

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

16 YAŞ ALTI TİP 1 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA
REFRAKSİYON DEĞİŞİMİ VE BUNU ETKİLEYEN PARAMETRELER İLE
RETİNA SİNİR LİFİ ANALİZİ

Dr. Mehmet ÖZDEMİR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pelin YILMAZBAŞ
KIRIKKALE - 2010

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

16 YAŞ ALTI TİP 1 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA
REFRAKSİYON DEĞİŞİMİ VE BUNU ETKİLEYEN PARAMETRELER İLE
RETİNA SİNİR LİFİ ANALİZİ

Dr. Mehmet ÖZDEMİR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pelin YILMAZBAŞ
KIRIKKALE - 2010

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:11-02-2010

Doç. Dr. Pelin YILMAZBAŞ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları A.D.
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Kemal ÖRNEK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları A.D.
Üye

Yrd. Doç. Dr. Zafer ONARAN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde desteğini, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen aynı zamanda uzmanlık eğitimime sonsuz katkıları olan sayın hocalarım başta tez danıőmanım ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Pelin Yılmazbaş olmak üzere, Yrd. Doç. Dr. Kemal Örnek'e ve Yrd. Doç. Dr. Zafer Onaran'a teşekkür ederim.

Ayrıca, çalıőmam sırasında yardımcı olan ve emek veren Dr. Serhat Yüksel'e, Dr. Bülent Yıldız'a ve ayrıca Taki Pehlivanlı' ya teşekkür ederim.

Tez çalıőmam ve uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde katkıları tartışılmaz olan aileme ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana daima güç veren sevgili eőim Emel Özdemir'e sonsuz teşekkür ederim.

Mehmet ÖZDEMİR

Kırıkkale 2010

ÖZET

Giriş: Diabetes Mellitus (DM) genel popülasyonda sık karşılaşılan bir rahatsızlık olup çocukluk ve adolesan dönemde en sık görülen endokrin (metabolik) bozukluktur. Tanısı semptom ve laboratuvar bulgularına dayanır. Kronik dönemde kalp, böbrek, sinir sistemi ve vasküler sistemi etkiler. Gözde de başta diabetik retinopati olmak üzere birçok patolojiden sorumludur.

Amaç: Bu çalışmada, tip 1 DM'li hastalarda refraksiyon değişimi ve bunu etkileyen parametreler ile retina sinir lifi kalınlığını değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 16 yaş altı tip 1 DM tanısı alan 30 hasta (21 erkek, 9 kadın) ve kontrol grubu olarak refraksiyon kusuru haricinde herhangi bir göz hastalığı ve tip 1 DM tanısı olmayan 33 birey (19 kadın, 14 erkek) alındı. Hasta grubu kan şekeri düzeylerine göre kontrollü tip 1 DM (16 hasta) ve kontrolsüz tip 1 DM (14 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin oftalmolojik muayeneleri yapılarak otorefraktometri değerleri, biyometri ile lensin kırma gücü ve retina sinir lifi tabakası kalınlıkları ölçüldü.

Bulgular: Kontrollü tip 1 DM grubu yaş ortalaması 12.69 ± 1.85 yıl, kontrolsüz tip 1 DM grubu yaş ortalaması 12.89 ± 1.88 , kontrol grubu yaş ortalaması ise 13.12 ± 2.19 yıl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark yoktu ($p=0.734$ ve $p=0.06$).

Sferik değerler hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında cinsiyet ($p=0.001$) ve hastalık durumunun ($p=0.002$) sferik değerler üzerine belli düzeylerde etkisinin olduğu diğer değişkenlerin ise sferik değerler üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı saptandı.

Astigmat değerleri hasta ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında hastalık durumunun ($p=0.005$) astigmat değerler üzerine belli düzeylerde etkisinin olduğu diğer değişkenlerin ise astigmat değerler üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı saptandı.

Aks uzunluğu DM olan grupta kontrol grubuna göre daha uzun ölçüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.027$).

Hasta ve kontrol grubu arasında NFA değerleri ve NFA'nın önemli bir göstergesi olan NFI açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.558$).

DM'li hastalarda diabet süresi ile NFI arasında ilişki saptanmakla beraber bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.659$).

Sonuç: Kan şekeri düzeyi kontrolsüz olan DM'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre sferik değerlerde ve astigmat değerlerinde miyopiye daha belirgin bir kayma olduğunu gösterdi. Bu yaş grubunda diabetin retina sinir lifi kalınlığı üzerine etkisi saptanmadı.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) is a disease which is often seen in general population and the most frequent endocrine (metabolic) defect of childhood and adolescence. Its diagnosis depends on symptoms and laboratory findings. It affects heart, renal, neural and vascular systems in chronic period. It is responsible for a lot of ocular pathologies and diabetic retinopathy is the leading one..

Aim: In this study we aimed to evaluate the refractive changes in Type1 DM patients and the parameters that effect these changes and also evaluate retinal nerve fiber layer thickness.

Patients and Methods: We evaluate 30 patients (21 male 9 female) who are below 16 years-old having type 1 DM diagnosis, and a control group including 33 individuals (19 female, 14 male) with no ophthalmic disease other than refractive error and no systemic disease. The study group was divided into two groups according to blood glucose levels; as controlled and uncontrolled DM. Full ophthalmologic examinations were performed including autorefractometer values, refractive power of the lens measured by biometry and measurement of retinal nerve fiber layer thickness.

Results: The mean age of the controlled DM, uncontrolled DM and control groups were 12.69 ± 1.85 years, 12.89 ± 1.88 years and 13.12 ± 2.19 years respectively. There were no difference for age and sex between patient group and control group ($p=0.734$ and $p=0.06$).

When the spheric refractive values are compared in the patient group and control group, it is found that sex ($p=0.001$) and disease situation ($p=0.002$) have specific affect on this parameter.

Comparison of the astigmatic refractive values between patient and control group revealed that the disease situation ($p=0.005$) has a significant effect on this parameter. Axial length measured in patient group is longer than the control group and this was statistically significant ($p=0.027$).

No statistically significant difference was found in NFA parameters and NFI value (an important spectacle of NFA) between patient and control group.

The relation between the duration of DM and NFI values was found to be statistically insignificant in diabetic patients ($p=0.659$).

Conclusion: Spheric and astigmatic refractive values tend to represent a myopic shift in uncontrolled DM patients when compared with the healthy control group. In this age group diabetes has no effect on retinal nerve fiber layer thickness..

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Onay Sayfası	3
Teşekkür	4
Özet	5
Abstract	7
İçindekiler	9
Simgeler ve Kısaltmalar	10
Şekiller ve Dizinler	11
Tablolar Dizini	12
1.Giriş	13
2.Genel Bilgiler	16
2.1.Diabetes Mellitus	16
2.1.1.Epidemiyoloji	18
2.1.2.Etyoloji ve Patogenez	19
2.1.3.Tip 1 Diabetin Önceden Belirlenmesi ve Önlenmesi	22
2.1.4.Tanı	23
2.1.5.Tedavi	23
2.1.6.Büyüme ve Gelişme Sorunları	24
2.1.7.Diabetik Nefropati	25
2.2.Diabetik Retinopati	26
2.2.1.Epidemiyolojisi	26
2.2.2.Patogenezi	27
2.2.3.Sonucunda Ortaya Çıkan Hücre Değişimleri	30
2.2.4.Güncel Tıbbi Tedavi Yaklaşımları	33
2.3.Glokom	36
2.4.NFA	37
3.Hastalar ve Yöntem	39
3.1.Çalışmaya Alınma Kriterleri	39
3.2.Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	39
3.3.Oftalmolojik Muayene	40
3.4.Otorefraktometri	40
3.5.Diğer Parametreler	40
3.6.Nerve Fiber Analizer (NFA)	40
3.7.İstatistiksel Analiz	40
4.Bulgular	42
4.1.Demografik Veriler	42
4.2.Otorefraktometri Değerleri	42
4.2.1.Sferik Ölçümler	42
4.2.2.Astigmat Ölçümleri	44
4.2.3.Diğer Parametreler	45
5.Tartışma	47
6. Kaynaklar	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA:	American Diabetes Association
AGE :	İleri Glikolizasyon Ürünleri
Aks:	Aks Uzunluğu
DM:	Diabetes Mellitus
DR :	Diabetik Retinopati
DRP:	Diabetik Retinopati
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GİB:	Göz İçi Basıncı
IDDM:	İnsüline Bağlı Diabetes Mellitus
IRMA:	İntra Retinal Mikrovasküler Anomaliler
K-ort:	Korneanın Kırma Gücü
NFA:	Nerve Fiber Analizer
NV:	Neovaskülarizasyon
OSB:	Optik Sinir Başı
PDRP:	Proliferatif Diabetik Retinopati
PK- C:	Protein Kinaz-C
RBX:	Ruboksitaurin
RSLT:	Retina Sinir Lifi Tabakası
SMD:	Senil Makula Dejenerasyonu
TA:	Triamsinolon Asetonid
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO:	World Health Organisation

ŞEKİLLER VE RESİMLER

		Sayfa
Şekil 1	İnsüline bağlı diabetin gelişim evreleri	22
Şekil 2	Sorbitol yolu	29
Şekil 3	Biyokimyasal mekanizmaların mikroanjiopati gelişimindeki rolü	30
Şekil 4	Cinsiyetin sferik değerler üzerine etkisi	43
Şekil 5	Hastalık durumunun sferik değerler üzerine etkisi	44
Şekil 6	Hastalık durumunun astigmat üzerine etkisi	45
Şekil 7	Hastalık durumunun aks uzunluğuna üzerine etkisi	45
Şekil 8	Hastalık durumunun NFI üzerine etkisi	46
Şekil 9	Hastalık süresinin NFI üzerine etkisi	46

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. Diabetes Mellitus'ta tanı kriterleri	16
Tablo 2. Diabetin etyolojik sınıflandırması	17
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	42
Tablo 4. Cinsiyetin sferik değerler üzerine etkisi	42
Tablo 5. Hastalık durumunun sferik değerler üzerine etkisi	43
Tablo 6. Hastalık durumunun astigmat üzerine etkisi	44

1.GİRİŞ

Diabet Mellitus (DM) insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeni ile organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Kontrolsüz diabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonları ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar (1). Diabet tahmini olarak ABD’ de 13 Milyon kişiyi (2), İngiltere’de ise nüfusun %2’sini etkilemektedir (3). Türkiye’de ise 1996’da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaşları arası diabet insilansı 2.52/100.000/yıl, kız-erkek oranı ise 1.21/1 olarak bulunmuştur (4).

İnsülin pankreasın beta hücrelerinden sentezlenip salgılanmaktadır. Tip1 DM’de beta hücre miktarında azalma nedeniyle insülinin ağır derecede ya da tam eksikliği söz konusudur. Hastalar hayatlarını sürdürebilmek için insüline ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle insüline bağımlı Diabetes Mellitus adı da verilmiştir (IDDM). İnsülin olmadığı zaman, hastalarda akut ketoasidoz ya da koma gibi ciddi metabolik komplikasyonlar gelişir. Tip1 diabette, adacık hücre harabiyetinden birbirine bağlı 3 mekanizma sorumludur. Bunlar;

- 1-Genetik eğilim
- 2-Otoimmünite
- 3-Çevresel faktörler (2).

DM kronik dönemde kalp, böbrek, sinir sistemi ve vasküler sistemi etkiler. Gözde de birçok patolojiden sorumludur. DM retinanın kronik ve diffüz hipoksisıyla seyreden neovasküler glokomun %32’lik oranı ile en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır. Tanı, takip ve tedavisinde optik sinir lifleri tabakasındaki değişimi gösteren nerve fiber analizer (NFA) testi büyük önem taşımaktadır (3). Retina sinir lifi tabakasının (RSLT) hem göz tansiyonundan hem de DM’nin süresinden etkilendiği bilinmektedir. RSLT’nin insanda in vivo olarak değerlendirildiği bir çalışmada DM’si olan hastalarda RSLT kaybı olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin özellikle DM’nin 10. yılından sonra ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (5). Diabetik hastalarda hiperglisemi, geçici refraktif değişikliklerin ana sebebini oluşturmaktadır. Geniş hasta grubunda yapılan bir çalışmada hiperglisemi durumunda hiperopik eğilimin daha da arttığı, insülin tedavisini takiben plazma

glukoz konsantrasyonunun hızlı bir şekilde düştüğü gözlenmiş ve hiperglisemideki bu hızlı iyileşmenin gözün refraksiyonunda ani dalgalanmalara yani hiperopik değişime neden olduğu bildirilmiştir (6). Yine bir başka çalışmada çift yumurta ikizleriyle tek yumurta ikizleri karşılaştırıldığında refraksiyon ve onun tüm parametrelerinin hem çevreden hem de genetik faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada aynı cinsiyetteki ikizlerle diabetin süresiyle birlikte, lens kalınlığında ve aks uzunluğunda artış olduğu ve ön kamera derinliğinin ise azaldığı gösterilmiştir. Aks uzunluğu refraktif gücün en önemli işareti olarak belirtilmiştir (7).

