ile fokal mikroanevrizmalardan ve anormal retina kapillerlerinden sıvı sızarak, makulada fokal ya da diffüz kalınlaşmaya neden olurlar. Tso ve arkadaşları, bu olgularda retina pigment epitelinden de sızıntı olabileceğini göstermişler ve dış kanretina bariyerinin rolünü tartışmaya açmışlardır (35).

B. İskemik Faktörler

Bir retina ven ya da ven dalının tıkanıklığı sonucu iç kan-retina bariyerinin bozulması ile distal kapiller yataktan sızma olur ve makula ödemi oluşur. Koroidin iskemik hastalıklarında ise, koroidal nonperfüzyon sonucu retina pigment epiteli hasarına, yani dış kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak, makula ödemi oluşur

Retina ven tıkanıklıkları, hipertansiyon (HT), gebelik toksemisi, Coats hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar, koroid tümörleri gibi hastalıklarda görülen makula ödeminde bu mekanizmanın rolü vardır.

C. Enflamatuar Faktörler

İnflamatuar mediyatörler, serbest radikaller ve prostaglandinlerin artması perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olur ve iç kan-retina bariyeri bozulur.

Behçet hastalığı, afakik ve psödofakik kistoid maküla ödemi, pars planitis, Harada hastalığı, vitrektomi ve travma sonrası makula ödemlerinde bu mekanizmanın rolü büyüktür.

D. Hidrostatik Faktörler

İntavasküler basıncın artması (Malign HT'de olduğu gibi) ya da göz içi hidrostatik basıncın düşmesi (hipotonide olduğu gibi) hem iç hem de dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve makula ödemeine yol açar.

E. Herediter Faktörler

Otozomal dominant kistoid maküla ödemi, retinis pigmentosa gibi herediter hastalıklarda, nedeni tam bilinmeyen perifoveal retina kapillerlerinden ve retina pigment epitelinden sızma olmaktadır.

F. Mekanik Faktörler

Epiretinal membran oluşumu, retina kapillerlerinde çekinti yaparak sızmaya neden olur. Afakik maküla ödeminde de, vitreomaküler traksiyonun ödeme neden olabileceği bilinmektedir. Retina kapillerlerinden sızmaya yol açan mekanik faktörlerle iç kan-retina bariyeri bozulmaktadır.

G. Toksik Faktörler

Makula ödemeine bazı ilaçların yol açabildiği tartışılmaktadır. En tipik örnek olan epinefrin, afak hastalarda prostaglandin sentez ve salınımını arttırarak iç kan-retina bariyerini bozmak suretiyle makula ödemeine yol açtığı düşünülmektedir.

2.5.Maküla Ödemi Tanısı

Makula ödeminin tanısı kan-retina bariyerindeki yıkılmanın ya da ekstraselüler alanda sıvı artışı ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konur. Günümüzde makula ödeminin tanısı, değerlendirilmesi ve takibinde şu yöntemler kullanılmaktadır:

i. Oftalmoskopi

ii. FFA (Fundus Floresein Anjiografi)

iii. OCT (Optik Koherens Tomografi)

iv. Fundus Fotoğraflama

v. Oküler Ultrasonografi

i:Oftalmoskopi

Klinik olarak ayrı bir önemi olan ‘diabetik makula ödemi’nin tanısında oftalmoskopi esas muayene yöntemidir. Gerek patofizyolojik ve gerekse tedavi yaklaşımı yönünden, diyabetik makula ödemini fokal ve diffüz olarak ikiye ayırmak mümkündür. Fokal ödemde primer olarak mikroanevrizmalardan, daha nadir olarak da İRMA’dan kaynaklanan bir kaçak ve bu kaçağa bağlı lokalize retina kalınlaşma alanları mevcuttur. Diffüz ödem ise daha yaygın bir retina kalınlaşmasıdır ve tüm arka kutup boyunca yerleşik, anormal düzeyde geçirgen ve sıklıkla dilate kapillerlerden kaçak söz konusudur (36).

KAMÖ tanısı aşağıdaki kriterlerden en az birisinin bulunmasıyla konur (37):

I. Makula merkezini tutan retina kalınlaşması

II. Makula merkezine 500 mikron uzaklık içinde, komşuluğundaki retinada kalınlaşma ile birlikte sert eksuda varlığı

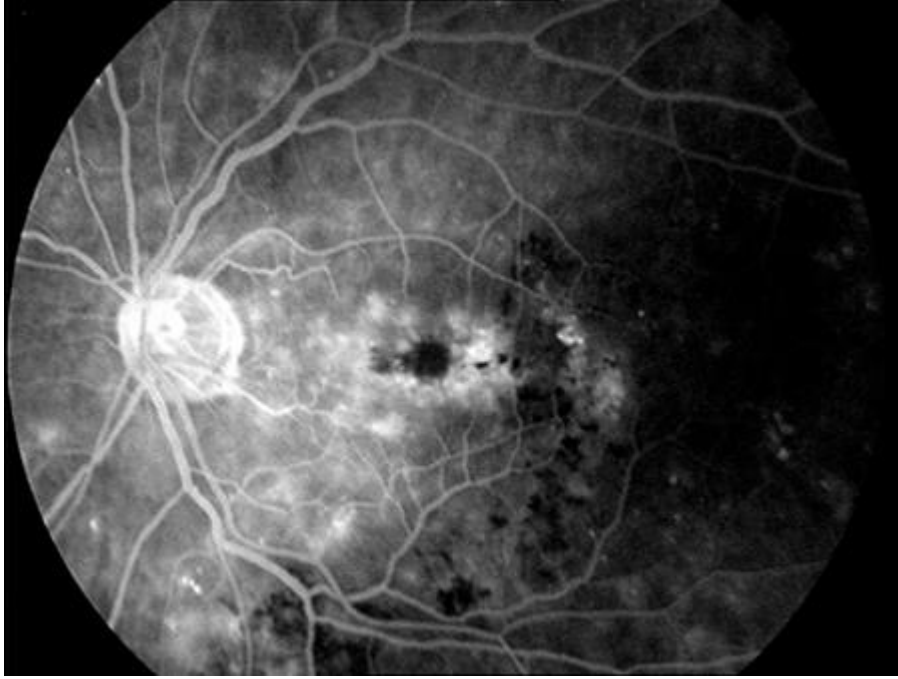
III. Bir disk alanından daha geniş bir retina ödemi alanının, makula merkezinden bir disk çapı mesafe uzaklığındaki alanın içine uzanım göstermesi

KAMÖ tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır ve retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. FFA, ancak KAMÖ tanısı konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığını ekarte etmek için yapılır. KAMÖ tanısında görme keskinliğinin de kriter olmadığına dikkat çekmek gerekir. Vizyon tam bile olsa KAMÖ tanısı konulabilir (38,39).

ii:Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Makula ödemi tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. Diyabetik maküler ödemde FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür (40).

FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır.



Şekil 3: Diyabetik maküler ödemi mevcut olan bir hastanın ffa görüntüsü

iii:Optik Koherans Tomografi (OCT)

OCT, diyabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı bir görüntüleme yöntemidir. OCT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü yeni bir metoddur.

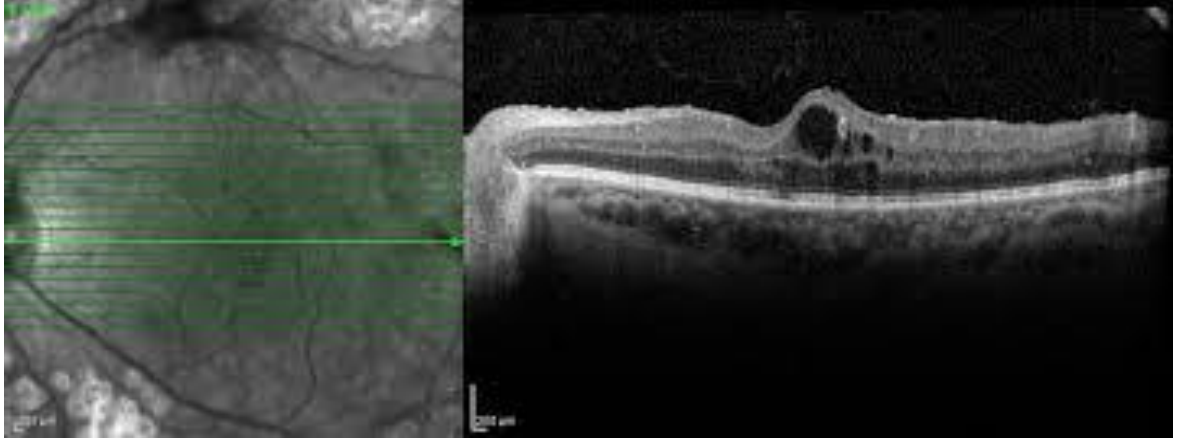
Görüntülemenin fiziksel temeli, dokuların mikro yapılarının optik yansıma farklarına dayanmaktadır (41). OCT dijital bir teknik olduğu için kantitatif ölçümler

kolaylıkla tomogramlardan elde edilebilir, bu sayede de hastalığın seyrini izlemek OCT ile çok kolay olabilmektedir. OCT’de aksiyel mesafe ölçümü esastır ve bu A-mod USG ile benzeşir. Göz içindeki çok küçük boyutlardaki farklı yapılardan yansıyan ışınlar bu yapıların birbirinden farklı aksiyel boyutları hakkında bilgi verir (42).

Retinal kalınlık maküler ödemin belirlenmesinde önemlidir. OCT ‘nin yüksek aksiyel çözünürlüğü retinanın ön ve arka sınırlarındaki yansıtıcılığındaki iyi belirlenmiş kontrast ile kombine edildiğinde OCT’yi bu parametrelerin ölçülmesinde eşsiz kılmaktadır. İntraretinal sıvı birikimi hem retinal kalınlığın artışına hem de dokunun saçıcılık özelliğinde değişimlere neden olur. Retinal kalınlaşmanın ölçülmesinde önemli yer direkt olarak görme keskinliğinde derin etkilere neden olan foveadaki ödemdir. Bu çeşit ölçüm özellikle diabetik maküla ödemi olan hastaları izlemede faydalıdır (43). Maküler ödemde düşük reflektiviteye sahip intraretinal sıvı, foveal bölgede kubbe şeklinde elevasyon yapan nonreflektif intraretinal kistoid boşluklar ve yüksek reflektiviteye sahip sert eksüdalar görülebilir. Retinal ödem, kistik maküler ödeme işaret eden retina içindeki kistik boşlukların tanınması veya retinal traksiyoneden olabilecek arka hyaloid veya epiretinal bir membranın gösterilmesiyle retinal traksiyondan ayırd edilebilir. Retinal kalınlığın azalması sıklıkla atrofi veya skarlaşmayla birlikte fokal veya yaygın bir şekilde oluşabilir (43).

OCT ile ölçülen retinal kalınlık, FFA’nın aksine, hastanın vizyonu ile korelasyon gösterir (42).

DMÖ’deki OCT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksüdalar) ve subretinal (seröz maküla dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksüdalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir.



Şekil 4: Diyabetik maküler ödemi mevcut olan bir hastanın oct görüntüsü

iv: Fundus Fotoğraflama

Maküla ödemi tanısında yardımcı olsada takipte daha kullanışlı bir yöntemdir.

v: Oküler Ultrasonografi:

Maküler ödem tanısında sık kullanılmayan bir yöntem olsada matür katarakt gibi retina görüntülemesinde zorluk olan hastalarda kullanılan bir tanısal tetkiktir.

2.6. Diyabetik Makülopati

Diyabetik retinopatide makülayı etkileyen, intraretinal ve preretinal olabilen patolojileri kapsayan geniş ve kapsayıcı bir terimdir. Bu intraretinal değişiklikleri retinal iskemi ve retinal ödemden oluşan iki büyük komponente ayrabiliriz. Bu iki komponent kendi arasında ilişkilidir. Retinal iskemi kapiller ve arterioller nonperfüzyona bağlıdır. Retinal ödem kan-retina bariyerin yıkılması sonucu gelişir.

2.7.Diyabetik Maküler İskemi

Diyabetik retinopatide retinal kapillerlerin tıkanıklığı erken görünen değişikliklerdendir (44,45). İskemik makülopatide oftalmoskopik bulgular diffüz makülopatideki bulgularla benzerlik gösterir. Bunlar; mikroanevrizmalar, hemorajiler, göreceli olarak daha az olan sert eksudalar ve hafif formdan kistoid forma kadar değişebilen maküler ödem olabilir. Kapiller nonperfüzyonla ilgili küçük alanlar sıklıkla geçicidir, bölgesel olarak kapiller mikroanevrizmalarla ilişkilidir ve fokal iskemiye yanıt olarak proliferatif yanıtın geliştiği düşünülmektedir (45,46). Kapiller dilatasyon diyabetik retinopatide sık rastlanan bir diğer değişikliktir ve sıklıkla yama şeklinde kapiller bir tıkanıklık eşlik eder. Lokal iskemi ve hipoksiye kompensatuar bir cevaptır (47).

2.8.Diyabetik Maküla Ödemi Fیزیopatolojisi

Maküla ödemi, diyabetik retinopatide en önemli görme azalması nedenidir. Yapılan çalışmalar, retinal kalınlaşmanın iskemiden daha sık geliştiğini göstermiştir.

Diyabetik maküler ödem gelişmesinde etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla;

- 1- Perisit kaybı
- 2- Mikroanevrizma oluşumu
- 3- Bazal membran kalınlaşması
- 4- Kapiller yatakta kapanma
- 5- Kan-retina bariyer yıkımı
- 6- Vasküler permeabilite artışıdır (27,28)

Maküla ödemi, makula bölgesinde ekstraseluler alanda sıvı birikimidir. Retinada meydana gelen sıvı toplanması yani ödem retina kapilleri, arterioller ve venüllerde geçirgenlik artması sonucu meydana gelmektedir. Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılar iç kan-retina bariyerini oluştururlar.

Perisitler kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Normal sağlıklı damarlarda her bir endotel hücreye bir adet perisit hücre karşılık gelmektedir. Diyabetik hastalarda bu perisit hücrelerdeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur (27,28) ve buralardan mikro anevrizmalar gelişir (29,30).

Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır. Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retinabariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz materyel damar dışına çıkar (27,28). Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur (31). Fakat endotel sitopazmasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir (32). Ödem başlangıçta dış plexiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç plexiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur. Makulanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makülaya yerleşik olarak oluşan retina ödemi makula ödemi denir (33).

2.9.Diyabetik Maküla Ödemi

Makula ödemi, diyabetik retinopatide en önemli görme azalması nedenidir. Yapılan çalışmalar, retinal kalınlaşmanın iskemiden daha sık geliştiğini göstermiştir. Tüm diyabetik hastaların %10'unda makula ödemi vardır ve bu olguların %40'ında makula merkezi tutulur (48).

Makula ödemi, genç başlangıçlı diyabetlilerde daha seyrek iken, erişkin başlangıçlılarda daha sıktır. Erişkin başlangıçlılardan insüline bağımlı olanlarda makulopati görülme ihtimali en yüksek olup, tanı sırasında %5 oranında makulopati görülür (48,49). İnsüline bağımsız olanlarda makulopati riski biraz daha düşüktür.

Diyabetik maküla ödeminin üç klinik belirtisi vardır: Retina kalınlaşması, sert eksuda birikintileri ve floresein sızıntıları. Anjiografide saptanan her floresein sızıntısı, tek başına makula ödemi bulgusu olarak kabul edilemez. Floresein

sızıntıları, retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumlarına eşlik ettiği takdirde makula ödeminin klinik bir belirtisi olabilir (15).

Diyabetik makulopati gelişiminde; lipid birikintisiyle birlikte ya da lipid olmaksızın makulada sıvı birikimi, intraretinal sıvı birikimiyle birlikte ya da sıvı olmaksızın kapiller nonperfüzyon, makulada fibröz traksiyonun yol açtığı retina kırışıklıkları, retina hemorajileri, makula deliği veya bunların kombinasyonları gibi bazı durumlar görülür (37).

Diyabetik makula ödeminin 3 farklı klinik şekli vardır:

I. Diffüz ödem

II. Fokal ödem

III. Mikst tip ödem

2.9.1. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi

İki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki makula merkezini, yani foveal avasküler zonu (FAZ) da içine alan, retina kalınlaşması diffüz diyabetik makula ödemi olarak tanımlanır. Diffüz diyabetik makula ödemi, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik ya da yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Diffüz makula ödeminde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine diffüz olarak sızıntı yapan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lardır (15).

Kan-retina bariyerindeki seçici difüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksuda birikintilerinin nadiren ortaya çıkması diffüz makula ödeminin fokal ödemden ayıran önemli bir özelliktir (37).

Diffüz ödemin diğer bir özelliği, makulada çoğu kez kistoid değişikliklerin varlığıdır. Bir diğer farklı özellik ise, erkenfaz anjiogramda retina kapiller yatağının

görünürlüğünün artmış olmasıdır. Anjiogramda tıkalı kapillerlerin yanı sıra, bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünürler. Diffüz ödemde kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur (15,50).

2.9.2 Fokal Diyabetik Maküla Ödemi

Mikroanevrizma, dilate retinal kapillerler veya daha az sıklıkla intraretinal mikrovasküler anomalilerden, fokal kaçaklardan gelişen lokalize ödemli alanlarıdır, iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar.

Makula merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır.(51)

Fokal ödem alanı, çevrede normal retina alanlarıyla çevrilidir. Bazen nonödematöz alanlardan sert eksudalarla ayrılır. Bilindiği gibi bu sert eksudalar, daire şeklinde dizilirlerse sirsine retinopati oluşur. Sirsine retinopatinin merkezinde her zaman yoğun sızıntı veren mikroanevrizma kümesi bulunur.

Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır (52). Ciddi vakalarda retina altındaki sert eksüda birikimine bağlı fotoreseptör dejeneransı gelişebilir. Bu durum foveola altına doğru uzanan sert eksüda plaklarının olduğu hastalarda santral yerleşimli olmayan plaklara sahip hastalara göre daha ağır ve düzelmeyen görme keskinliği kaybı olmasının nedeni olabilir.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)' de makula ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken ödem olarak sınıflandırılmıştır (53).

Klinik anlamlı makula ödeminin (KAMÖ) tanısı oftalmoskopik olarak sert eksüda yumakları ve retinal kalınlaşma alanlarının gözlenmesiyle konur (13). Bu değişikliklerin yaygınlığı ve yerleşimi dikkate alınarak, KAMÖ üç şekilde karşımıza çıkar,

1-Maküla merkezine 500 µ mesafede retinal ödem

2-Maküla merkezinin 500 µ içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma

3-Maküla merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma

2.10. Diyabetik Maküla Ödeminde Epidemiyoloji Ve Risk Faktörleri

1-Kan Glukoz Seviyesi

Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi (glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesi yüksekliği ile değerlendirilir.) makula ödem görülme oranlarını anlamlı olarak yükseltmektedir. prognozunu etkileyen en önemli sistemik faktördür. Bugün için, kan glikoz düzeyinin sıkı kontrolünün retinopati ve makülopati oluşumunu geciktirdiği ve mevcut retinopatinin progresyonunu yavaşlattığı tartışmasız bir şekilde kabul edilmektedir.