Retina kapillerlerinde ve perisitlerde, yüksek düzeyde glikozu sorbitole dönüştüren aldoz redüktaz enzimi mevcuttur. Diabetiklerde bu enzimin aktivasyonu ile perisitler içinde sorbitol birikmesi sonucunda hücre içi osmotik basınç yükselmesine ve perisitlerin tahribine neden olmaktadır (8). Yapılan birçok çalışma ile desteklenmiş olan ve genel olarak kabul edilen görüşe göre kan şekeri yüksek olduğunda daha yüksek miyopi ya da miyopide derinleşme olmakta kan şekeri seviyesi normale döndüğünde ise hiperopik değişim gerçekleşmektedir. Bunun da nedeni tip 1 diabetik hastalarda kan şekeri konsantrasyonunda kısa süreli dalgalanmalar meydana gelmesi ile lenste fruktoz ve sorbitolün birikmesi sonucu lensin kalınlığında ve ozmotik basınçta artış gözlenmekte ve sonuç olarak lensin refraksiyonunda değişikliğe neden olmaktadır (6, 7, 9). Bu bilgilerin aksi yönünde görüşlerde mevcuttur. Bir çalışmada yüksek kan şekerinin miyopiye değilde hiperopiye zemin hazırladığı belirtilmiştir. Bu karşıt görüşü destekleyen diğer bazı çalışmalarda yüksek kan şekerinin başlangıç dönemindeyken gözün refraksiyonundaki değişimin miyopiye doğru kaymadan daha ziyade hipermetropiye doğru kaymanın daha yaygın bir klinik özellik taşıdığı gösterilmiştir (10, 11).

Tüm bu bilgilerin ışığında, takibi tam olarak yapılamayan kan şekeri yüksek tip 1 diabetik hastalarda, refraksiyonun başlangıçta miyopik değişim yönünde olacağını, tedavi ile birlikte refraksiyonun ani dalgalanmalar (hiperopik değişim) gösterebileceğini, diabete bağlı retinopatinin ve retina sinir lifi kalınlığındaki değişimlerin erken ve başlangıç dönemindeyken yakalanmasının ileride oluşabilecek komplikasyonları önlemede önem taşıdığı konusunda belki de yeni ek tedavi metodlarının geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada, 16 yaş altı Tip 1 Diabetes Mellituslu hastalarda gözün kırma kusurlarındaki değişim ve bu değişimi etkileyen parametrelerin (kornea eğrilik

yarıçapı, aks uzunluğu, lens kalınlığı) araştırılması, NFA testi ile de retina sinir lifi kalınlığındaki olası değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes Mellitus (DM), insülin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Çocukluk ve adolesan dönemin en sık görülen endokrin–metabolik bozukluğu diabetir. 1997’de Amerikan Diabet Derneği (ADA=American Diabetes Association) ve 1999’da Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO=World Health Organisation) kriterlerine göre normal açlık plazma glikozu 110mg/dl altındadır. Plazma glukoz değerinin açlıkta \geq 126mg/dl olması diabet olarak kabul edilir (12, 13). Diğer yandan poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi DM semptomları yanında rastgele plazma glukoz değerinin 200 mg/dl üzerinde olması DM tanısı koydurur.

Tablo 1. Diabetes Mellitusta tanı kriterleri

Tanımlama	Plazma Glikoz
Açlık değeri	
Normal	< 110 mg/dl
Bozulmuş açlık glukoz	110-125 mg/dl
Diabet	>126 mg/dl
OGTT(2.saat)	
Normal	<140mg/dl
Bozulmuş Glukoz Tolerans	140-199 mg/dl
Diabet	>200mg/dl
Rastgele değer	
(Diabet semptomları ile birlikte)	
Diabet	>200mg/dl

2000 yılında diabetin etyolojik sınıflandırılması ADA tarafından belirlenmiştir (14).

Tablo 2. Diabetin Etyolojik sınıflandırılması

I. Tip 1 diabet(β hücre hasarı sonucu insülin eksikliği)

- A- Otoimmün
- B- İdiyopatik

II. Tip 2 diabet(Kombine insülin eksikliği ve insülin direnci)

- A- Tipik
- B- Atipik

III. β -hücre işlevinde genetik kusurlar

- A- MODY sendromları
- B- Mitokondrial DNA mutasyonları
- C- Wolfram sendromu(DIDMOAD)
- D- Tiyamine cevaplı diabetes mellitus

IV. İlaçlar ve kimyasal ajanlara bağlı diabet

Siklosporin, glukokortikoidler, L-asparajinaz, vakor, β -adrenerjik blokanlar, diazoksit, α -interferon, nikotinik asit v.s.

V. Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Kistik fibroz
- Tramva-pankreatektomi
- Pankreatit-iyonize radyasyon
- Diğer

VI. Enfeksiyonlar

Konjenital rubella , sitomegalovirus, hemolitik- üremik sendrom

VII. Tip 2 diabet varyantları

- A- İnsulin etkisinde genetik kusurlar
Rabson-Mendelhall sendromu, Leprechaunism, lipoatrofik diabet sendromları, tip A insülin direnci-akantozis.
- B- İnsulin etkisinde edinsel kusurlar
Endokrin Tümörler (Cushing, feokromositoma), anti-insülin reseptör antikolları

VIII. İnsulin direnci/İnsülin eksikliğiyle giden genetik sendromlar

- Prader-Willi, Down, Turner, Klinefelter
- Bardet-Biedel, Alstrom, Werner sendromu vs.

IX. Gestasyonel diabet

X. Yenidoğan diyabeti

- Geçici
- Kalıcı- Pankreas agenezisi
-Homozigot glukokinaz eksikliği

Tip 1 diabet 16 yaş altında en sık görülen sistemik hastalık olmasına rağmen, tüm diabet vakalarının %5-10'unu içermektedir. Ancak diğer yandan Tip 2 DM'li erişkin vakaların gerçekte geç ortaya çıkan otoimmün diabet (LADA=Latent Otoimmüne Diabetes In Adults) olduğu göz önüne alınırsa Tip 1 DM vakaları tüm diabet tiplerinin %15-20'sini kapsar (15). Tip 1 diabette, mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1-A), %10 kadarında non otoimmün (Tip 1-B) β -hücre yıkımı söz konusudur. **Tip 1-A Diabet:** Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1-A diabette başlangıçta kanda adacık oto antikorları pozitif bulunur. **Tip 1-B Diabet:** Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği söz konusudur. Kanda adacık otoantikorları bulunmaz (1).

IDDM'li vakaların otopsilerinde pankreasın histolojik incelenmesinde insülitisin gösterilmesi ve eşyümurta ikizleri aile ağaçlarının incelenmesinde IDDM'nin klinik olarak ortaya çıkmadan çok önce immunolojik parametrelerin saptanması otoimmünitenin bir göstergesidir. İnsülitisin başlıca göstergeleri; adacık hücre antikorları (ICA), Insulin antikorları (IAA), IA-2 antikorları (IA-2A) ve glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GADA) dır. Yeni tanı konan IDDM'li hastaların yaklaşık %80-90'ında adacık hücre antikorları ortaya çıkar ve bu antikorlar adacık hücrelerinin harabiyetinin ilerlemesiyle kaybolur. Yeni tanı konan IDDM'lilerde ayrıca %80 oranında GAD antikorları, %30-40 oranında spontan insülin antikorları saptanır (16). IDDM diğer otoimmün hastalıklara benzer bir şekilde "otoimmün" (kendi antijenlerine saldıran) bir hastalıktır. IDDM'de β -hücre nükleoslarında genişleme, degranülasyon, T ve B lenfositler, makrofajlar ve naturel killer hücre infiltrasyonu vardır. Hem CD4 hemde CD8 hücreleri IDDM başlangıcı için gereklidir. CD8 lenfositler çoğunluğu oluşturur (17).

2.1.1. Epidemiyoloji

ABD'de okul çocuklarında diabet prevalansı 1.9/1000 dir. Yaş ilerledikçe sıklık artmaktadır (18). WHO'nun 1990 yılında başlattığı çocukluk diabetiyle ilgili çok uluslu bir çalışmada (DiaMond) (19,20) ve EURODIAB ACE çalışmasında (21, 22) 14 yaş altı Tip 1 DM insidansı kaydedilmiştir. 1990-1994 yılları arasında 75.1

milyon çocuktan 19.164 ünde diabet saptanmıştır. Finlandiya'da 14 yaş altı Tip 1 DM insidansı 48.5/100.000 bulunmuştur (23). En düşük insidans Japonya'da en yüksek insidans Finlandiya'dadır. İlginç olan Japonya'dan Hawaii'ye göç eden çocuklarda IDDM sıklığının Japonya'dakilere kıyasla artmasıdır (24). Türkiye'de 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diabet insidansı 2.52/100.000 yıl bulunmuştur (4). IDDM beyaz ırkta özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde sık görülürken, siyah ırkta ve asya ırkında daha az görülmektedir (25). Ülkeler arası farklılıklar yanı sıra ülkelerde bölgesel farklılıklarda görülmektedir. Bu farklılık kısmen popülasyondaki heterojen etnik yapıya bağlanmakla birlikte, genetik olarak nispeten homojen olan İskandinav ülkelerinde de bölgesel farklılık görülmektedir (26-28). Hemen tüm ülkelerde Tip 1 diabet insidansı giderek artmakta olup, yaklaşık yıllık artışın ortalama %3 olduğu belirtilmektedir (29). Zirve insidansı 5-7 yaşlarında ve puberte zamanında gerçekleşmektedir. Tip 1 diabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar da olmakta; son bahar ve kış aylarında diabet en fazla görülmektedir (30).

2.1.2. Etyoloji ve Patogenez

Tip 1 diabet etyolojisinde genetik, çevresel ve otoimmün faktörler rol oynamaktadır.

Genetik yatkınlık: Beyaz ırkta diabet gelişme riski yaklaşık %0.4 gibi oldukça düşük oranlarda olmasına karşılık, ailede diabet varlığında diğer bireylerde diabet riskinin artışı kalıtımın etkisini göstermektedir. Bu risk tip 1 diabetlinin kardeşinde %6, biri diabetli tek yumurta ikizlerinden diğerinde %30-50 dir (31). Babanın diabetli olması durumunda çocukta risk anneninkine göre daha yüksektir. Nitekim tanı sırasında tip 1 diabetli çocukların babalarında tip 1 diabet oranının %5-6 olduğu ve bu oranın annelerinden %2-3 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32, 33). Diğer yandan tip 1 diabet insidansında ülkeler arasında ve ülke içinde bölgesel farklılıklar bulunuşu genetik ve çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Diabetin ortaya çıkışınca tek bir genin etkili olmadığı, hastalığın birden fazla genle ilgili kalıtımla geçtiği düşünülür. İnsan genomunda yirmiden fazla bölge tip 1 diabetle ilişkilidir, ancak bunların çoğunun diabet gelişiminde katkıları büyük değildir (34). HLA DR3 ve HLA DR4 antijenlerinin varlığında tip 1 diabet gelişim riski 2-3 kat, her ikisinin birlikte bulunuşunda 7-10 kat artar. DQ antijenindeki değişikliklerde diabet çıkışını etkilemektedir. HLA-DQ β zincirinde 57 pozisyonunda aspartik asitin homozigot

yokluğu (non-Asp/non-Asp) tip 1 diabet gelişimi için relatif riski 100 kat artırır. Aspartik asitin heterozigot yokluğunda (non-Asp/Asp) homozigotlara göre risk daha azdır. Çalışmalar bir toplumda tip 1 diabet insidansının o toplumda non Asp allellerinin gen frekansı ile orantılı olduğunu göstermiştir. DQ α zincirinde 52 pozisyonunda arginin bulunması da tip 1 diabet için yatkınlık sağlar. Dolayısıyla DQ β zincirinin 57 pozisyonu, DQ α zincirinin 52 pozisyonu HLA molekülünün kritik bölgeleridir ve T hücre reseptörlerine antijen prezentasyonunu engeller veya kolaylaştırır. Beyazlarda DR4-DQ8 ve DR3-DQ2 haplotipleri maksimum yatkınlık sağlarken DR2-DQ6 ve DR5 koruyucudur (35, 36). Kardeşlerde tip 1 diabet çıkma olasılığı hasta kardeşe aynı HLA haplotiplerini taşımasıyla ilişkilidir. Eğer kardeş indeks vaka ile her iki haplotipini paylaşıyorsa tip 1 diabet riski %12-20'dir (37).