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip 2 diabetli hastalarda düşük HbA1c seviyelerinde (%6.8-9.7 arası) %18.1 oranında, yüksek HbA1c seviyelerinde ise (%13.2-19.2 arası) %36.4 oranında makula ödemi geliştiği görülmüştür (54).

Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada, HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bulunmuştur (55).

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında da kan glukoz seviyelerinin yoğun tedavi ile normale yakın sınırlarda tutulduğunda klinik olarak anlamlı maküla ödemi görülme riskinde %23'lük azalma olduğu gösterilmiştir (56).

2-Hastalık Süresi

Diyabetik makula ödeminin 20 yılı aşkın diyabetlilerde prevalans %25'e yükselmektedir. Diyabetik makula ödemi prevalansının, diyabetin başlangıç yaşıyla

yakından bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Otuz yaşından önce diyabet tanısı konmuş tip I diabetli hastalarda, 15 yaşından önce makula ödemi görülmez. Bu olgularda, 10. yıl sonunda makula ödemi prevalansı %0.5 olarak bulunmuştur. Otuz yaşından sonra tanı konmuş ve insülin kullanan hastalarda diyabetik makula ödemi insidansının 10. yıl sonunda %10 olduğu bildirilmiştir (48,49).

WESDR çalışmasında 5 yıldan daha az diyabetik olan hastalarda %3, 20 yıldan daha fazla diyabetik olanlarda ise %28 oranında makuler ödem görüldüğü bildirilmiştir (54).

3-Hipertansiyon

Hipertansiyon varlığı da makula ödemi gelişimi için risk faktörüdür (57,58,59). ETDRS ve WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study) raporlarına göre, sistemik HT ve yüksek sistolik kan basıncı DR ve makulopati gelişimi üstüne dolaylı etkide bulunan etmenlerdir. Diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir.

4-Retinopati Düzeyi

Makula ödemi nonproliferatif DR'de %3, preproliferatif DR ve erken proliferatif retinopati evresinde %38, proliferatif DR aşamasında %71 oranında bildirilmiştir (60).

5-Hastanın yaşı

Hastanın yaşı arttıkça, kan-retina bariyerindeki değişiklikler ve retinanın pompa fonksiyonlarının zayıflaması gibi etmenler nedeniyle diyabetik makulopatinin seyri ve prognozu daha da kötüleşmektedir.

6-Hiperlipidemi

LDL kolesterol seviyelerindeki artışın çok sayıda ve geniş sert eksüda alanları ve bununla birlikte bulunan makuler ödemle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diyabetik makuler ödem progresyonunda hiperlipideminin etkisi konusunda çelişkili yayınlar bulunmasına rağmen WESDR ve ETDRS çalışmalarında kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmiştir (61,62).

7-Renal Hastalık

Renal hastalık da tip1 ve 2 diabetlilerde makula ödemi görülme riskini 3 ila 5 kat artırmaktadır (57).

8-Hamilelik

Hamilelik (özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığında) sadece diyabetik retinopati progresyonunu değil aynı zamanda makuler ödem görülme sıklığını ve şiddetini de arttırmaktadır. Bu hastalarda belirgin kapiller nonperfüzyon bulunmaktadır. Makuler ödem genellikle hamileliğin üçüncü trimestrinde gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır (63,64).

9-Oküler Patolojiler

Katarakt cerrahisi ve YAG-laser kapsülotomi, santral ya da dal retina ven tıkanıklıkları, arka vitreus dekolmanı, glokom, karotid arter tıkanıklığı diyabetli bir hastada, makülopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen göze ait risk faktörleridir (15, 52).

Panretinal fotokoagulasyon yapılan hastaların %43'ünde maküler ödemde geçici artış görülürken, bunların %25'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir (65). Panretinal fotokoagulasyon yapılacak hastalarda makula ödemi de mevcut ise öncelikle ödem tedavi edilmeli ve panretinal fotokoagulasyon 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır.

Jaffe ve Dowler yaptıkları çalışmada fakoemülsifikasyon + intraoküler lens implantasyonundan sonra diyabetli hastaların %32-40'ında yeni gelişen klinik

olarak anlamlı maküla ödemi bildirilmiştir (66). Bunların yaklaşık 2/3'ü 6 ay içerisinde spontan düzelme göstermektedir (66).

Bu faktörlerin dışında, kardiyovasküler hastalık, proteinüri, renal yetmezlik, cinsiyet, sigara içimi, vücut ağırlığı gibi faktörler, makülopatinin ortaya çıkışında, zayıf da olsa etkili risk faktörleridir (15, 52, 67).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2014-Eylül 2014 tarihleri arasında, DM tanısı ile retina birimimizde takip edilen 91'i (%43,35) erkek ve 119'u (%56,65) kadın olmak üzere yaşları 32 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaşları 57,75 olan toplam 210 olgu incelenmiştir. Maküla ödemi olan 105 olgu çalışma grubu olarak tanımlanırken, diyabetik retinopatisi mevcut ancak maküla ödemi olmayan 105 hasta kontrol grubu olarak tanımlandı.Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır.

Hastaların demografik özellikleri, diyabetin süresi, yaş, cinsiyet, diyabetik nefropati ve hiperlipidemi düzeyini araştırma amacıyla renal fonksiyon parametreleri ve kan lipid düzeyleri, retinopati düzeyi ve HbA1c, AKŞ, Hb, koagülasyon parametreleri değerleri ile ilgili bilgiler hastaların dosyalarından ve diyabet polikliniğindeki kayıtlarından (son 3 ay içinde alınmış olan kan tahlillerinden) elde edildi.

Hastalarda HT varlığı araştırıldı. HT tanısında sistolik tansiyonun 160 mmHg'den, diyastolik tansiyonun 90 mmHg'den yüksek olması ölçüt olarak kabul edildi. Oftalmolojik muayeneleri yapılarak görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ölçüldü. Ön segmentin biyomikroskopik muayenesi ve +90 diyoptri non-kontakt lens ve Goldman üç aynalı kontakt lensi ile fundus muayenesi yapıldı. Makula ödemi ve retinopati tanısı, fundus muayenesi, OCT ve fundus floresein anjiyografisiyle konuldu.

DR üç sınıfa ayrıldı.

1.Hafif Non-Proliferatif DR (Başlangıç DR)

4 kadrandan daha az alanda görülen mikroanevrizmalar, nokta veya çizgi şeklindeki intraretinal hemorajiler ve sert eksüdalar.

2. Orta-Ciddi Non-Proliferatif DR (Preproliferatif DR)

4 kadranda görülen yaygın hemoraji ve mikroanevrizma, 2 veya daha fazla kadranda görülen venöz boncuklanma, 1 veya daha fazla kadranda görülen İRMA.

3. Proliferatif DR

Diskte neovaskularizasyon, retinal neovaskularizasyon, preretinal ya da vitreus içi hemoraji, fibrovasküler proliferasyon, iris ve iridokorneal açıda neovaskularizasyon.

Diyabetik Maküla Ödemi, aşağıdaki üç ödem tipinden birine uyduğu takdirde klinik bakımdan anlamlı kabul edildi:

1. *Fovea merkezinde veya fovea merkezinin 500 mikronluk çevresinde retina kalınlaşması*
2. *Bitişindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan, fovea merkezinin 500 mikronluk çevresinde sert eksüdalar (retina kalınlaşması 500 mikronluk limitin dışında olabilir)*
3. *Herhangi bir bölümü, fovea merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki (1500 mikron) bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı büyüklükte ya da daha büyük retina kalınlaşması*

DM'lu hastalarda, makula ödemi üzerindeki etkileri araştırılan faktörler yaş, cinsiyet, diyabet süresi, renal fonksiyon testleri, kan lipid düzeyleri, DR'nin evresi, HT, HbA1c, AKŞ, Hb, koagülasyon parametreleri idi. Yaş faktörünün DMÖ gelişimi üzerindeki etkisi 60 yaş üzeri ve 60 yaş altı şeklinde 2 grup oluşturularak incelendi. Parametrelerin normal değer aralıkları aşağıdaki gibidir.

Üre 13 – 43 mg/dL

BUN 8 – 23 mg/dL

Kreatinin 0,5 - 0,9 mg/dL

Trigliserid 40 – 150 mg/dL

HDL-kolesterol 45 – 65 mg/dL

LDL kolesterol 100 – 129 mg/d

Hb 12 – 18 g/Dl

Pt (INR) 0,8 - 1,2

%HbA1c % 4.4 - 6.0

Glukoz (Açlık kan şekeri) 74 – 109 mg/dL

Yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya 210 kişi alındığında (her grup için 105 kişi) %95 güvenle %90 güç elde edileceği hesaplanmıştır.

Makula Ödemi ve bu faktörler arasındaki çok değişkenli ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu faktörlerin birbirinden bağımsız olarak klinik anlamlı makula ödemi üzerine etkileri ise Ki-kare ve Independent-t testleri ile değerlendirildi. Dağılımları normal olmayan faktörlerin makula ödemi ile ilişkisi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Bu çalışmada bağımsız değişkenlerin makula ödemi üzerindeki etkisini, etki düzeyini olasılık değeri olarak ortaya koymak amacıyla ikili lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatiksel analizler uygun bilgisayar programı (SPSS for Windows, version 16.0, SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

4.BULGULAR

Hastaların bazı özellikleri ve yapılan ölçümlere ilişkin mevcut değerlendirmeler betimsel istatistikler (aritmetik ortalama, standart sapma, minimum , maksimum ve referans aralığı) ile Tablo-1’de sunulmuştur.

Bu çalışmanın kapsamına alınan 210 hastanın ortalama yaş oranı 57,75’tir. Diyabet süreleri 2 ile 32 yıl arasında değişen hastaların ortalama diyabetin varlığının süresi 13,35 yıl olarak belirlenmiştir.

Tablo-1: Betimsel İstatistikler

	Ortalama	Minimum	Maksimum	Referans Aralığı
Yaş	57,75±9,75	32	84	
HbA1C	8,39±2,29	4,50	18,65	%4,4-6,0
HGB	12,44±2,21	6,90	18,90	12-18
DM_Süresi	13,35±7,03	2	32	
LDL	115,33±33,61	61,00	225,00	100-129
HDL	48,75±8,26	19,00	74,00	45-65
Trigliserid	196,34±79,85	40,00	625,00	40-150
Glukoz	194,25±73,53	86,00	495,00	74-109
BUN	20,10±9,95	7,00	74,00	8-23
PTZ_INR	1,35±0,80	0,72	6,99	0,8-1,2
Kreatinin	1,215±1,58	0,57	15,90	0,5-0,9

Araştırmaya katılan hastaların bireysel özellikleri (frekans, yüzde) Tablo-2’de sunulmuştur. Hastaların %56,7’si Kadın % 43,3’ü Erkektir.

Tablo -2: Hastaların Bireysel Özelliklerine Göre Dağılımı

Değişken	Grup	Sayı(f)	Yüzde (%)
Maküla Ödemi	Var	105	50
	Yok	105	50
Cinsiyet	Kadın	119	56,7
	Erkek	91	43,3
Hipertansiyon	Var	119	56,7
	Yok	91	43,3
Diyabetik retinopati düzeyi	Hafif-Orta NPRL	55	26,2
	Ciddi NPRL	79	37,6
	Proliferatif	76	36,2
Toplam		210	

Bununla birlikte maküla ödemi gözlenen ve gözlenmeyen hastaların; yaş, HbA1c, hb, diabet süresi, HDL, bun, ptz-inr, kreatinin gibi değişkenlere ait ortalamaları arasındaki fark olup olmadığı bağımsız örneklemelerinin t testi (independent samples t testi) ile tespit edilmiştir. Maküla ödemi gözlenen ve gözlenmeyen hastaların trigliserid, ldl, glukoz değerleri normal dağılım göstermediğinden bu parametrelerin ortalamaları arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile çalışılmıştır. Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo -3: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre Değişken Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X} \pm SH$	SS	t	p
Yaş	Var	105	61,20±0,78	7,963	7,201	0,018*
	Yok	105	54,50±0,92	9,470		
HbA1C	Var	105	9,05±0,24	2,42868	8,555	0,0165*

	Yok	105	7,72±0,13	1,38043		
Hg	Var	105	12,41±0,19	2,00649	-0,019	0,685
	Yok	105	12,46±0,23	2,40922		
DM_Süresi	Var	105	16,63±0,65	6,635	11,105	0,012*
	Yok	105	10,07±0,42	4,288		
LDL	Var	105	122,39±3,30	33,832	5,560	0,037*
	Yok	105	108,27±2,82	28,840		
HDL	Var	105	47,19±0,81	8,353	-2,716	0,0571
	Yok	105	50,31±0,71	7,361		
Trigiliserid	Var	105	209,20±8,08	82,795	5,383	0,041*
	Yok	105	183,49±6,47	66,284		
Glukoz	Var	105	220,00±6,78	69,472	11,506	0,016*
	Yok	105	168,50±4,16	42,592		
BUN	Var	105	23,88±1,11	11,319	5,930	0,009*
	Yok	105	16,32±0,63	6,495		
PTZ-INR	Var	105	1,39±0,09	0,8878	2,487	0,614
	Yok	105	1,32±0,07	0,6918		
Kreatinin	Var	105	1,47±0,21	2,1149	4,323	0,013*
	Yok	105	0,96±0,04	0,4164		

* $p < 0,05$ SH: Standart Hata SS: Standart Sapma \bar{X} : Ortalama

Hb, HDL, PTZ-INR düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$).

Bu faktörlerden, yaş, HbA1C, DM_Süresi, LDL, trigiliserid, glukoz, bun, kreatinin düzeyinin maküla ödemi gelişiminde etkili risk faktörleri olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Tablo-4: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X} \pm SH$	SS	t	p
Yaş	Var	105	61,20±0,78	7,963	7,201	0,018*
	Yok	105	54,50±0,92	9,470		

* $p < 0,05$

Maküla ödemi gözlenen 105 hastanın yer aldığı çalışma grubunda ortalama yaş $61,20 \pm 0,78$, Maküla ödemi gözlenmeyen 105 hastanın bulunduğu kontrol grubunda ise ortalama yaş $54,50 \pm 0,92$ olarak ölçülmüştür. Yaş faktörünün maküla ödemi gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gözlemlendi ($p=0,018$).

Tablo-5: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre HbA1C Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X} \pm SH$	SS	t	p
HbA1C	Var	105	$9,05 \pm 0,24$	2,42868	8,555	0,0165
	Yok	105	$7,72 \pm 0,13$	1,38043		

* $p < 0,05$

Maküla ödemi gözlenen 105 hastanın yer aldığı çalışma grubunda HbA1C ortalaması $9,05 \pm 0,24$, maküla ödemi gözlenmeyen 105 hastanın bulunduğu kontrol grubunda ise ortalama $7,72 \pm 0,13$ olarak ölçülmüştür. HbA1C faktörünün maküla ödemi gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gözlemlendi ($p=0,0165$).

Tablo-6: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre DM Süresi Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X} \pm SH$	SS	t	p
DM_Süresi	Var	105	$16,63 \pm 0,65$	6,635	11,105	0,012*
	Yok	105	$10,07 \pm 0,42$	4,288		

* $p < 0,05$

Diyabet süresinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama DM süresi $16,63 \pm 0,65$ yıl, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama DM süresi $10,07 \pm 0,42$ yıl olarak hesaplanmıştır.

Tablo-7: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre LDL Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X}\pm SH$	SS	t	p
LDL	Var	105	122,39±3,30	33,832	5,560	0,037*
	Yok	105	108,27±2,82	28,840		

* $p<0,05$

LDL düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,037$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama LDL düzeyi $122,39\pm 3,30$ maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama LDL düzeyi $108,27\pm 2,82$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo-8: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre HDL Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X}\pm SH$	SS	t	p
HDL	Var	105	47,19±0,81	8,353	-4,716	0,571*
	Yok	105	50,31±0,71	7,361		

* $p>0,05$

HDL düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,571$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama HDL düzeyi $47,19\pm 0,81$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama HDL düzeyi $50,31\pm 0,71$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo-9: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre Trigliserid Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X}\pm SH$	SS	t	p
Trigliserid	Var	105	209,20±8,08	82,795	5,383	0,041*
	Yok	105	183,49±6,47	66,284		

* $p<0,05$

Trigliserid düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,041$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama

Trigliserid düzeyi $209,20 \pm 8,08$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama Trigliserid düzeyi $183,49 \pm 6,47$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo-10: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre Glukoz Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X} \pm SH$	SS	t	p
Glukoz	Var	105	$220,00 \pm 6,78$	69,472	11,506	0,016*
	Yok	105	$168,50 \pm 4,16$	42,592		

* $p < 0,05$

Glukoz düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama glukoz düzeyi $220,00 \pm 6,78$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama glukoz düzeyi $168,50 \pm 4,16$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo-11: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre BUN Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X} \pm SH$	SS	t	p
BUN	Var	105	$23,88 \pm 1,11$	11,319	5,930	0,009*
	Yok	105	$16,32 \pm 0,63$	6,495		

* $p < 0,05$

BUN düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama BUN düzeyi $23,88 \pm 1,11$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama BUN düzeyi $16,32 \pm 0,63$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo-12: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre PTZ-INR Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X}\pm SH$	SS	t	p
PTZ-INR	Var	105	1,59±0,09	0,8878	2,487	0,614*
	Yok	105	1,32±0,07	0,6918		

* $p>0,05$

PTZ-INR düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,614$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama PTZ-INR düzeyi $1,59\pm 0,09$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama PTZ-INR düzeyi $1,32\pm 0,07$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo-13: Maküla Ödemi Gözlenme Durumuna Göre Kreatinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	DMÖ	n	$\bar{X}\pm SH$	SS	t	p
Kreatinin	Var	105	1,47±0,21	2,1149	4,323	0,013*
	Yok	105	0,96±0,04	0,4164		

* $p<0,05$

Kreatinin düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama kreatinin düzeyi $1,47\pm 0,21$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama kreatinin düzeyi $0,96\pm 0,04$ olarak hesaplanmıştır.