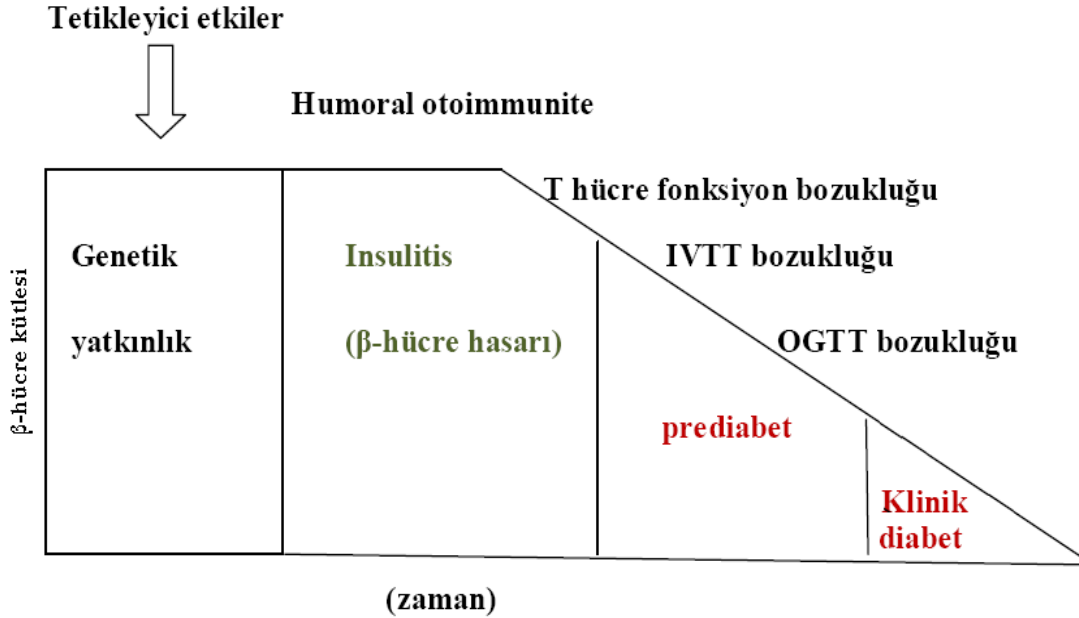
Çevresel faktörler: Kimyasal maddeler, virüsler, gıdalar gibi çeşitli çevresel faktörler genetik yatkınlığın bulunmasında diabet gelişimini etkilemektedir. Tip 1 diabetin ortaya çıkışında mevsimsel farklılıklar enfeksiyonların indirekt etkisi olarak düşünülmektedir. Virüsler direkt sitolitik etkiyle veya otoimmün olayı tetikleyerek β -hücre hasarına yol açarlar (38). Kabakulak, Rubella, Sitomegalovirüs, coxackie ve retrovirüs gibi enterovirüslerin tip 1 diabete yol açabileceği gösterilmiştir. Konjenital rubella sendromlu hastaların %10-20'sinde enfeksiyondan 5-25 yıl sonra otoimmün diabet görülmektedir. Süt çocuklarında 2 aydan sonra immunizasyon ile tip 1 diabet riskinde artış belirtilmişse de (39), diğer çalışmalarda aşılama ile tip 1 diabet arasında ilişki gösterilmemiştir (40, 41). Süt çocuklarında inek sütüne erken başlanması ile diabet ilişkisi üzerinde durulmakta ve genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas- β hücrelerinin harabiyetine yol açan çevresel etkilere karşı anne sütünün koruyucu olduğuna değinilmektedir (42, 43). İnek sütünün beta hücrelerine zararlı olabilecek proteinler içerdiği veya sütte bulunan sığır insülinin β -hücrelerine karşı antijen olarak etki edebileceği belirtilmektedir. Kısa süreli (<3 ay) anne sütü alan ve erken inek sütüne başlayanlarda tip 1 diabet sıklığının yaklaşık 1.5 kat arttığına işaret eden araştırmalara karşılık (44, 45) Finlandiya'da 1980'den sonra anne sütü verme süresi ve sıklığının artmasına rağmen tip 1 diabet insidansında yükselişin devam ettiği bebek beslenmesi ve tip 1 diabet ilişkisini desteklememektedir. Diğer faktörler arasında nitrozaminden zengin (tütsülenmiş et gibi) besinlerin sık tüketilmesinin ve içme sularında bulunan nitrat içeriğinin tip 1 diabetle ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (46-48). Toprakta düşük çinko

düzeyi ile tip 1 diabette artışın ilişkisi gösterilmiş ve çinkonun immün fonksiyon için gerekli olduğu belirtilmiştir (50). Tip 1 diabetli hastaların %5-10'unda çölyak hastalığı saptanması ve bir çoğunda transglutaminaz antikörlerinin gösterilmesi buğdayın tip 1 diabet patogenezinde etkili olabileceği şekilde yorumlanmaktadır (50).

D vitamininin immunomodülatör etkisine bir çok çalışmada işaret edilmiştir. Avrupa'da çok uluslu bir çalışmada süt çocukluğunda yapılan D vitamini desteğinin daha sonraki çocukluk döneminde tip 1 diabet gelişimini önleyeceği (51), yine gebelikte alınan D vitamininden zengin morina karaciğer yağının çocukta tip 1 diabet riskini azaltacağı belirtilmiştir (52). Çeşitli etnik gruplarda D vitamini reseptör polimorfizminin tip 1 diabete yatkınlık ile ilgili olabileceği gösterilmiştir (53, 54). Çevresel faktörlerin etkisini gösteren bir takım çalışmalar ikizlere odaklanmıştır. Monozigot ikizlerden biri diabetli olan ikizin diğerinde hastalığın %100 yerine, %30-50 oranında olması çevresel ve/veya somatik etkilerin rolünü ortaya koymaktadır. İlk diabetli ikizde tanı 5 yaşından önce konmuşsa bu oran %65-70, 15 yaşından sonra tanı almışsa %18-38'dir (31, 55). Psikolojik stresin tip 1 diabetin ortaya çıkışında kolaylaştırıcı bir faktör olduğu ve özellikle erken yaşlarda oluşan stres durumunun diabet gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir (56).

Otoimmünite: Tip 1 diabetli vakaların otopsilerinde pankreasın histolojik incelenmesinde insülitisin gösterilmesi ve eş yumurta ikizleri ve aile ağaçlarının incelenmesinde tip 1 diabet klinik olarak ortaya çıkmadan çok önce immunolojik parametrelerin saptanması etyolojide otoimmünitenin bir göstergesidir. Otoimmün etyolojinin diğer bir göstergesi tip 1 diabetin hipotiroidi, Graves hastalığı otoimmün poliglandüler sendrom I ve II, pernisiyoz anemi, addison ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebmesidir (57). Tip 1 diabetin ortaya çıkışı çeşitli evreler halinde gösterilir (58, 59). Genetik yatkınlık dönemi HLA tiplerinin tayiniyle belirlenebilir. Herhangi bir zamanda çevresel tetikleyici etmenler otoimmün olayı başlatır ve pankreas- β hücrelerinin otoimmün harabiyeti (insülitis) gelişir. İnsülitis periferik kanda otoantikörlerin (ICA, IAA, GADA, IA-2) gösterilmesiyle saptanabilir. Zamanla intravenöz glukoz tolerans testine (IVGTT) insülin yanıtı azalır, bunu izleyerek OGTT'ye yanıt bozulur (glukoz intoleransı). Bu dönemde açlık glukozu yükselmiştir (glukoz > 110mg/dl ve OGTT'ye 2. saat yanıt >140mg/dl). Ancak klinik diabet düzeyine (açlık glukoz > 126mg/dl, OGTT 2. saat

yanıtı > 200mg/dl) henüz gelmemiştir. Nihayet β -hücre kütesinin %80'inin kaybıyla klinik diabet gelişir. Klinik diabetin başlangıcında glukagona C-peptid yanıtlarıyla gösterildiği gibi β -hücre yedeği henüz tümüyle kaybolmamıştır. Nihayet β -hücre kütesinin tamamen harab olmasıyla uyarıya C-peptid yanıtları da kaybolur ve tam insülin eksikliği dönemine girilir.



Şekil 1. İnsüline bağımlı diabetin gelişim evreleri

2.1.3. Tip 1 Diabetin Önceden Belirlenmesi ve Önlenmesi

Diabetli çocukların kardeşlerinde tip 1 diabet riski %5-8'dir, ancak ailede birden fazla kişinin diabetli olması halinde bu oran daha yüksektir. Diabetli çocukların kardeşlerinde otoantikorları araştıran çeşitli çalışmalarda ICA prevalansı %4.7-12, IAA %1.4-6.9, GADA %6.4-13 ve IA-2A %1.5-5.3 oranında bulunmuştur (60). ICA en duyarlı tek tarama testi olarak gösterilmesine rağmen (61) kombine IA-2A ve GADA testinin duyarlılığı ve güvenirliliğinin yüksek olduğu bildirilmektedir (61-63). Riskli kardeşleri belirlemede antikor sayısı önemlidir. Üç veya daha fazla antikorun saptanması halinde Tip 1 DM gelişme riski %66-100 olarak bildirilmiştir (64-66). Ancak 4 antikorun saptanması halinde otoimmün bozukluğun ilerlemiş olduğu, bu nedenle klinik belirtiler çıkmadan önceki uzun latent dönemin başlarında tarama yapılmasının daha yararlı olacağı belirtilmiştir (61). ICA titresi ne kadar yüksekse, belirleyici değeri o oranda artmaktadır (65). Diabeti önlem çalışmaları primer (yüksek riskli kişilerde otoimmünite ortaya çıkmadan alınan önlemler), sekonder (otoimmünitenin olduğu ancak henüz normoglisemik dönemde β -hücre

harabiyetinin ilerlemesinin önlenmesi) ve tersiyer (klinik diabet başladıktan sonra uzun süreli remisyona sağlanması) önlemler şeklindedir (67). Tersiyer önlemler için kullanılan siklosporin C-peptid rezervini korumada kısmen etkili olmuşsa da yan etkileri nedeniyle devam edilmemiştir. Yoğun insülin tedavisinin gerek diabetin başlangıcında C-peptid rezervini korumada etkili olduğu, gerekse kronik komplikasyonların oluşumunu önlediği veya en azından geciktirdiği bilinmektedir. Sekonder önlem olarak tip 1 diabetli hastaların akrabalarında parenteral, oral, inhale insülinler ve nikotinamid veya plasebo uygulamaları ile ilgili çok merkezli bir çalışma yapılmış ve bir kısmı henüz tamamlanmamıştır (68-70).

2.1.4 Tanı

Klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi (rastgele alınan kan örneğinde glukoz > 200 mg/dl), glukozüri, ketonüri saptanması tanıya götürür ve çoğu kez oral glukoz tolerans testi tanı için gerekli değildir.

2.1.5 Tedavi

Tip 1 diabetli çocuğun tedavisinde amaçlar uygun bir metabolik kontrol ile normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve akut metabolik komplikasyonların, ayrıca ileride gelişebilecek kronik komplikasyonların önlenmesidir. Bu amaçlara ulaşabilmek için hasta ve ailesinin diabet tedavisi konusunda eğitimi önemlidir.

İnsülin Tedavisi: İnsülin tip 1 diabette tedavinin temel ögesidir. Sağlıklı kişilerde plazmada insülin konsantrasyonunun günlük seyri kan glukozu değişikliklerini izler, bazal düzey ve besin alımına bağlı salgılanma epizotları şeklindedir. İnsülinler sağlandığı kaynaklara göre sığır veya domuzdan elde edilen konvansiyonel insülinler domuzdan elde edilen ve yüksek derecede saflaştırılmış monokomponent (MC) insülinler ve domuz insülininden semisentetik yolla veya E. Coliden biyosentetik yolla elde edilen insan (HM) insülinleridir. Kısa etkili (regüler, kristalize) insülinler intravenöz olarak uygulanabilen insülinlerdir. Deri altı enjeksiyonundan sonra etkisi 30-60 dk da başlar 2-3 saatte doruk etkiye ulaşır ve 6-8 saat etkisi devam eder. Orta etkili insülinlerden en çok kullanılanı NPH (Neutral Protamin Hagedorn) insülinlerdir. Genellikle kısa etkili insülinlerle birlikte verilir. Uzun etkili insülinlerin (protamin zinc insülin, PZ1) çocuk diabetinde kullanımı daha azdır ve kısa, orta ve uzun etkili insülinler dışında değişik oranlarda hazırlanmış kısa ve orta etkili insülin

karışımları vardır, ancak karışım insülinlerde, çocuklarda insülin değişimlerinde istenen esneklik sağlanamadığından pek tercih edilmezler (71-73). Yapılan çalışmalar yoğun insülin tedavisinin balayı süresini uzattığını, mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini veya ilerlemesini önlediğini göstermiştir. Yoğun insülin tedavisinin bir diğer uygulama şekli insülin pompalarıdır. İnsülin pompaları ile 24 saat boyunca bazal insülin dozu sağlanır ve öğünlerde bolus insülin verilir. Çoğul doz insülin tedavisiyle karşılaştırıldığında pompa tedavisiyle daha esnek bir yaşam sağlandığı HbA1C değerlerinin düştüğü ve hipoglisemi sıklığında azalma olduğu belirtilmektedir (74-76).

2.1.6. Büyüme ve Gelişme Sorunları

Diabetli çocuklarda büyüme geriliğinin nedeni olarak genetik, beslenme ve psikolojik faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte, birçok araştırmacı büyümenin metabolik kontrolün derecesiyle ilgili olduğuna değinmektedir (77, 78). Diğer yandan bir kısım araştırmacı büyüme geriliğinin diabet kontrolünden daha fazla diabet süresiyle ilgili olduğunu vurgulamaktadır. Diabetli çocuklarda büyüme geriliğinin özellikle puberteden önce hastalığın süresiyle ilgili olduğu ve pubertedeki zirve büyüme hızlanmasında gecikme ve azalmaya bağlı olduğu belirtilmektedir (79, 80). Diabetik çocuklarda büyüme geriliğinin patogeneziyle ilgili olarak çölyak hastalığı ve hipotiroidi üzerinde durulmuştur. Ayrıca bir çok çalışmada diabette büyüme hormonu ve insüline benzer büyüme faktörü (IGF-1) eksenindeki bozukluğa değinilmiş ve spontan GH salgılanmasının arttığı ve serum IGF-1 düzeylerinin baskılı olduğu gösterilmiştir (81). Ayrıca büyüme hormonu bağlayıcı proteinlerde (GHBP) dolayısıyla GH reseptörlerinde azalmanın bazı diabetli çocuklarda yüksek GH düzeylerine rağmen büyüme hızının yetersizliğini açıklayabileceği belirtilmektedir (82). Kötü metabolik kontrollü diabetiklerde IGF-bağlayıcı protein 1 (IGFBP-1) düzeylerinin yüksek, IGF-1 düzeylerinin düşük olduğunu gösteren araştırmalar IGFBP-1 artışıyla ortaya çıkan GH/ IGF-1 biyoaktivitesindeki bozulmanın uzun süreli kötü kontrolde büyüme bozukluğunun nedeni olabileceğine değinmektedirler (83). Günümüzde iyi metabolik kontrol ile birçok diabetli çocuk hedef boylarına uygun bir büyüme göstermektedirler. Ayrıca pubertede gecikmeye daha az oranda rastlanmaktadır (84, 85).