Diğer taraftan maküla ödemi gözlenip gözlenmeme durumu ile cinsiyet, hipertansiyon değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Ki-Kare analizi ile saptanmıştır. (Tablo-14 ve Tablo-15)

Tablo-14: Maküla Ödemi Gözlenme Durumu ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

Maküla Ödemi		Cinsiyet		Toplam	X ²	p
		Kadın	Erkek			
Var	f	59	46	105	0,019	0,889
	%	56,2	43,8	100,00		
Yok	f	60	45	105		
	%	57,1	42,9	100,00		

Tablo 14'deki Ki-Kare analizi sonuçlarına göre maküla ödemi gözlenme durumu ile cinsiyet arasında anlamlı (önemli) bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Maküla ödemi gözlenen hastaların %56,2'si kadın iken %43,8'i ise erkektir. Bu oranlar maküla ödemi gözlenmeyen hastalar için de %57,1'i kadın, %42,9'u erkek şeklindedir. Oranlar birbirine yakın elde edilmiştir.

Tablo-15: Maküla Ödemi Gözlenme Durumu ile Hipertansiyon Arasındaki İlişki

Maküla Ödemi		Hipertansiyon		Toplam	X ²	p
		Var	Yok			
Var	f	67	38	105	4,363	0,037*
	%	63,8	36,2	100,00		
Yok	f	52	53	105		
	%	49,5	50,5	100,00		

* $p<0,05$

Tablo 15'deki Ki-Kare analizi sonuçlarına göre maküla ödemi gözlenme durumu ile hipertansiyon arasında anlamlı (önemli) bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Maküla ödemi gözlenen hastaların %63,8'i hipertansiyon hastası iken %36,2'si ise hipertansiyon hastası değildir. Bu oranlar maküla ödemi gözlenmeyen hastalar için de %49,5'i hipertansiyon hastası iken %50,5'i ise hipertansiyon hastası değildir. Hipertansiyonu olan hastalarda maküla ödemi görülmesi daha yaygındır.

Tablo-16: Maküla Ödemi Gözlenme Durumu ile DM Evresi Arasındaki İlişki

Maküla Ödemi		DM Evresi			Toplam	X ²	P
		Hafif non proliferatif	Orta Ciddi non proliferatif	Proliferatif			
Var	f	2	41	62	105	77,721	0,000*
	%	1,9	39,0	59,0	100,00		
Yok	f	53	38	14	105		
	%	50,5	36,2	13,3	100,00		

* $p < 0,05$

Tablo 16'daki Ki-Kare analizi sonuçlarına göre maküla ödemi gözlenme durumu ile DM evresi arasında anlamlı (önemli) bir ilişki tespit edilmiştir. ($p < 0,05$). Maküla ödemi gözlenen hastaların %1,9'u hafif non proliferatif, %39,0'ı orta ciddi non proliferatif, %59,0'ı ise proliferatiftir. Bu oranlar maküla ödemi gözlenmeyen hastalar için de %50,5'i hafif non proliferatif, %36,2'si orta ciddi non proliferatif, %13,3'ü ise proliferatiftir şeklindedir. DM evresi ilerlemiş ciddi olan hastalarda maküla ödemi görülmesi daha yaygındır.

Bu doğrultuda çalışmadaki bağımsız değişkenlere ilişkin sürekli veriler aşağıda Tablo-16'da gösterildiği gibi kategorik hale getirilmiş olup lojistik regresyon analizi ile her bir kategoriye yönelik grubun maküla ödemi gözlenme durumu üzerindeki etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

Maküla Ödeminin tahminine yönelik uygulanan ve maküla ödemi gözlenme durumu üzerinde t ve ki kare testleri sonucu etkili olan bağımsız değişkenler kullanılarak uygulanan lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 17'de verilmiştir. Değişkenlere ilişkin ilk kategoriler (gruplar) referans grup olarak ele alınmıştır.

Bu çerçevede Tablo 17'deki ikili (binary) lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre yaş, hipertansiyon varlığı, diyabet süresi 20 yıldan fazla olanlar,

Trigliserid değerlerinin 200 üzerinde, Glukoz'un 126 mg/dl üzerinde, DM Evresinin Orta Ciddi Non Proliferatif olduğu grup, Bun değerlerinin 23 üzerinde olduğu ve kreatinin değerinin 0,9 değerinin üzerinde olduğu gruplarda değişkenler önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Hba1c, diyabet süresinin 1-10 yıl arasında olanlar, hb, hdl, ldl, trigliserid düzeyleri 150-200 arasında olan grup ve PTZ-İNR değişkenleri önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Odds değerleri incelendiğinde şu değerlendirmeler yapılabilir:

- Yaşı 60 üzerinde olan hastalarda yaşı 60 altında olan hastalara göre maküla ödemi oluşma olasılığı **1,676** kat daha artmaktadır.
- Dm süresi 10-20 yıl olan hastalarda dm süresi 10 yıl altında olan hastalara oranla maküla ödemi görülme olasılığı **1,874** kat daha fazla, Dm süresi 20 yıl üzerinde olanlarda dm süresi 2-10 yıl arasında olanlara oranla maküla ödemi görülme olasılığı **2,597** kat artmaktadır.
- Hipertansiyonu olan hastalarda maküla ödemi oluşma olasılığı, olmayan hastalara göre **2,830** kat daha artmaktadır.
- Trigliserid değeri 200'ün üzerinde olan hastalarda maküla ödemi oluşma olasılığı, Trigliserid değeri 150 ve altı olan hastalara göre **2,544** kat daha artmaktadır.
- Glukoz değeri 126 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda maküla ödemi oluşma olasılığı glukozu 110 mg/dl altında olan hastalara göre **1,781** kat daha artmaktadır.
- DM Evresi Ciddi Non proliferatif olan hastalarda maküla ödemi oluşma olasılığı, DM evresi hafif-orta Non proliferatif olan hastalara göre **23,534** kat daha artmaktadır.

- Kreatinin değeri 0,9'un üzerinde olan hastalarda makula ödemi oluşma olasılığı, kreatinin değeri 0,9'un altında olan hastalara göre **2,296** kat daha artmaktadır.

Tablo-17: Makula Ödeminin Tahminine Yönelik Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	Katsayı	SH	Wald	SD	p	Odds Oranı
Yaş (60 üzeri)	0,516	0,527	,959	1	0,028*	1,676
Hipertansiyon (Var)	1,040	0,526	3,907	1	0,048*	2,830
DM Süresi (10 yıl üzeri)			1,778	2	0,411	
10-20 yıl	0,983	0,786	1,563	1	0,044*	1,874
20 üzeri	1,016	0,800	6,417	1	0,031*	2,597
Trigliserid			5,630	2	0,060	
150-200	0,620	0,787	,620	1	0,431	1,858
200 üzeri	1,514	0,683	4,907	1	0,027*	2,544
Glukoz			18,322	2	0,001*	
110-126	0,106	0,485	2,568	1	0,710	1,080
126 üzeri	0,790	0,670	4,359	1	0,014*	1,781
BUN (23 üzeri)	1,345	0,986	5,658	1	0,017*	2,429
DM Evresi			8,807	2	0,012*	
Ciddi NonProliferatif	3,158	1,066	8,781	1	0,003*	23,534
Kreatinin (0,9 üzeri)	1,193	0,601	3,935	1	0,047*	2,296
Sabit	-2,691	1,323	4,136	1	0,042*	0,068

* $p < 0,05$ Değişkenlere ait ilk gruplar referans kategorilerdir. (Yaş: 60 ve altı; Hipertansiyon: Yok; DM Süresi: 10 yıl ve altı; Trigliserid: 150 ve altı; Glukoz: 110 ve altı; DM Evresi: Hafif; Bun: 8-23 (23 ve altı); Kreatinin: 0,9 ve altı)

5.TARTIŞMA

Kronik hiperglisemi vücutta birçok hücreyi etkilemektedir. Buna bağlı olarak DM, özellikle retinopati, nefropati ve nöropati gibi patolojilere yol açabilmektedir (68). Toplumların gelişmesiyle bir yandan diyabetin görülme oranının giderek artması, diğer yandan da modern tedavi yöntemleriyle diyabetlilerde yaşam süresinin uzatılması, diabetik retinopati ve buna paralel olarak da diyabetik makülopati görülme sıklığını arttıran en önemli faktördür (15). Diyabetik toplumda makula ödemi yaklaşık %10 ve 20 yılı aşkın diyabeti olan hastalarda yaklaşık %30 oranında görülür (69).

Diyabetik hastalarda görme kaybının en sık sebebi olan makula ödemi, fokal veya diffüz retina damarlarından sızıntıya bağlıdır. Diyabetik maküler ödem artan vasküler geçirgenlik nedeniyle, retinal kapillerlerden intraretinal ve subretinal alana olan sızıntı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu sızıntı mikroanevrizmalardan kaynaklandığında sınırlı bölgeleri, kan-retina bariyerindeki yaygın bozulmadan kaynaklandığında ise daha geniş alanları etkileyebilmektedir. Hem iç kan-retina bariyeri, hem de dış kan-retina bariyeri etkilenebilir. Kan-retina bariyerinin yıkılmasındaki mekanizma, occludin ve ZO-1'i içeren 'tightjunction' proteinlerindeki değişikliklerdir. Bu değişikliklere neden olan biyokimyasal ajan vasküler VEBF olabilir. VEBF'nin üretilmesine neden olan biyokimyasal uyarı hiperglisemidir; ancak bunun hangi yolla olduğu açık değildir (70).

2012 yılında tüm dünyadaki toplum tabanlı çalışmalarda katılımcı verileri kullanılarak yapılan Diyabet hastalarındaki herhangi bir diabetik retinopati, proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödem ve görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati (VTDR) gelişimi üzerinde etkili risk faktörlerini inceleyen Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy adlı çalışmada şu bilgiler elde edilmiştir. 1980-2008 yılları arasındaki 35 çalışmadaki veriler toplanılarak 22.896 DM hastası incelenmiştir. Herhangi bir DR prevalansı %34,6, PDR prevalansı %6,96, DMÖ prevalansı %6,81, görmeyi tehdit eden diabetik retinopati prevalansı %10,2 olarak bulunmuştur. Tüm DR'lerde HbA1c ve kan basıncı yüksek seviyede bulunmuştur, bu oran Tip 1 DM'larda Tip2 DM'a göre daha

fazla olduğu gözlenmiştir (71). Çalışmamızda maküla ödemi gözlenme oranının diyabet süresi ile anlamlı ilişkisi olduğu tespit edildi. Dm süresi 10-20 yıl olan hastalarda dm süresi 10 yıl altında olan hastalara oranla maküla ödemi görülme olasılığı 1,874 kat daha fazla, Dm süresi 20 yıl üzerinde olanlarda dm süresi 2-10 yıl arasında olanlara oranla maküla ödemi görülme olasılığı 2,597 kat artmaktadır. Bu oran hastaların göz polikliniklerine hastalıklarının geç evrelerinde başvurmalarına, düzenli takiplerini yaptırmamalarına ve glisemi kontrollerinin iyi olmamasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda ikili (binary) lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre Yaş, Hipertansiyon varlığı, Diyabet süresi 20 yıldan fazla olanlar, Trigliserid değerlerinin 200 üzerinde, Glukoz'un 126 mg/dl üzerinde, DM Evresinin Orta Ciddi Non Proliferatif olduğu grup, Bun değerlerinin 23 üzerinde olduğu ve kreatinin değerinin 0,9 değerinin üzerinde olduğu gruplarda değişkenler önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Hba1c, diyabet süresinin 10 yıl altında olanlar, hdl, ldl, trigliserid düzeyleri 150-200 arasında olan grup ve PTZ-İNR değişkenleri önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Çalışmamızda, faktörlerin maküla ödemi gelişimi üzerine etkileri birbirinden bağımsız incelendiğinde ise , yaş, HBA1C, DM_Süresi, LDL,, trigliserid, glukoz, bun, kreatinin düzeyi maküla ödemi gelişiminde etkili risk faktörleri olduğu görülmüştür. ($p<0,05$). HGB, HDL, PTZ-INR düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).

Makula ödemi görülme oranı retinopati düzeyine bağlı olarak artmaktadır. Hafif nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR)'de %3, orta/ciddi NPDR'de %38 , PDR'de %71 oranlarında makuler ödem bildirilmiştir (4). Çalışmamızda maküla ödemi gözlenen hastaların %1,9'u hafif non proliferatif, %39,0'ı orta ciddi non proliferatif, %59,0'ı ise proliferatiftir. Bu oranlar maküla ödemi gözlenmeyen hastalar için de %50,5'i hafif non proliferatif, %36,2'si orta ciddi non proliferatif, %13,3'ü ise proliferatiftir şeklindedir. DM evresi ilerlemiş ciddi olan hastalarda maküla ödemi görülmesi daha yaygındır.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group" (UKPDS) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemi kontrolün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını

belirgin şekilde azaltdığını göstermiştir. UKPDS'de her %1'lik HbA1c düşüş ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin % 7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (72,73,74). 2009 yılında Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesinde yapılan bir çalışmada DM'lu hastalarda makula ödemi gelişiminde serum lipid ve HbA1C düzeyleri incelenmiştir. Hastalar üç gruba ayrılmıştır; (Grup 1) Makula ödemi ve sert eksuda plakları olan 20 hasta, (Grup 2) DMÖ bulunmayan 20 hasta ve (Grup 3) retinopatisi bulunmayan 20 hasta. Her üç grupta da HbA1C düzeyleri normal değer üzerinde bulunmuştur.(75). Wisconsin çalışma grubunun bir çalışmasında, diyabeti 30 yaşından önce tesbit edilen ve insülin kullanan olgularda, diyabetin uzun süredir var olması, proteinüri varlığı, diüretik kullanımı, erkek cinsiyet ve yüksek HbA1c seviyesinin makula ödemi riskini arttırdığı; diyabeti 30 yaşından sonra tesbit edilen olgularda ise, diyabetin uzun süredir var olması, yüksek sistolik kan basıncı, insülin kullanımı, yüksek HbA1c seviyesi ve proteinüri varlığı gibi faktörlerin makula ödemi riskini arttırdığı gösterilmiştir (76). Bizim çalışmamızda makula ödemi gözlenen 105 hastanın yer aldığı çalışma grubunda HbA1C ortalaması $9,05 \pm 0,24$, Makula Ödemi gözlenmeyen 105 hastanın bulunduğu kontrol grubunda ise ortalama $7,72 \pm 0,13$ olarak ölçülmüştür. HbA1C faktörünün makula ödemi gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gözlemlendi($p=0,0165$). Bununla beraber glukoz düzeyinin makula ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,016$). Makula Ödemi olan 105 hastanın ortalama glukoz düzeyi $220,00 \pm 6,78$, makula ödemi olmayan 105 hastanın ortalama Glukoz düzeyi $168,50 \pm 4,16$ olarak hesaplanmıştır.

ETDRS çalışmasında, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksuda gelişme olasılığı 200 mg/dl 'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır (76). Japonya'da 2012 yılında Tip 2 DM'lu 65 yaş üstü 1173 hastada Diabetik retinopati ve Diabetik makulopati için uzun dönem risk faktörleri; yoğun tedavi alan ve geleneksel tedavi alan olmak üzere iki grup arasında araştırılmıştır. Hastalar çalışmanın başında ve 1 yıl tedavi aldıktan sonra değerlendirilmiş ve bu değerler karşılaştırılmıştır. Çalışmada Tablo 18'deki faktörler ile makulopati gelişimi arasındaki sadece LDL kolesterol düzeyi ile anlamlı ilişki tespit edilmiştir (77).

Tablo-18: Diabetik Makulopati gelişiminde risk faktörlerinin çok değişkenli analizi (77)

Karakterler	P-value(log-rank test)
Cinsiyet	0,62
HT tedavisi	0,13
Başlangıç yaşı	0,92
LDL kolesterol	0,01 *
HDL kolesterol	0,94
Trigliserid	0,58
Serebro Vasküler hastalık öyküsü	0,79
Kardiyovasküler hastalık öyküsü	0,17
Sigara kullanımı	0,78
Sigara kullanım öyküsü	0,39
Diyabet insülin tedavisi	0,56
HbA1c	0,94
Nefropati	0,93

* $p<0,05$

Çalışmamızda LDL düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,037$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama LDL düzeyi $122,39\pm 3,30$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama LDL düzeyi $108,27\pm 2,82$ olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda HDL düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ($p=0,571$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama HDL düzeyi $47,19\pm 0,81$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama HDL düzeyi $50,31\pm 0,71$ olarak hesaplanmıştır.

Trigliserid düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,041$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama Trigliserid düzeyi $209,20\pm 8,08$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama Trigliserid düzeyi $183,49\pm 6,47$ olarak hesaplanmıştır.

Klein R.'nin yaptığı bir çalışmada, yüksek kan basıncı olan hastalarda, diffüz maküla ödemi gelişme riski 3,2 kat daha fazla olarak bulunmuştur (55). Aynı

çalışmada, erişkin başlangıçlı diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, vitreomaküler adezyon ve ilerlemiş retinopatili olguların, artmış diffüz diyabetik maküla ödemi riski ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür. Başka çalışmalarda da, DR'nin ve maküla ödeminin gelişiminde yüksek kan basıncının rolü olduğu bildirilmiştir (56).

Japonya'daki çalışmada iki grup arasında Diyabetik makulopati gelişimi üzerine etkili Tablo19'daki faktörlerin ilişkisi araştırılmış ve sistolik kan basıncının istatistiksel olarak anlamlı farkı bulunmuştur (77).

Tablo-19: Diabetik Makulopati ve Retinopati gelişiminde risk faktörlerinin çok değişkenli analizi (77)

Risk Faktörleri	Hazard Ratio	95% CI upper	Lower	P-value
Yaş (Yıl)	1.187	1.885	0.747	0.469
BMI (kg/m ²)	0.985	1.052	0.923	0.654
Sistolik kan basıncı	1.777	1.332	1.039	0.010*
Diyastolik kan basıncı	1.103	1.360	0.895	0.358
Sigara kullanımı(paket/yıl)	1.015	1.051	0.981	0.390

* $p < 0,05$

Bizim çalışmamızda maküla ödemi gözlenme durumu ile hipertansiyon arasında anlamlı (önemli) bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Maküla ödemi gözlenen hastaların %63,8'i hipertansiyon hastası iken %36,2'si ise hipertansiyon hastası değildir. Bu oranlar maküla ödemi gözlenmeyen hastalar için de %49,5'i hipertansiyon hastası iken %50,5'i ise hipertansiyon hastası değildir. Hipertansiyonu olan hastalarda maküla ödemi görülmesi daha yaygındır.

Hikichi T ve ekibinin yaptığı çalışmada makula ödemi için anlamlı risk faktörleri teşhis anında ileri yaşta olma, erkek cinsiyet ve yüksek HbA1c seviyesidir (4). Bizim çalışmamızda ise maküla ödemi gözlenen 105 hastanın yer aldığı çalışma grubunda ortalama yaş $61,20 \pm 0,78$, maküla ödemi gözlenmeyen 105 hastanın

bulunduğu kontrol grubunda ise ortalama yaş $54,50 \pm 0,92$ olarak ölçülmüştür. Yaş faktörünün maküla ödemi gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gözlemlendi ($p=0,018$). Diğer taraftan maküla ödemi gözlenme durumu ile cinsiyet arasında anlamlı (önemli) bir ilişki bulunamamıştır. ($p>0,05$). Maküla ödemi gözlenen hastaların %56,2'si kadın iken %43,8'i ise erkektir. Bu oranlar maküla ödemi gözlenmeyen hastalar için de %57,1'i kadın, %42,9'u erkek şeklindedir. Oranlar birbirine yakın elde edilmiştir.