2.1.7. Diabetik Nefropati

Diabetik nefropati (DN) ve son dönem böbrek yetersizliği tip 1 diabetli genç erişkinlerde önde gelen ölüm nedenidir. Diabette renal tutulumun en erken belirtisi glomerül filtrasyon hızı (GFH) ve böbrek büyüklüğünde artıştır. Diabetli çocukların çoğunda tanıdan on yıl sonra GFH ve renal plazma akımında artış olmaktadır. Renal hiperfiltrasyon sonucu albumin atılımında artış (mikroalbuminüri) görülür. Diabetik hastaların %30'unda nefropati gelişmektedir. Puberte yaşlarında mikroalbuminüri oranı %10-20 civarında bazı serilerde ise daha düşük oranda bildirilmektedir (86-88).

Böbrek hasarına yol açan başlıca risk faktörleri genetik, hipertansiyon, beslenme ve lipid düzeyleri, kötü glisemik kontrol ve sigaradır (89). Tanıda idrarda albumin tayini iyi bir göstergedir ve diabetli hastalar yılda en az bir kez mikroalbuminüri açısından taranmalıdır. Albumin atılım hızının gece boyu toplanan idrarda 20-200 µg/dakika, 24 saatlik idrarda 30-300 mg veya erken sabah idrarında 30-300 mg/L olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Diğer bir şekilde albumin/kreatinin oranı spot idrarda 2.5-25 mg/mmol (Avrupa) veya 30-300 mg/g (Kuzey Amerika) ise mikroalbuminüri olarak kabul edilir (73). İzlemede mikroalbuminüri mevcutsa retinopati, nöropati ve lipid anormallikleri araştırılmalıdır. Önlem için aşırı protein alımı (maksimum önerilen miktar 1.0-1.2 g/kg/gün) azaltılmalıdır. İnatçı ve ilerleyici mikroalbuminüride ACE inhibitörleri yararlıdır.

2.2. DİABETİK RETİNOPATİ

2.2.1. Diabetik Retinopati Epidemiyolojisi

İnsülin 1922 yılında Frederick Grant Banting ile Charles Herbert Best tarafından bulunmuş ve ilk kez 1925'te Best tarafından kullanılmıştır. İnsüline ek olarak diğer antidiabetik ilaçların keşfi diabet hastalarının yaşam sürelerinde önemli bir uzamaya neden olmuştur. Bu uzama sonucu diğer komplikasyonlarla birlikte diabetin major komplikasyonlarından olan retinopatinin görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıkmıştır. Günümüzde gelişmiş batı ülkelerinde 40-65 yaş grubunda diabetik retinopati (DR) bir numaralı körlük nedenidir ve tüm yaş gruplarını birlikte değerlendirdiğimizde ise en önde gelen körlük nedenleri arasında karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde yaşam süresinin 67 yıl olarak kabul edilmesi durumunda DR görülme sıklığının senil makula dejenerasyonundan (SMD) yüksek olduğu tahmin edilebilir. DR görülme sıklığı öncelikle diabetin insüline bağımlı olup olmadığına göre farklılık göstermektedir. Tip 1 diabetlilerde diabetin başlama yaşının puberte öncesi, 30 yaş altı ve üstü oluşuna, tip 2 DM'lilerde ise 70 yaş altı ve üstü oluşuna göre farklılık gösterirler. Tüm dünyada diabet prevalansı, resmi olarak %1.5-2.5 oranıyla ifade edilmektedir. Wisconsin grubuna göre 30 yaş altı başlangıçlı tip 1 DM'lilerde daha önceden retinopatisi olmayanlarda DR gelişimi 4 yılda %59, 10 yılda %73.7, 20 yılda % 97 şeklinde belirlenmiştir. Başlangıçta nonproliferatif diabetik retinopatisi (NPDR) bulunanlarda 4 yıllık takipte olguların %55.1'i önemli değişim göstermemiş, %41.2'si ilerlemiş, %10.5'i proliferatif evreye geçmiştir. Diabet başlangıcınının 10-12 yaşında saptandığı olgularda en büyük ilerleme 15-19 yaşları arasında görülmüştür. 13 yaşın altında proliferatif diabetik retinopati (PDR) tespit edilmemiştir. Framingham grubu sonuçları diabeti alt gruplara ayırmadan vermiş ve rakamlar Wisconsin grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Herhangi bir seviyede retinopati 5 yıldan az diabetlilerde %5, 5-9 yılda %30, 10-14 yılda %45, 15 yılda %62 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak, retinopati puberteden önce de oluşabilir; ancak, 12-13 yaştan önce PDR tespit edilmemiştir. Puberteden önce başlayan diabette puberte çağında retinopati gelişim hızı artar. En hızlı retinopati gelişimi bu grupta görülür. Otuz yaş üstü tip 1 DM'lilerde retinopati gelişim hızı daha düşüktür. Tip 2 DM'lilerde tanı sırasında retinopati ihtimali tip 1 DM'lilere

göre daha yüksektir; ancak, zaman içinde retinopati gelişme oranı daha düşüktür. Yetmiş yaş üstü diabetiklerde ise retinopati ihtimali oldukça düşüktür.

2.2.2. Diabetik Retinopatinin Patogenezi

DR; hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden nöropati olarak tanımlanabilir. DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan biyokimyasal mekanizmalar aşağıda yer almaktadır.

A- Nonenzimatik glikolizasyon

B- Oksidatif stres

C- Sorbitol yolu

A- Nonenzimatik Glikolizasyon (NEG)

Uzun süreli hiperglisemide glukoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve en iyi örneği glikolize hemoglobin olan bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikolizasyon ürünleri denilen AGE ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri birikim meydana getirirler. Böylece bazal membranda albümin ve IgG birikimine ortam yaratırlar. Üç tip NEG reaksiyonu vardır:

Tip 1 NEG reaksiyonu:

- A. Plazma proteinleri (CDL, Alb, Hb) glikolize olur.
- B. Glikolize CDL kollajen kompleksi gelişir.
- C. Proteoglikanlar glikolize olur.
- D. AGE ürünleri artar, bu da bazal membran kalınlaşmalarına yol açar.
- E. Vasküler hücrelerde sinyal iletimi bozulur.

Tip 2 NEG reaksiyonu:

- A. AGE ürünleri makrofajlara bağlanır.
- B. INF, K-1 ve diğer sitokinler salınır.
- C. Vasküler permeabilite bozulur.
- D. Endotelde koagülasyon artar.

E. Bazal membranda albümin ve IgG birikir.

Tip 3 NEG reaksiyonu:

A. DNA onarımı azalır.

B. Mutasyon sıklığı artar.

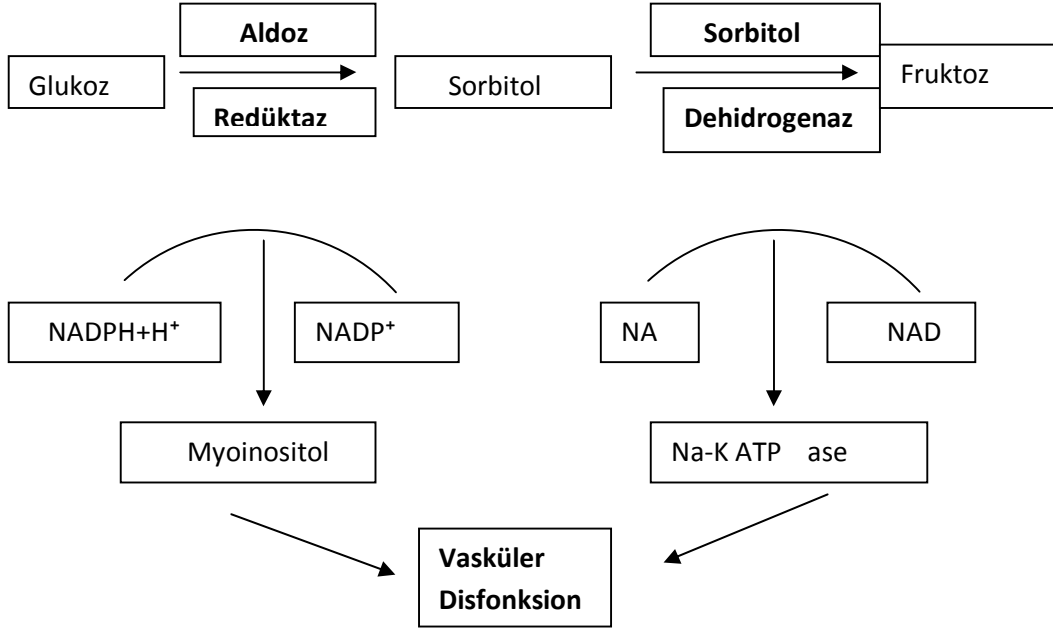
C. Gen ekspresyonu değişikliğe uğrar.

B- Oksidatif Stres

DR etyopatogenezinde ileri sürülen ikinci teori oksidatif stres teorisi. Oksidatif stres sonucu beliren serbest radikaller proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler. Bu da farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonları artmış serbest radikal hassasiyetiyle birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunun sonucunda kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış da mikrotromboz gelişimlerine yol açar. Serbest radikallerin hücrelerdeki zararlı etkileri; plazma lipoproteinleri, hücre membranı lipoproteinleri ve kollajen, laminin gibi proteinlerin oksidasyona uğramasıdır. Serbest radikal düzeyinde artma antioksidanların kan ve doku düzeyinde ise düşme meydana gelir.

C- Sorbitol Yolu

Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi yardımıyla sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz enzimi yardımı ile fruktoza dönüşür ve enerji kaynağı olarak kullanılır. İşlemin birinci kısmında glukoz sorbitole dönüşürken NADPH tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir. Ek olarak 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 bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngü aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır.

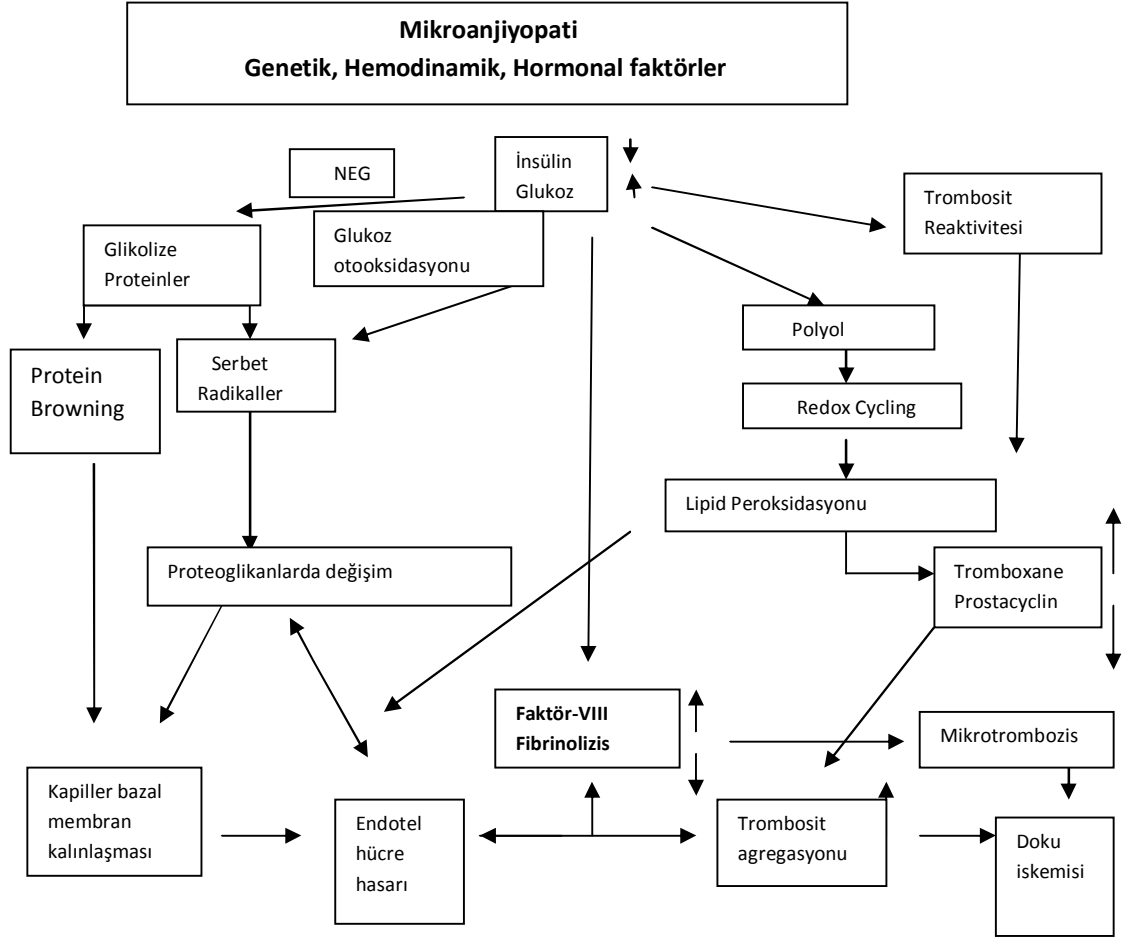


Şekil 2 : Sorbitol yolu

Aşağıda Şekil 3'te görüldüğü gibi nonenzimatik glikolizasyon sonucunda glikoze (yeni terimle glycate) proteinler ortaya çıkar. Glikolizasyon bir yandan parçalanmaya dayanıklı proteinlere öte yandan da glikoz otooksidasyonu ile birlikte serbest radikallerin oluşmasına yol açar. Serbest radikaller ise parçalanmaya dayanıklı protein oluşumunu artırırken aynı zamanda da vasküler duvarları oluşturan proteoglikanların yapısında değişime neden olur. Kapiller bazal membranda majör elemanlar heparin, sülfat, laminin ve fibronektindir. DM'de bu yapılar bozulur ve majör proteoglikanların yerini disakkarit molekülleri alır. Ayrıca doğal yapı maddesi olan tip 4 - kollajen yerini tip 2 ve tip 5 kollajene bırakır. 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.