Retinopatili hastaların %30' unda proteinüri, yüksek BUN ve yüksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Üremi optik disk ödemine, yaygın retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma görülmüştür (78,79). İspanya'nın kuzeydoğu bölgesinde 2010 yılında yapılan bir çalışmada Diyabetik retinopati ve nefropati prevalansı ve gelişimlerinde etkili risk faktörleri araştırılmıştır. Çalışmaya 8187 Tip2 DM, 488 Tip1 DM hastası dahil edilmiştir. DMÖ, Tip1 DM hastaların %5,73'ünde, Tip2 DM hastaların %6,44'ünde gözlenmiştir. Belirgin diyabetik nefropati, Tip1 DM hastalarının %18.60'ında, Tip2 DM hastalarının %6,74'ünde tespit edilmiştir. DMÖ gelişiminde ilişkili faktörler total kolesterol ve trigliserid düzeyi, diyabetik nefropati gelişiminde ilişkili faktörler ise HbA1c, HT varlığı, DM süresi olarak bulunmuştur (80). Çalışmamızda BUN düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama BUN düzeyi $23,88 \pm 1,11$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama BUN düzeyi $16,32 \pm 0,63$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda kreatinin düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$). Maküla Ödemi olan 105 hastanın ortalama kreatinin düzeyi $1,47 \pm 0,21$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama kreatinin düzeyi $0,96 \pm 0,04$ olarak hesaplanmıştır.

DMÖ gelişiminde etkili olan risk faktörlerini araştırmak amacıyla çeşitli araştırmalar tablo 20'de gösterilmiştir

Tablo-20: Farklı Çalışmalardaki DMÖ Gelişiminde Etkili Olan Risk Faktörleri

	Çin(81) 2012	Global Prevalance And Major Risk Factors of Diabetic Retinopatı (82) 2012	Yahudi(83) 2011	Bedevi(83) 2011	Japonya(77) 2012	İspanya(80) 2010	İspanya(84) 2007	USA(85) 1995	İspanya(86) 2004	Çalışmamız
HbA1c	*	*	*	*			*	*	*	*
İleri yaş			*					*		*
Dm süresi	*		*	*			*			*
İnsülin kullanımı			*	*					*	
Nefropati							*		*	*
HT	*	*					*		*	*
LDL			*		*	*				*
TG						*				-
Erkek							*	*		-
İnme öyküsü	*									
Kreatin			*						*	*
Sigara				*						
AKG									*	*
Bun									*	*
Üre										

6.SONUÇLAR

1.Çalışmaya 210 diyabetik retinopatisi mevcut hasta alınmış olup, 105 hastada diyabetik maküler ödem mevcut olup, 105 hastada diyabetik maküler ödem yoktu.

2.Hastaların 55'inde (%26,2) hafif non proliferatif diyabetik retinopati bulguları varken, 79'unda (%37,6) orta-ciddi non proliferatif diyabetik retinopati bulguları mevcuttu.76 hastada (%36,2) proliferatif diyabetik retinopati bulguları izlendi.

3.Sistemik ek hastalık olarak 119 hastada (56,6) hipertansiyon mevcuttu.

4.Maküla ödemi olup olmadığına bakılmaksızın tüm hastaların ortalama HbA1c normalin üzerinde idi. (8,39 ±0,19). Maküla Ödemi gözlenen 105 hastanın yer aldığı çalışma grubunda HBA1C ortalaması 9,05±0,24, Maküla Ödemi gözlenmeyen 105 hastanın bulunduğu kontrol grubunda ise ortalama 7,72±0,13 olarak ölçülmüştür. HBA1C faktörünün maküla ödemi gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gözlemlendi (p=0,0165).

5. Yaşı 60 üzerinde olan hastalarda yaşı 60 altında olan hastalara göre maküla ödemi oluşma olasılığı **1,676** kat daha artmaktadır. Maküla Ödemi gözlenen 105 hastanın yer aldığı çalışma grubunda ortalama yaş 61,20±0,78, Maküla Ödemi gözlenmeyen 105 hastanın bulunduğu kontrol grubunda ise ortalama yaş 54,50±0,92 olarak ölçülmüştür. Yaş faktörünün maküla ödemi gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gözlemlendi.

6. Maküla ödemi gözlenme durumu ile DM Evresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Maküla ödemi gözlenen hastaların %1,9'u hafif non proliferatif, %39,0'ı orta ciddi non proliferatif, %59,0'ı ise proliferatiftir. Bu oranlar Maküla ödemi gözlenmeyen hastalar için de %50,5'i hafif non proliferatif, %36,2'si orta ciddi non proliferatif, %13,3'ü ise proliferatiftir şeklindedir. DM evresi ilerlemiş ciddi olan hastalarda maküla ödemi görülmesi daha yaygındır. DM Evresi Ciddi Non proliferatif olan hastalarda makula ödemi oluşma olasılığı, DM evresi hafif Non proliferatif olan hastalara göre **23,534** kat daha artmaktadır.

7. Glukoz değeri 126 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda maküla ödemi oluşma olasılığı glukoza 110 mg/dl altında olan hastalara göre **1,781** kat daha artmaktadır. Glukoz düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Maküla Ödemi olan 105 hastanın ortalama Glukoz düzeyi $220,00 \pm 6,78$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama Glukoz düzeyi $168,50 \pm 4,16$ olarak hesaplanmıştır.

8. Yaşı 60 üzerinde olan hastalarda yaşı 60 altında olan hastalara göre maküla ödemi oluşma olasılığı **1,676** kat daha artmaktadır. Maküla ödemi gözlenen 105 hastanın yer aldığı çalışma grubunda ortalama yaş $61,20 \pm 0,78$, Maküla ödemi gözlenmeyen 105 hastanın bulunduğu kontrol grubunda ise ortalama yaş $54,50 \pm 0,92$ olarak ölçülmüştür. Yaş faktörünün maküla ödemi gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gözlemlendi.

9. Dm süresi 10-20 yıl olan hastalarda dm süresi 10 yıl altında olan hastalara oranla maküla ödemi görülme olasılığı **1,874** kat daha fazla, Dm süresi 20 yıl üzerinde olanlarda dm süresi 2-10 yıl arasında olanlara oranla maküla ödemi görülme olasılığı **2,597** kat artmaktadır. Diabet süresinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama DM süresi $16,63 \pm 0,65$ yıl, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama DM süresi $10,07 \pm 0,42$ yıl olarak hesaplanmıştır.

10. LDL düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,037$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama LDL düzeyi $122,39 \pm 3,30$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama LDL düzeyi $108,27 \pm 2,82$ olarak hesaplanmıştır.

11. Trigliserid değeri 200'ün üzerinde olan hastalarda maküla ödemi oluşma olasılığı, Trigliserid değeri 150 ve altı olan hastalara göre **2,544** kat daha artmaktadır. Trigliserid düzeyinin maküla ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,041$). Maküla ödemi olan 105 hastanın ortalama Trigliserid düzeyi $209,20 \pm 8,08$, maküla ödemi olmayan 105 hastanın ortalama Trigliserid düzeyi $183,49 \pm 6,47$ olarak hesaplanmıştır.

12. Kreatinin değeri 0,9'un üzerinde olan hastalarda makula ödemi oluşma olasılığı, kreatinin değeri 0,9'un altında olan hastalara göre 2,296 kat daha artmaktadır. Kreatinin düzeyinin makula ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,013$). Makula ödemi olan 105 hastanın ortalama Kreatinin düzeyi $1,47\pm 0,21$, makula ödemi olmayan 105 hastanın ortalama Kreatinin düzeyi $0,96\pm 0,04$ olarak hesaplanmıştır.

13. BUN düzeyinin makula ödemi gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Makula ödemi olan 105 hastanın ortalama BUN düzeyi $23,88\pm 1,11$, makula ödemi olmayan 105 hastanın ortalama BUN düzeyi $16,32\pm 0,63$ olarak hesaplanmıştır.

14. Hipertansiyonu olan hastalarda makula ödemi oluşma olasılığı, olmayan hastalara göre 2,830 kat daha artmaktadır. Makula ödemi gözlenme durumu ile hipertansiyon arasında anlamlı (önemli) bir ilişki tespit edilmiştir. Makula ödemi gözlenen hastaların %63,8'i hipertansiyon hastası iken %36,2'si ise hipertansiyon hastası değildir. Bu oranlar Makula ödemi gözlenmeyen hastalar için de %49,5'i hipertansiyon hastası iken %50,5'i ise hipertansiyon hastası değildir. Hipertansiyonu olan hastalarda makula ödemi görülmesi daha yaygındır.