Polyol yolu ve redoks siklusu ise bir yandan sorbitol birikimiyle endotel harabiyeti ve hipoksiye hizmet eder. Öte yandan da trombosit reaktivitesinde artış ile birlikte hareket ederek tromboksan (TXA2) düzeyinde artışa prostasiklin (PGI2) düzeyinde ise düşüşe neden olur. Tromboksan güçlü bir vazopressör prostosiklin ise güçlü bir vazodilatatördür. Bu maddelerin düzeylerindeki değişim vasküler yapılarda spazma ve trombosit agregasyonunda artışa neden olur. Faktör-VIII düzeyindeki artış endotel hücre harabiyetini artırırken hücre harabiyetide karşılıklı olarak Faktör-VIII

düzenini yükseltir. Yükselen Faktör-VIII düzeyi vazopresyonla birlikte trombosit agregasyonunu artırır. Sonuçta daralmış vasküler yapılarda mikrotromboz gelişir ve iskemik retina alanları ortaya çıkar.



Şekil 3. Biyokimyasal mekanizmaların mikroanjyopati gelişimindeki rolü

2.2.3. Diabetik Retinopati Sonucu Ortaya Çıkan Hücre Değişimleri:

A. Nonproliferatif Evre

a. Perisit hücresi değişimleri ve sonuçları: İlk değişimlerden biri retina kapiller perisit dejenerasyonudur ve elektron mikroskopisinde hücre nekrozu izlenir. Diğer dokularda da vasküler perisit kaybı söz konusu olmakla birlikte hiçbir yerde retinadaki kadar belirgin değildir (optik sinir dahil). Bu kayıpta hiperglisemi önemlidir. Ancak lokal faktörlerin etkili olması da mümkündür, çünkü DM olmayan hastalarda da lokalize perisit kaybı ortaya çıkabilir. Perisit hücreleri retina dışında SSS, glomerüller ve aort kavsinde de bulunur ancak hiçbir yerde retinadaki kadar sık

değildir. Retina damar sisteminde perisit/endotel oranı 1/1 dir. En yakın orana sahip olan SSS'de bile bu rakam 1/10 dur. Perisit hücrelerinin kronik hiperglisemiye karşı hassasiyetleri, retinopatinin diğer diabet komplikasyonlarından daha sık görülmesini izah edebilir.

b. Bazal membran kalınlaşması: Bazal membran kalınlaşması diğer organlardaki bazal membran kalınlaşmaları gibi olup perivasküler retikülün sentezinin artması ile ilgilidir. Ayrıca bazal membran kalınlaşması laminin artışına da bağlı olabilir. Kalınlık arttıkça proteoglikan içeriği azalır bu da elektriksel bariyerin düşmesine ve sonuçta geçirgenlik artışına neden olur.

c. Arteriyoler hiyalinozis: Arteriyol duvarında hiyalen kalınlaşması, yaşlanma ve hipertansiyon bulgusudur ve diabette de görülür. Düz kas lifleri fibröz doku ile yer değiştirir ve muhtemelen hiyalinozis endotel hücre permeabilitesinin artışı ile ilgilidir.

d. Venüler dilatasyon ve tortüozite değişimleri: Bu durum normogliseminin bozulmasına verilen fonksiyonel bir değişim reaksiyonudur.

e. Retina komplikasyonları: Sert eksudalar plazma sızıntısı ile ilgilidir. Başlangıçta dış plexiform tabakaya sıvı sızar ve birikinti oluşur. Lipoproteinlerin fotoreseptörler tabakasına doğru yayılmaları prognozu kötü etkiler.

f. Maküla değişimleri: Makülada gelişerek görmeyi tehdit eden değişimin doku ödemiyle ilişkili olduğu düşünülür. Histolojik muayeneler kistoid aralıkların özellikle dış plexiform (Henle tabakası) tabakada yer aldığını göstermiştir. Perifoveal kapillerlerden kaynaklanan sızıntı ancak katkıda bulunan bir mekanizmadır ve çalışmalar esas primer değişimin intraselüler olduğunu ortaya koymuştur. Müller hücreleri özellikle sıvı depolar ve sıvı ancak geç dönemde extraselüler komponente yayılır.

B. Preproliferatif Evre

a. Vasküler değişimler: Kapiller tıkanma; kapiller kayıplı alanlar NPDR bulgusudur. Besleyici arteriyollerin oklüzyonu en çok taraftar bulan açıklama tarzıdır.

b. Retina komplikasyonları: Yumuşak eksudalar: küçük kapiller kayıpları önemli değildir ama büyüdükçe yumuşak eksuda formasyonuna yol açar. Atılmış pamuk görünümlü eksudalar akut iskemiye bir cevap olarak prekapiller arteriyollerde oklüzyon oluşturmak suretiyle meydana gelebilirler. Histolojik olarak sinir lifleri tabakasında kistoid cisimcikler, akson uçlarında büllöz şişmeyle uyumlu kistler meydana gelir. Aksoplazmik akımın bozulması da bu oluşuma katkıda bulunur.

c. İntra Retinal Mikrovasküler Anomaliler (IRMA): Bir hipoksi belirtisidir. Dilate, kıvrımı artmış, kapiller luplu oluşumlar kapiller tıkanma ile ilişkilidir. IRMA'lar mevcut kapillerlerin şekil değişimleri sonucu ortaya çıkabilecekleri gibi bazen de tamamen yeni vasküler yapılarıdır. En azından başlangıçta sadece değişime uğramış vasküler yapılarıdır ve FFA'da sızıntıları çok azdır ancak zamanla değişime uğrayabilirler.

C. Proliferatif Evre İle İlişkili Değişimler

a. Vasküler değişimler: Neovaskülarizasyonlar PDR'den sorumludur. Kapiller yatağın venöz yakasından kaynaklanır, iç limitan membranı delerek preretinal aralığa yayılır. Genellikle alttaki retinada yaygın şekilde perfüzyonun bozulması, geniş hipoksik alanların oluşumu ve anjiyojenik stimulus ile ilişkili olarak gelişir.

b. Hemorajiler: Vitreus içine yayılan neovaskülarizasyonlardan (NV) kaynaklanabilir.

c. Retina dekolmanı: NV'lerin traksiyonu sonucu oluşabilir. Bu fibrozisin nedeni çoğunlukla fibroblastlardır; daha sonra gliyal hücreler, müller hücreleri, hatta RPE'den türeyen hücreler bile fibrozise katkıda bulunabilir. 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 meydana gelir, diğer yandan endotel üstündeki baskılayıcı etkinin ortadan kalkması endotel hücrelerinin anormal proliferasyonlarına yol açar. Sonuçta kese ve lup şeklinde 2 tip mikroanevrizma ortaya çıkar. Endotel hücrelerinin anormal profilerasyonları ise mikroanevrizma, IRMA gibi NV'lerin gelişimine de katkıda bulunurlar. Perisit kaybı aynı zamanda bazal membran yapısını da etkiler. Endotel üstündeki kontrolün zayıflaması endotel

hücrelerinin anormal proliferasyonuna neden olduğu için geçirgenliğinin bozulması anormal sızıntılara sonuçta retinada ödem ve sert eksudalar ile sızıntı tarzındaki hemorajilere neden olur. İskelet fonksiyonu bozulmaları ise venöz dilatasyon ve kıvrım artışlarıyla sonuçlanır. Gerek perisit kaybının yol açtığı mekanizmalar gerekse iskemik alanlardan salgılanan maddelerin etkisiyle ortaya çıkan anjiyogenezis IRMA tomurcuk tarzındaki mikroanevrizmalar, venöz luplar ve NV'lere neden olur. Retinadaki küçük çaplı iskemik alanların varlığında, bu alanların merkeze yakın kısımlarında retinal NV'ler gelişirken, midperiferde geniş iskemik alanların varlığında optik diskte, periferik geniş iskemik alanların varlığında ise iriste (rubeozis iridis) NV'lerin geliştiği düşünülür (90-107).

2.2.4. Diabetik Retinopatide Güncel Tıbbi Tedavi Yaklaşımları

DR'nin tedavi yönteminde öncelikle kan şekerinin düzenlenmesi ve risk faktörlerinin kontrol altına alınması gereklidir. Diabette hiperglisemiyle reaktif oksijen radikalleri ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin artmasıyla protein kinaz-C ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aktif olmaktadır. Bu da glikozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüşümünü artırmaktadır. Farmakolojik tedavide amaç bu biyokimyasal ve moleküler basamakların durdurulmasıdır.

Tıbbi Tedavi:

Antioksidanlar: Hiperglisemi ile mikrovasküler hasara neden olan serbest oksijen radikalleri oluşur. Yapılan çalışmalarda antioksidanların bu radikallerin oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bursell ve ark. yaptıkları randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 10 yıldan az süreli tip 1 diabeti olan hastalarda 4 ay yüksek doz E vitamini kullanımı ile retinal kan akımı ve renal fonksiyonlarda anlamlı düzelme saptamışlardır (108). Başka bir çalışmada ise streptozotosin ile indüklenmiş diabeti olan hayvan modellerine 4 ay süreyle %2 taurin, %5 taurin 200 IU vitamin E+8 mg selenyum/kg, 500IU vitamin E +8 mg selenyum/kg diyeti verilerek takip edilmiştir. Zayıf glisemik kontrolüne karşın taurinin lipid hidroperoksitlerini azaltmada daha etkin ve %5 taurinin daha uzun süre etkili olduğu tespit edilmiştir (109).

Aldoz Redüktaz İnhibitörleri: Hiperglisemiyle aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve hücre içi sorbitol konsantrasyonu artar ve sorbitolun osmotik etkisiyle hücre hasarı oluşur. Sorbinil, aldoz redüktaz enzimi inhibitörüdür. Sorbinil kullanan olgularda

mikroanevrizma gelişiminin anlamlı olarak daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir (110).

İleri Glikolizasyon Son Ürün İnhibitörleri: Hiperglisemiyle glukoz, protein yan zincirlerine bağlanarak fonksiyonu az veya olmayan ürünlerin oluşmasına neden olur, bunlar ileri glikolizasyon son ürünleridir. Aminoguanidin bu ürünlerin oluşmasını engellemektedir. Deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu engellediği gösterilmiştir (111, 112). İnsanlarda yapılan çalışmalarda retinopati ilerleyişini yavaşlattığı ancak anemiye neden olduğu saptanmıştır (113).

Protein Kinaz-C İnhibitörleri: Protein kinaz-C (PKC), kompleks enzim grubudur ve birçok izoformu mevcuttur. Diabetik retinopati patogenezinin beta izoformu sorumludur. Oluşan doku hipoksisi nedeniyle PKC aktivasyonu VEGF artışı meydana gelir. Histolojik olarak bazal membranda kalınlaşma ve damar geçirgenliğinde artış oluşur. Ruboksitaurin (RBX); PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajandır ve son yıllarda yapılan çalışmalar ile etkinliği konusunda araştırmalar devam etmektedir. Diabete bağlı retinal kan akımı bozukluklarında düzelme saptanmıştır (114). Faz 3 klinik çalışmaları tanımlanan RBX FDA onayıyla diabetik retinopati tedavisinde kullanılması amaçlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada günlük 32 mg RBX ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geçikmiş hafif görme kaybı tespit edilmiştir (115).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler; araşidonik asit yolu blokajı ile prostaglandinlerin azalmasını ve dolayısıyla damar geçirgenlik faktörünün azalmasını sağlayarak kan-retina bariyerini stabilize etmektedir. Bu amaçla kullanılan Triamsinolon Asetonid (TA) enjeksiyonları subtenon 20-40 mg ve intravitreal 4-25 mg dozlarında uygulanmaktadır. Entezari ve ark.' larının yaptıkları klinik çalışmada dirençli diabetik makula ödemi olan 64 göz 2 gruba ayrılmış ve tedavi grubuna (32 göz) 40 mg arka subtenon TA, plasebo grubuna (32 göz) subkonjonktival plasebo enjeksiyonu yapılmıştır. İki ay sonra enjeksiyonlar tekrarlanmış ve sonuçta merkezi makula kalınlığı ve görme keskinliği açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (116). Arka subtenon enjeksiyonun diabetik makula ödeminde lazer tedavisine yardımcı olarak uygulanabileceği belirtilmiştir, bu sayede görme keskinliği ve kontrast sensitivitede anlamlı artış saptanmıştır (117).