15. Hgb, HDL, PTZ-INR ve cinsiyetin makula ödemi gelişimi üzerinde etkileri istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

YORUM

Sonuç olarak yüksek kan glukoz, yüksek HbA1c, Bun, kreatinin seviyesi, yüksek LDL ve TG düzeyleri, ileri yaş, ileri evre diyabetik retinopati varlığı, DM süresindeki artış ve Hipertansiyon varlığı diyabetik retinopatili hastalarda maküla ödemi oluşmasına yol açan bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Diyabetik hastalarda maküla ödemi gelişimi ile ilgili olan risk faktörlerinin bilinmesi, bu tür risk faktörleri olan hastalara daha planlı ve bilinçli bir şekilde yaklaşmak açısından önemlidir. Bu hastalara daha erken ve daha sık oftalmolojik muayene önerilmeli, muayeneler sırasında iyi bir ön segment ve retina muayeneleri yapılmalıdır. Bu tür risk faktörlerinin daha iyi belirlenebilmesi amacıyla, daha çok sayıda olgu üzerinde geniş kapsamlı çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

7-KAYNAKLAR

- 1-Cahil M, Halley A, Codd M. Prevalance of diabetic retinopathy in patientswith diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years. Br J Ophthalmol 1997;81:218-222.
- 2-Aiello LM: Diagnosis, Management and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema. In: Principles and Practice of Ophthalmology 1995; 747-760.
- 3-Moss SE, Klein R, Klein BEK. The incidence of vision loss in a diabetic population. Ophthalmology 1988;95:1340-1348.
- 4-Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship. Ophthalmology 1997;104:473– 8.
- 5-Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. Ophthalmology 1995;102:1170-1176.
- 6-Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. Ophthalmology 1998;105:1801-1815
- 7-Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmolgical and epidemiological study of cataract,glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults. Surv Ophthalmol 1980;24:335-610.
- 8-Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al. Barış/ Appleton,Lange. 1993:225-236.
- 9-Kador PF, Akagi Y, Terabayashi H et al. Prevention of pericycle ghost formation in retinal kapilleries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. Arch Ophthalmol 1988;106:1099-1102.

- 10-Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1301-1309.
- 11-Barnet AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* 1993;223-227.
- 12-Aiello LM, Northrup J, Keyt B, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-1544.
- 13- Aiello LM, Northrup J, Keyt B, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;114:1556-1561
- 14- Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Elevated vascular permeability factor vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eye with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;80:241-245..
- 15- Bayraktar MZ, Ergin MM, Or M, Subaşı M, Menteş J, Özkan SS, Müftüoğlu G, Akar S. Diyabetik Makülopati ve Tedavisi. Diyabetik retinopati. Özkan Ş, Akar S. İstanbul. Dilek Ofset. 2000:23-36
- 16- Allen C, Clermont MS, Lloyd LP, et al. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal
- 17- Luttj GA, McLeod DS, Derges C, et al. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol* 1996;114:971-977.
- 18- Peter J, Folberg R, Hin A, et al. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;80:241-245
- hemodynamics in vivo: A potential role for VEGF in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;124:433-446.
- 19- Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. In: Ryan Sed. *Retina V*. 12 St Louis. CV Mosby 1990;6:327-366
- 20- . Erunwald JE, Dupant J, Riva CE. Retinal hemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1996;80:327-331.

- 21- Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1991;98:823-833.
- 22- Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Report no:7. Early treatment diabetic retinopathy study design and baseline characteristics. *Ophthalmol* 1991;98:741-745
- 23- Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1991;98:843-846
- 24- Aiello LM: Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In Albert DM and Jakobiec FA. ed. *Principles and Practice of Ophthalmology*, WB. Saunders Company 1994:747-760
- 25- Guillermo A-U, Ariadna S-L. Diabetic Retinopathy. Agarwal S, Agarwal Athiya, Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar. *Textbook of Ophthalmology*. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. New Delhi 2002:2560-2580
- 26- Cunha-Vaz JG. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier: II. Breakdown of the blood-retinal barrier by injury. *Br J Ophthalmol* 1966;50:454.
- 27- Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmol* 1963;47:521-38.
- 28- Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. *Arch Ophthalmol* 1961;66:100-12.
- 29- Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes* 1987;36:808-12.
- 30- Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1970;69:403-13. 42. Gillies MC, Su T, Stayt J, et al. Effect of high glucose on permeability of retinal capillary endothelium in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:635-41.

- 31- Gardner TW, Lieth E, Khin SA, et al. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1-expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2423
- 32- Wallow IHL, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:447–60.
- 33- Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, *Retina*, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989;2:81-88.
- 34- Jampol LM. Aphakic cystoid macular edema: a hypothesis. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1134-1135.
- 35- Tso MOM. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmol* 1982;89:902- 915.
- 36- Olk JR, Lee CM. the role of fluorescein angiography in diabetic retinopathy. In *Duane's Ophthalmology-Foundation Volume-Ch 113D-CD-ROM Edition* 1998.
- 37- Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP. *Diabetic Retinopathy. Retina. Vitreous. Macula*. WB Saunders Co. Toronto, 1999:316-344.
- 38- ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144.
- 39- Özkan Ş. Maküla ödeminin tanısı. *Retina-Vitreus* 2000;8;7-17
- 40- Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, et al. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1967; 16:1– 10.
- 41- Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019–29.
- 42- Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360–70.
- 43- Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000;129:487– 94.
- 44- Diabetic macular iskemi: Wise GM *Retinal neovaskularisation Trans An*

Ophthalmol. Soc. 1956; 54: 729-826.

45- Davis MD, Myers FL, Engorman RL, Et al. clinical observations concerning the pathogenesis of diabetic retinopathy in: Goldberg MF, Fine SL, Eds. Symposium on the Treatment of Diabetic Retinopathy Arlie House, 1968 Public Health Service Publication 1890. Washington DC: US Dept Health, Education, and Welfare 1969;47-53.

46- Wise GN, Retinal neovascularisation Trans Am Ophthalmol Soc. 1956;54:729-826.

47- Bresnick GH, Engerman R, Davis MD Et al. Patterns of trans Am Acad ophthalmol Otolaryngol 1976;81:694-709.

48- Fong DS, Ferris FL, Davis MD. ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. Am J Ophthalmol 1999;127:137-161.

49- Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. Ophthalmology 1995;102:1170-1176.

50- Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. Retina 2000;20:121-125.

51- Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. Retina. The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto. 1994:1277-1318.

52- Bayraktar MZ. Diyabetik maküla ödemi ve tedavisi. Maküla hastalıkları. TOD Ankara Şubesi XXI. Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2001:119-128.

53- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmology 1985;103:1796-806.

- 54- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
- 55- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1487–95.
- 56- DCCT Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102:647
- 57- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984;91:1474-77.
- 58- Roy MS, Klein R. Macular edema and retinal hard exudates in African-Americans with type I diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001;119:251–9.
- 59- Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:170– 5.
- 60- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
- 61- Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261–5.
- 62- Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079– 84.
- 63- Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insulin-independent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984;97:154–67.

- 64- Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:249–51.
- 65- McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5– 10.
- 66- Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1992;114: 448–56.
- 67- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy II. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
- 68-Shenoy R, Khandekar R, Bialasiewicz A, Al Muniri A, Corneal endothelium in patients with diabetes mellitus: a historical cohort study *Eur J Ophthalmol* 2009;19:369-75.
- 69-Gaudric A, Massin-Korobelnik P. Diabetic maculopathy: classification, epidemiology, spontaneous outcome, treatment. *Diabetes Metab* 1993;19:422-429.
- 70-Guillermo A-U, Ariadna S-L. Diabetik Retinopati. Agarwal S, Agarwal Athiya, Apple DJ, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar. *Textbook of Ophthalmology. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous.* New Delhi 2002:2560-2580.
- 71-Joanne W.Y. Yau, MBBS1, Sophie L. Rogers at all. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 2012 Mar;35(3):556-64
- 72-UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet* 1998; 21: 23-31.

- 73-American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 :23-31.
- 74-Aiello LM, Covallareno J.D., Aiello L.P., et al.: Diabetic Retinopathy. *Retina. Vitreous. Macula.* 316-344. WB saunders Co. 1999. Toronto
- 75-Ozer PA, Unlu N, Demir MN, Hazirolan DO, Acar MA, Duman S. Serum lipid profile in diabetic macular edema. *Diabetes Complications.* 2009 Jul-Aug;23(4):244-8.
- 76-Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
- 77-Teiko Yamamoto , Satoshi Iimuro, Yasuo Ohashi, Hirohito Sone at all. Long-term risk factors for diabetic retinopathy and diabetic maculopathy in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 (Supl. 1) 141..144
- 78-Cunha-Vaz JG. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier: II.Breakdown of the blood-retinal barrier by injury. *Br J Ophthalmol* 1966;50:454.
- 79-Thomas JV, Gragoudas ES, Blair NP. Correlation of epinephrine use and macular edema in aphakic glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1984;96:625-628.
- 80-Romero-Aroca Pedro, Sagarra-Alamo Ramon, Baget-Bernaldiz Marc at all. Prevalence and Relationship Between Diabetic Retinopathy and Nephropathy, and its Risk Factors in the North-East of Spain, *Ophthalmic Epidemiol.* 2010 Aug;17(4):251-65.
- 81-The Singapore Indian Eye Study Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, Wu R at all. Prevalence and Risk Factors of Diabetic Retinopathy in Migrant Indians in an Urbanized Society in Asia. *Ophthalmology.* 2012 Oct;119(10):2119-24.doi:10.1016/j.opht.2012.04.027

82-Joanne W.Y. Yau, MBBS1, Sophie L. Rogers at all. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64

83-Chorny A,Lifshits T,Kratz A at all. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients in Jewish and Bedouin populations in southern Israel. *Harefuah*. 2011 Dec;150(12):906-10, 935.

84-Romero P, Baget M, Mendez I, Fernández J, Salvat M, Martinez. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. *J Diabetes Complications*. 2007 May-Jun;21(3):172-80

85-Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C, Patz A. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology*. 1995 Aug;102(8):1170-6.

86-Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications*. 2004 Jul-Aug;18(4):211-5.