Intravitreal İmplantlar: Günümüzde vitreusta daha uzun süre kortikosteroid konsantrasyonu sağlayacak implantlar üzerinde çalışılmaktadır. Kronik noninfeksiyöz arka segment üveitlerinde intravitreal flusinolon asetat implantları 3 yıla kadar etkili ve FDA onaylı olarak uygulanmaktadır (118, 119).

VEGF inhibitörleri: Vasküler endotelial büyüme faktörü; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo anjiyogenezisi sağlayan önemli bir faktördür. Dört ana izoformu mevcuttur: VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206. DR patogenezinde predominant form VEGF 165'dir. Yapılan çalışmalarda deneysel diabette ve diabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hümör aközde VEGF 165 yüksek olarak saptanmıştır. Antianjiyogenetik tedavide Bevacizumab (Avastin), Pegaptanib Sodyum (Macugen), Ranibizumab (Lucentis), Anekortav asetat (Retaane) kullanılmaktadır (120).

Diğer tedaviler: DM'nin komplikasyonu olarak oluşan diabetik makulopati, makulada ödem ve lipid eksudasyonu izlenmektedir. Yüksek serum lipidleri olanlarda makulopati riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (121). Bu bilgiler ışığında ETDRS'nin yaptığı bir çalışmada yüksek serum kolesterolü ile sert eksudalar oluşmakta, görme kaybı riskinde %50 artış meydana gelmektedir (122). DM'ye bağlı mikrovasküler hasar nedeniyle retinal bazal membrandan negatif proteoglikan kaybı (heparan sülfat) ve damar geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir. Proteoglikan bir molekül olan Danoproid sodyum 6 hafta süreyle uygulandığında maküler sert eksudalarda anlamlı azalma sağladığı görülmüştür (128). Kalsiyum dobesilat, diabetik retinopatide mikrovasküler geçirgenliği azaltmakta ve antioksidan özellikte olmasına karşın yapılan klinik çalışmalarda retinopatinin ilerlemesinde faydalı etkisi saptanmamıştır (123, 125). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada kalsiyum dobesilat tedavisi uygulanmış erken diabetik retinopatisi olan hastalarda glisemik kontrolden bağımsız olarak kan-retina bariyerinin korunmasında etkin olduğu tespit edilmiştir (126). Aspirin ile yapılan çalışmada 9 yıl süreyle 650 mg/g kullanımı sonrasında plasebo ile karşılaştırıldığında görme kaybını önlemede etkisiz olduğu ayrıca vitreus kanaması riskinde artışa neden olmadığı tespit edilmiştir (127). Son dönemlerde yapılan güncel çalışmalarda Lisinoprilin (anjiyotensin converting enzim inhibitörü) 2 yıl süreyle kullanımı diabetik retinopati ilerlemesini engellemede etkili olmuştur. Ancak antihipertansif tedavi ile aynı etkinin elde edilip edilmeyeceği ve bu grup

ilaçlara spesifik olup olmadığı konusunda şüpheler bulunmaktadır (128). Güncel olarak octreotid (somatostatin sentetik analogu) ile yapılan bir çalışmada yararlı etkisinin izlendiği ancak dozların toksik olduğu bildirilmiştir (129). Pegvisomant (büyüme hormonu reseptör blokörü) ile yapılan bir çalışmada IGF 1 düzeylerinde %50 azalma saptanmıştır ancak retinopatide etkisiz olduğu belirtilmiştir (130).

2.3. GLOKOM

Glokom, optik sinir başında (OSB) ganglion hücre aksonunun geri dönüşsüz hasarı retinadaki aksonal segmentin atrofisi ve ganglion hücre ölümüyle karakterize kronik, ilerleyici, multifaktöriyel, bir optik nöropatidir (131). DM Glokom göz içi basınç yüksekliği, optik disk değişiklikleri ve retina sinir lifi demeti dağılımına uyan görme alanı skotomlarıyla birlikte tanımlanmaktadır. Ayrıca histopatolojik çalışmalarda konvansiyonel akromatik görme alanı testinde saptanan fonksiyonel kayıptan çok daha önce ganglion hücrelerinde önemli derecede tahribat olduğu gösterilmiştir (132, 133). Glokomatöz hasar ilk olarak retina sinir lifi tabakasında (RSLT) başlamakta optik sinir ganglionlarının yaklaşık %20-40 kadarının hasarlanmasından sonra görme alanında kayıp ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ilgili erken ganglion hücre hasarını gösterecek alternatif ve daha duyarlı metodlar üzerine yoğunlaşmıştır. Nöroretinal rim alanı, vertikal çukurluk/disk oranı (C/D), optik disk çukurluğunun şeklindeki farklılık, disk üzerinde hemoraji, peripapiller atrofi, lokalize ve yaygın RSLT kaybı glokomda saptanan erken patolojik bulgular olduğundan optik sinir başı ve peripapiller sinir lifi tabakasının muayenesi hastanın teşhis ve tedavisinde önemli rol oynar (134,135). Son yıllarda yeni RSLT görüntüleme yöntemleri geliştirilmiş ve erken glokomatöz hasarın belirlenmesi amacıyla kullanıma sunulmuştur. Tarayıcı lazer polarimetrik görüntüleme; retinal ganglion hücre aksonlarının çift kırıcılık özelliklerinden yararlanılarak peripapiller retinal sinir lifi tabakası kalınlığını objektif ve kantitatif olarak ölçen noninvazif bir yöntemdir. Sinir lifi analizörü (NFA II, GDx version 1.0.08, Laser Diagnostik Technologies, San Diego, CA, USA) polarimetre ile entegre edilmiş, 780 nm dalga boylu polarize diyot kullanan konfokal, tarayıcı, bir lazer oftalmoskoptur. RSLT sayıları 1 ile 1.3 milyon arasında değişen retinadaki ganglion hücrelerinin aksonları, destek hücreleri olan astrositler, retinal damarlar ve müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulmaktadır (136, 137). Optik diskte aksonlar 1-4 mm² lik skleral açıklıktan

90° lik bir eğimle lamina kribroza bölgesindeki kollajen ve elastik liflerden meydana gelen yaklaşık 200-400 delikten geçerler. Bu aksonların disk kenarından optik çukurluğa kadar kapladıkları bölgeye nöroretinal rim, nöroretinal rimin iç kısmında yer alan ve lamina kribroza seviyesine kadar inen çukurluğa ise optik çukurluk denir. Nöroretinal rim üst ve alt kadranlarda temporal ve nazal kadranlara göre yaklaşık 2 kat daha geniştir. Optik diskin çapı ile optik çukurluk arasında doğru orantı vardır; geniş optik diskte geniş çukurluk bulunur (138). Normal C/D oranı 0.3 ve altında kabul edilmekle beraber normal populasyonun %10'unda 0.5; % 2'sinde 0.7 ve üzerinde C/D oranı saptanmaktadır. Nöroretinal rim dokusunun ve retinal sinir liflerinin erken lokalize kaybının özellikle alt ve üst kutuplarda yer alması nedeniyle çukurluk daha çok vertikal olarak genişlemektedir (139).

2.4. NFA

NFA (Laser Diagnostic Technologies) RSLT kalınlığını objektif ve kantitatif olarak geliştirilmiş polarimetre ile entegre edilmiş 780 nm dalga boylu polarize diod kullanılarak ölçülen bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskoptur. DM'lu hastalarda RSLT'da incelleme, defektler ya da her ikisinde ortaya çıkabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. İlave olarak diabetik olgularda RSLT'daki azalma vasküler retinopati gelişiminden önce ortaya çıkar(5). İnsanda göz dibinin yüksek çözünürlü, gerçek zaman hayallerini kaydetmektedir. RSLT'nin çift kırılma özelliği farklı refraktif indekste sıkı biçimde paketlenmiş silindirik yapılardan kaynaklanmaktadır. Sinir lifi tabakasının çift kırıcı özelliği (ön ve arka yüz) polarize ışıkta gecikmeye neden olmakta ve bu gecikme RSLT kalınlığını yansıtmaktadır. 1° lik retardasyon 7.4 mikrometre RSLT kalınlığına denk gelmektedir. NFA'da 6 bilgi alanı bulunmaktadır.

1-) Fundus görüntüsü: 65536 noktanın yansıma hayalini oluşturur. Fundus görüntüsünün net, iyi odaklanmış, damar ve retinal yüzey arasında iyi kontrast sağlanmış, doğru şiddette aydınlatılmış ve optik sinirin santral yerleşimli olması gerekmektedir.

2-) Kalınlık veya polarizasyon haritası: Parlak sarı, kırmızı renkler RSLT'nin kalın, koyu mavi renkler ise ince olduğu alanları gösterir. Normal gözlerde RSLT dağılıma uyan tarzda simetrik kum saati paterninde üst ve alt kadranlarda parlak sarı ve kırmızı, nazal ve temporal kadranlarda koyu mavi alanlar saptanır.

3-) Çift hörgüçlü grafik (TSNIT): Elips üzerindeki 200 noktaya göre, yaşa göre normal dağılımla hastanın kalınlık değerlerini vermektedir. Elips büyüklüğü 1.5 ile 2.3 disk çapı arasında ayarlanabilir. Standard olarak 1.75 disk büyüklüğünde elips kullanılmaktadır.

4-) TSNIT (Temporal, Süperior, Nasal, İinferior, Temporal) simetri analizi: Simetrinin daha iyi izlenebilmesi için sağ ve sol TSNIT şekillerinin üst üste yerleştirilmesidir.

5-) Normalden sapma: Üst ve alt kadrantlardaki en kalın değerlere sahip 1500 noktanın ortalama değeriyle nazal ve temporal kadrantlardaki 1500 noktanın ortalama değerinin yaşa göre normatif veri tabanı ile karşılaştırılmasıdır. Belirlenen sayı mikrometre cinsinden hastanın 4 kadrantındaki ölçümlerinin normalden farkıdır.

6-) Sınır lifi analizi: 14 parametreden oluşmaktadır. Bu parametreler normatif veri tabanı ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak değerlendirilir. Yeşil renkte olan parametreler normal sınırlarda kabul edilirken kavun içi renkte olanlar şüpheli, kırmızı olanlar ise patolojik olarak kabul edilmektedir. Bazı parametreler hastalığın erken döneminde daha duyarlı bazıları ise hastalığın progresyonunu göstermede daha duyarlıdır (140-145).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Temmuz-Aralık 2009 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniklerine başvuran 16 yaş altı tip 1 DM tanılı 30 hasta (9 kadın, 21 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu kan şekeri düzeylerine göre kontrollü(Açlık kan şekeri <126) tip 1 DM (16 hasta) ve kontrolsüz tip 1 DM (14 hasta) olarak 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak refraksiyon kusuru haricinde herhangi bir göz hastalığı ve Tip 1 DM tanısı olmayan 33 birey (19 kadın, 14 erkek) alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireyler bilgilendirildikten sonra yazılı onamları alındı.Çalışma prospektif olarak planlandı. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 10/06/2009 tarih ve 2009/128 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya şu özelliklere sahip hastalar alındı:

1. Klinik olarak tip 1 DM tanısı alanlar,
2. 16 yaşından küçük olanlar,
3. Cinsiyet farkı gözetilmeden randomize erkek ve kız çocuklar

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Şu hastalar çalışmaya dahil edilmedi:

1. $\pm 3D'$ den fazla sferik kırma kusuru olanlar,
2. $\pm 1.5D'$ den fazla astigmatik kırma kusuru olanlar,
3. Kontakt lens kullanan hastalar,
4. Tanı konmuş oküler yüzey hastalıkları, enfeksiyöz, travmatik , göz hastalığı olanlar
5. Herhangi bir topikal oftalmik damla kullanan hastalar
6. Otoimmün ve malign hastalığı olan hastalar,
7. Refraktif veya göz içi cerrahisi geçirmiş hastalar
8. Ölçümlerde uyum zorluğu çeken hastalar
9. 16 yaşından büyük olanlar

3.3. Oftalmolojik Muayene

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin polikliniğe ilk başvurularında refraksiyon kusurları, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (otorefraktometri ile), biyomikroskopta ön segment muayenesi, applanasyon tonometrisi ile göz içi basınç ölçümü ve fundoskopiden oluşan oftalmolojik muayeneleri yapılmıştır. Ayrıca tüm bireylere keratometri cihazı ile korneanın kırma gücü (K-ort) değerleri ve biyometri cihazı ile de aksiyel aks uzunlukları (kornea endoteli ile makula arası mesafe) ve lensin kırıcılık dioptrileri (lensin gücü) ölçülmüştür.

3.4. Otorefraktometri

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin refraksiyon kusurları otorefraktometri cihazı ile ölçüldü. Sekiz yaş altı hastaların ölçümlerinden önce sikloplejin testi yapıldı (%1'lik sikloplejin hidroklorür 10'ar dakika ara ile iki kez damlatıldıktan 30 dakika sonrasında otorefraktometri ile ölçüm). Hatasız ölçüm amacıyla tüm hastaların otorefraktometri ölçümleri 3 kez tekrarlanarak sferik ve astigmat değerlerinin ortalamaları alındı. Tüm bireylerin otorefraktometri ölçümleri ilk muayeneyi takiben 3. ayda tekrar edildi.

3.5. Diğer Ölçümler

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin biyomikroskop cihazı ile ön segment muayeneleri, applanasyon tonometrisi ile göz içi basınç ölçümleri, keratometri cihazı ile korneanın kırma gücü ölçümleri ve biyometri cihazı ile aksiyel aks uzunlukları (kornea endoteli ile makula arası mesafe) ve lensin kırıcılık dioptrileri ölçüldü.

3.6. Nerve Fiber Analizer (NFA)

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin NFA cihazı ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLT) ölçümleri yapılmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Kontrollü tip 1 DM, kontrolsüz Tip 1 DM ve kontrol gruplarının yaş ve diğer parametrelerinin karşılaştırılması "Kruskal Wallis test" ile, gruplardaki cinsiyet oranlarının karşılaştırılması Pearson Ki-kare testi ile, refraksiyon kusuru (sağ ve sol göz için sferik ve astigmat değerleri ayrı ayrı olmak üzere) üzerine etkisi olabilecek faktörlerle ilgili değerlendirme Dört Yönlü Varyans Analizi [3 (Hastalık durumu) x 2

(ölçüm) x 2 (göz taraf) x 2 (cinsiyet)] uygulandı. DM'si olan ile olmayan grupların yaş ve diğer parametreleri Mann-whitney U testi ile değerlendirildi. Ayrıca diabet süresi ile refraksiyon, K-ort, aks uzunluğu, lensin kırıcılık diyoptrileri ve NFA test sonuçlarının ilişkileri Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmaya alınan 16 kontrollü Tip 1 DM'li hastanın 10'u (%62.5) erkek, 6'sı (%37.5) kadın, yaş ortalaması 12.69±1.85 yıl, 14 kontrolsüz Tip 1 DM'li hastanın 11'i (%78.6) erkek, 3'ü (%21.4) kadın, yaş ortalaması 12.89±1.88 yıl idi. Kontrol grubundaki 33 bireyin 14'ü (%42.4) erkek, 19'u (%57.6) kadın, yaş ortalaması ise 13.12±2.19 yıl idi (Tablo 3). Kontrollü Tip 1 DM, kontrolsüz Tip 1 DM ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0.734, p=0.06).

Tablo 3. Kontrollü Tip 1 DM, kontrolsüz Tip 1 DM ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrollü Tip 1 DM (n=16)	Kontrolsüz Tip 1 DM (n=14)	Kontrol Grubu (n=33)	P=
Yaş (ort±SD)	12.69±1.85	12.89±1.88	13.12±2.19	0.734
Cinsiyet (E/K)	10/6	11/3	14/19	0.06

4.2. Otorefraktometri Değerleri (sferik ve astigmat ölçümleri)

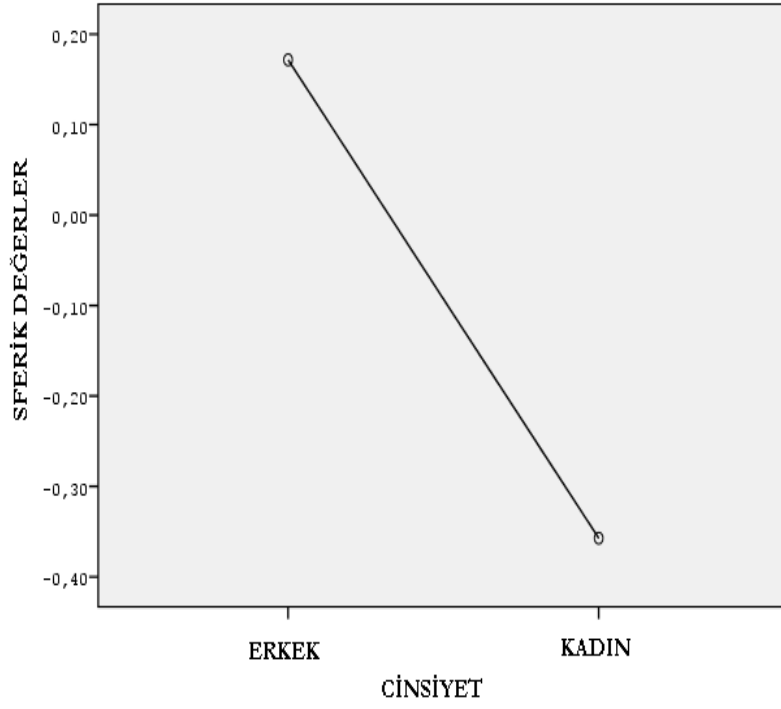
4.2.1. Sferik Ölçümler:

3 (Hastalık durumu) x 2 (ölçüm) x 2 (göz taraf) x 2 (cinsiyet)

Yapılan “Dört Yönlü Varyans Analizi” sonuçlarına göre, cinsiyet durumu (F(1)= 11917, p=0.001, $\eta^2=0.050$) ve hastalık durumunun (F(2)= 6224, p=0.002, $\eta^2=0.052$) model üzerine belli düzeylerde etkisi vardı. Diğer değişkenlerin model üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı saptandı.

Tablo 4. Cinsiyetin sferik değerler üzerine etkisi (p=0.001)

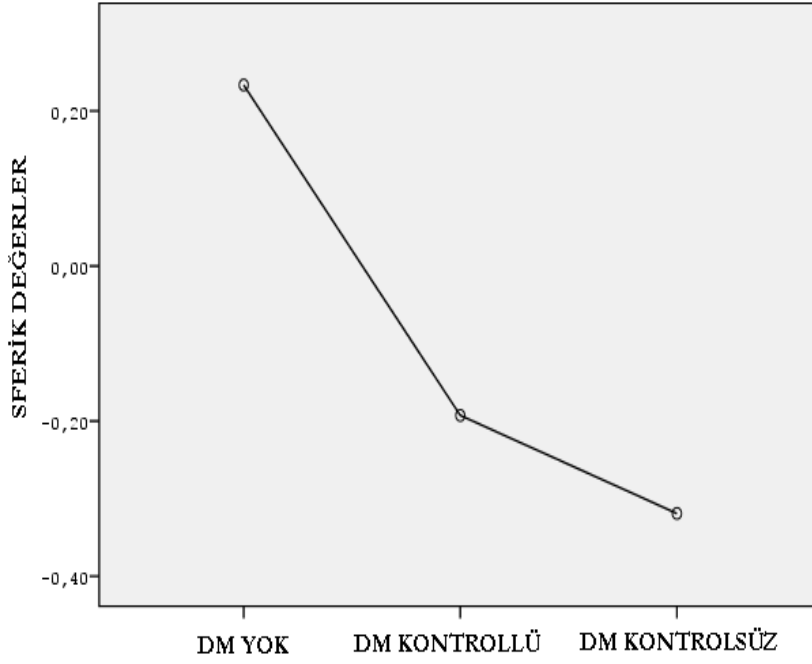
CİNSİYET	95% Güven aralığı			
	ORT	SH	Lower B.	Upper B.
ERKEK	.172	.087	.000	.343
KADIN	-.357	.126	-.606	-.109



Şekil 4. Cinsiyetin sferik değerler üzerine etkisi

HASTALIK DURUMU	95% Güven aralığı			
	ORT	SH	Lower B.	Upper B.
DM YOK	.233	.090	.057	.410
DM KONTROLLÜ	-.193	.131	-.452	.066
DM KONTROLSÜZ	-.319	.166	-.646	.008

Tablo 5. Hastalık durumunun sferik değerler üzerine etkisi (p=0.002).



Şekil 5. Hastalık durumunun sferik değerler üzerine etkisi

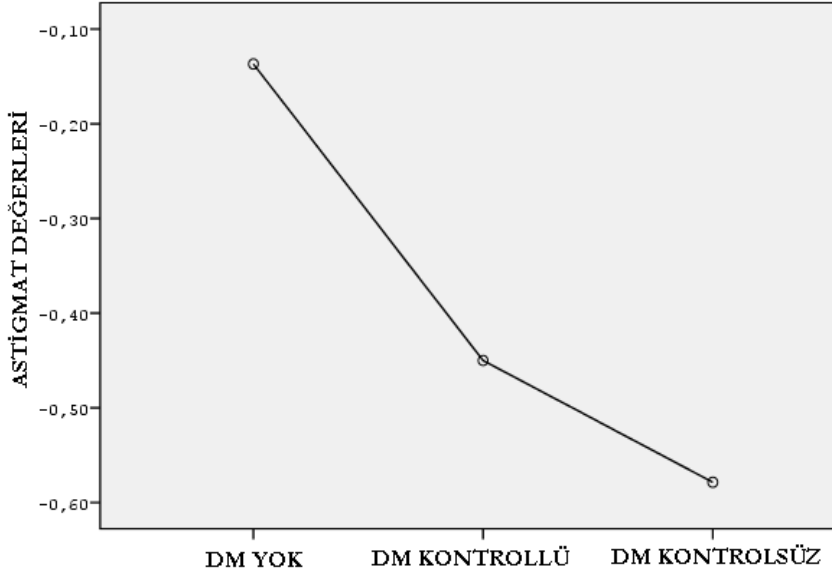
4.2.2. Astigmat Ölçümleri:

3 (Hastalık durumu) x 2 (ölçüm) x 2 (göz taraf) x 2 (cinsiyet)

Yapılan “Dört Yönlü Varyans Analizi” sonuçlarına göre, hastalık durumunun (F(2)=5430, p=0.005, $\eta^2=0.052$) model üzerine belli düzeylerde etkisi olduğu belirlendi. Diğer değişkenlerin model üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı saptandı.

Tablo 6. Hastalık durumunun astigmat değerler üzerine etkisi (p=0.005)

HASTALIK DURUMU	95% Confidence Interval			
	ORT	SH	Lower B.	Upper B.
DM YOK	-.137	.074	-.283	.009
DM (KONTROLLÜ)	-.450	.109	-.664	-.236
DM (KONTROLSÜZ)	-.579	.137	-.849	-.308

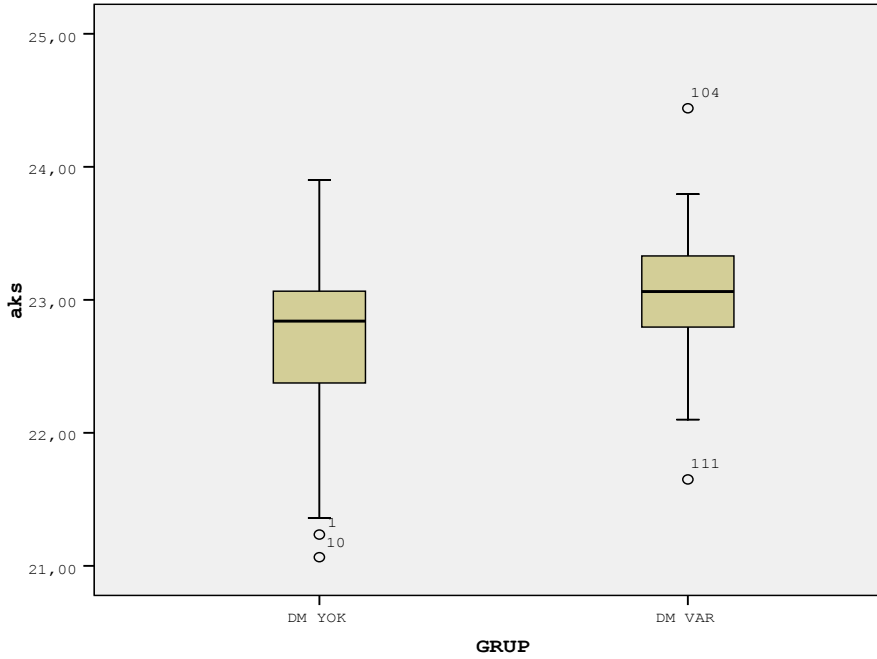


Şekil 6. Hastalık durumunun astigmat değerler üzerine etkisi

4.2.3. Diğer Parametreler:

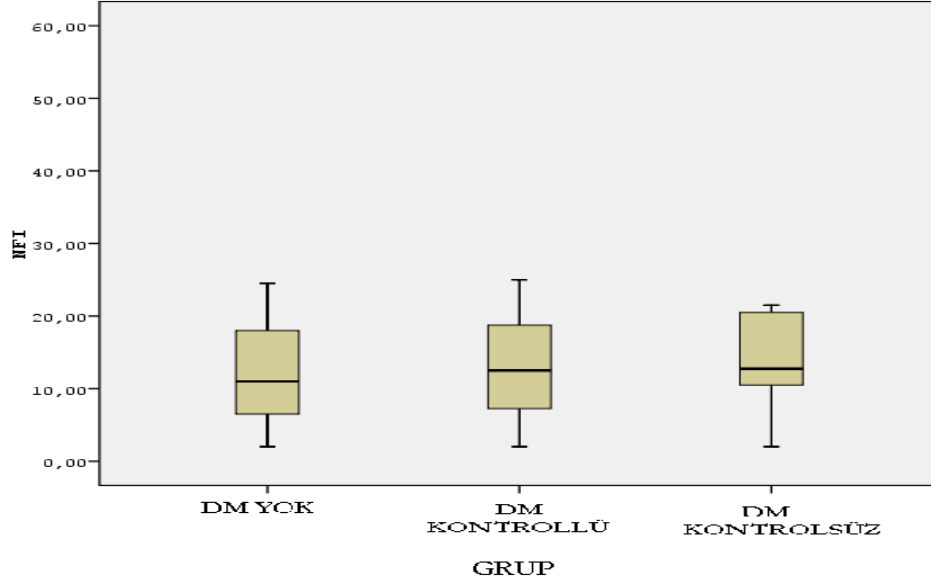
Diğer parametreler iki grup arasında karşılaştırıldı (DM yok ve var olarak). Beklenildiği gibi iki grup arasında kan şekeri düzeyi ve DM açısından anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.001$ vs $p < 0.001$).

Aks uzunluğu DM olan grupta kontrol grubuna göre daha uzun ölçüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.027$).



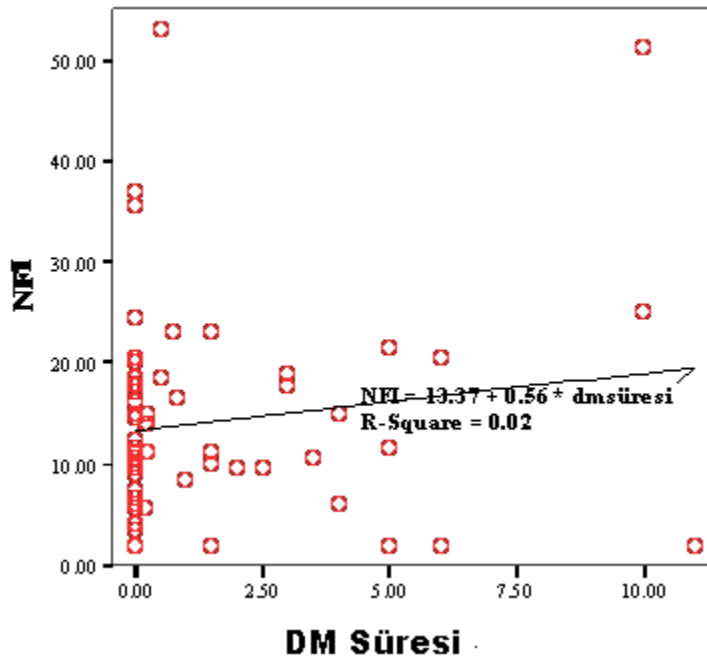
Şekil 7. Hastalık durumunun aks uzunluğuna etkisi

DM'si olan grup (kontrollü ve kontrolsüz gruplar) ile DM'si olmayan grup arasında NFA değerleri ve NFA'nın önemli bir göstergesi olan NFI açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.558).



Şekil 8. Hastalık durumunun NFI üzerine etkisi

DM'li hastalarda diabet süresi ile NFI arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.659).



Şekil 9. Hastalık süresinin NFI üzerine etkisi

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada DM tanısı almış, kan glukoz düzeyleri kontrol altında olan ve olmayan, 16 yaş altı 2 hasta grubunun-kontrollü DM ve kontrolsüz DM, refraksiyon kusurları açısından sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadıklarını ve refraksiyon kusuru ile ilişkili parametreleri saptamayı amaçladık. Sonuçlarımız kan şekeri düzeyi kontrolsüz olan DM'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre sferik değerlerde ve astigmat değerlerinde miyopiye daha belirgin bir kayma olduğunu gösterdi.

DM'si olan hastalardaki miyopi prevalansının DM'si olmayanlardan daha yüksek olduğunu (146-148) ve farklı olmadığını (149) bildiren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda, DM hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda ölçülen aks uzunluklarının daha yüksek olduğu bulundu. Hasta grubunun sferik değerleri de kontrol grubundan daha düşük-miyopi- yönünde bulundu.

DM'de refraksiyon kusuru üzerine yapılmış çalışmalar, hem kan şekerindeki ani değişikliklerin, hem de hastalığın kronik gidişinin refraksiyon kusurlarının ortaya çıkmasına zemin hazırladığını ileri sürmektedirler (6). DM'de gözlenen hiperglisemi ile birlikte sorbitol yolunun aktive olduğu, fruktoz ve sorbitolün lenste biriktiği, tüm bunlara bağlı olarak lenste şişme olduğu bildirilmiş ve şişmeye bağlı olarak lens kavisliğinin yükselmesi sonucu miyopik değişimin ortaya çıktığı bildirilmektedir (11). DM olan hastaların lens kalınlığı daha dik lens kavisliğine neden olmaktadır. Yani lens kalınlığı lensin kavislik yarıçapı ile negatif, lens gücü ile pozitif ilişki içindedir. Lensin gücü DM olanlarda azalır ve bu parametre lensin retraktif indeksi ile pozitif ilişki içindedir. Bu bağlamda bu parametrelerden herhangi biri refraksiyon kusurlarını açıklamaya yardımcı olabilir. Ancak aks uzunluğunun artışı refraksiyon kusurunun miyopiye kaymasına neden olan en önemli belirleyici faktör olarak görülmektedir (150). Danimarka ikiz kayıtlarına dayanarak yapılan büyük ölçekli bir çalışmada dizigotik eşcinsiyetli ikizlerden diabeti olanların diabeti olmayan ikiz eşlerine göre daha miyopik oldukları gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada bizim bulgularımızla çelişen bir şekilde dizigotik eşcinsiyetli ikizlerden diabeti olanların aks uzunluklarının diabeti olmayan ikiz eşlerinden farklı olmadığı saptanmıştır. Monozigotlarda ise hiperopiye kayma ve aksta kısalma belirlenmiştir. Daha önce söz edildiği gibi miyopiye kayma, hem lens ile ilgili hem de aks uzunluğu ile ilişkilendirilmektedir (7). Biz bu çalışmada hasta grubunun lens gücünün kontrol

grubundan daha düşük, aks uzunluğunun ise daha yüksek olduğunu saptadık. Bu bağlamda hasta grubumuzun sferik değerlerinin daha düşük olması (miyopiye eğilim), hem lens gücünün azalması hem de göz aksının daha uzun olmasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. DM’de başlangıçta ortaya çıkan refraksiyon kusurunun miyopi olduğu ve insülin tedavisi ile normal refraktif düzeye döndüğü bildirilmiştir. Bunun yanında DM ile hipermetropi arasında ilişki olduğu da bildirilmiştir (151). Ancak, hipermetropik değişiklik saptandığında, önceki miyopik değişikliklerin gözden kaçırıldığı da ileri sürülen görüşler arasındadır (10).

Fledellius ve ark (1983, 1986), diabetiklerde miyopi prevalansının artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu prevalans artışı, metabolik kontrolün iyi olduğu durumlarda bile diabetik olmayanlardan yüksek bulunmuştur. Ancak, metabolik kontrolün iyi ya da kötü olduğunu belirlemek her zaman kolay değildir (146, 147). Bizim çalışmamızda da kontrolsüz diabeti olan hastaların sferik ve astigmat değerlerinde miyopiye kayma gösterilmesine karşın bu değerlerin kan şekeri değerleri ile ilişkisi olmadığı gözlenmiştir. Bu durum miyopiye kaymanın, akut kan şekeri değişiklikleri yanında hastalığın metabolik kontrolünün uzun süredir iyi yapılamadığının göstergesi olabilir. Örneğin, kan şekerinin en azından 3 aylık ölçümlerinin seyrini gösteren HbA1c gibi bir parametrenin ölçümü ile DM’nin metabolik kontrolünün uzun vadeli bir değerlendirmesi yapılabilir. Böylece refraksiyon kusurlarına neden olan akut ve kronik süreçlere dair ipuçları elde edilebilir.

Sinir lifi analizi sonuçlarının hem göz tansiyonundan hem de DM’nin süresinden etkilendiği bilinmektedir. Ancak DM’de sinir lifi ile ilgili bulgular diabetik retinopatiden önce ortaya çıkmaktadır (5). DM’si olan hastalarla yapılan periferik sinir çalışmaları DM’deki sinir lifi kaybının iskemi, azalmış protein sentezi ve yüksek sorbitol düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (152). Retinal sinir liflerinin de DM ile tetiklenen bu süreçlerden etkilenmesi olası görünmektedir. RSLT’nin insanda in vivo olarak değerlendirildiği bir çalışmada DM’si olan hastalarda RSLT kaybı olduğu gösterilmiştir. Özellikle üst kadranda sinir lifi kaybının, DM’nin onuncu yılından sonra ortaya çıkabileceğine bildiren bir yayın vardır (5). Bizim çalışmamızda, retinal sinir lifi kalınlığını etkilediği bilinen göz tansiyonu değerleri hem kontrol hem de hasta grubunda normal sınırlarda ölçüldü. Hastalardan sadece birinin fundus muayenesinde diabetik retinopatinin başlangıç

bulgusu olan mikroanevrizma saptandı (DM süresi 11 yıl olan hasta). Bizim çalışmamızın hasta grubunun sinir lifi analizi sonuçlarının normal sınırlarda olması da, DM'nin retinal sinir kalınlığı ile ilgili bulgularının daha geç dönemde ortaya çıkabileceği bulgusunu desteklemektedir.

6. KAYNAKLAR

- 1- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu- September 2008/ İstanbul s:11-17
- 2- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Copyright: W.B. Saunders Company (A Divison of Hareourt and Company) July 2000: 563-567
- 3- Kanski JJ 1999 Butterworth – Heinemann Clinical Oftalmology June 2001: 465.
- 4- Günöz H,Oraltay İŞ Güven P.National Working Group for child and adolescent diabetics, Nutrition and metabolism,1999;12(3).p.232.
- 5- Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nevre fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. Br J Ophtalmol. 2002;86:725-8
- 6- Okamoto F, Sone H, Nonoyama T, et al. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. Br J Ophtalmol. 2000 Oct; 84(10): 1088-9
- 7- Logstrup N, Sjolie AK, Kyvik KO, et al. Long-term influence of insulin dependent diabetes mellitus on refraction and its componants: a population based twin study. Br J Ophtalmol. 1997 May; 81(5): 343-9.
- 8- Bengisu U. Göz Hastalıkları yeniden yazılmış 4. Basım February 1998 s:175.
- 9- Tai MC, Lin SY, Chen JT, et al. Sweet hyperopia: Refractive changes in acute hyperglycemia. Eur J Ophtalmol. 2006 Sep-Oct; 16(5): 663 -6.
- 10- Fledelius HC. Refractive change in diabetes mellitus around onset or when poorly controlled. A clinical study. Acta Ophtalmol (Copenh.).1987 Feb;65(1): 53-7
- 11- Varma SD , Schocket SS , Richards RD : Implications of aldose reductase in cataracts in human diabetes. Invest Ophtalmol Vis Sci 18:237, 1979
- 12- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997: 20: 1183-97

- 13- World Health Organization Consultation Definition, Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
- 14- The expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 1): S4.
- 15- Slama G. Type 1 diabetes: an overview. In textbook of Diabetes 1 (eds. JC Pickup and G Williams) 3rd ed, Blackwell Publishing. 2003: pp3.1-3-17.
- 16- Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of Type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Eng J Med* 2000; 342: 301-7
- 17- Kohler PO, editor, Diabetes and the endocrine pancreas: J current Opinion in Endocrinology and Diabetes. 1995; 2:3-77
- 18- Kyllö CJ Nuttall FQ. Prevalence of diabetes mellitus in school-age children in Minnesota. *Diabetes* 1978; 27:57
- 19- Karvonen M, Viikari-Kajander M, Moltchanova E et al. The incidence of type 1 diabetes worldwide: the analysis of the WHO Dia Mond (Diabetes Mondiale) data from 50 countries. *Diabetes Care* 2000; 23:1516-26
- 20- Tonmillehto J, King H. WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13:1062-8
- 21- Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992; 339:905-9
- 22- EURODIAB ACE study Group Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355:873-6
- 23- Podar T, Solntsev A, Karvonen M. et al. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes in the Baltic states and Finland, 1983-1998. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 3): B 17-20

- 24- Silink M. Handbook of IDDM in child hood and puberte, 1997
- 25- Özalp İ , Tuncer M . (ed) Diabetes Mellitus katkı pediatri dergisi, 1997.
- 26- Rytönen M. Ranta J. Tnomilehto J. Karvonen M. Bayesian analysis of geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in Finland. Diabetologia 2001; 44(Suppl.3) :B37-44.
- 27- Dahlquist G, Köllen BA. Time-space clustering of date at birth in childhood diabetes. Diabetes Care 1996; 19:328-32.
- 28- Joner G, Sovik O. Increasing incidence of diabetes mellitus in Norwegian children 0-14 year of age, 1973-1981. Diabetologia 1989; 32:79-83.
- 29- Onkamo P, Vananen S, Karvonen M, et al. World-wide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. Diabetes, Nutrition and Metabolism, 1999; 42:1395-1403.
- 30- Willis JA, Scott RS, Darlow BA, et al Seasonality of Birth and onset of clinical disease in children and adolescent (0-19 year) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury. New Zealand. J Pediatr Endocrin Metab 2002; 15: 645-47
- 31- Kumar D. Gemayel WS. Deagen D et al. North American Twins with IDDM: Genetic etiological and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity and interval after diagnosis in first twin. Diabetes 1993; 42: 1351-63.
- 32- Dahlquist G. Blom L. Tuvemo T et al. The Swedish childhood diabetes study results from a 9 year case register and a 1 year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. Diabetologia 1989;32:2-6.
- 33- Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, et al. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. N Engl J Med 1984; 311: 149-52.
- 34- Bain SC, Ann Kelly M, Mijovic CH, et al. Genetic Factors in the pathogenesis of type 1 diabetes in. Textbook of diabetes 1. (eds. JC Pickup and G Williams). 3rd ed. Blackwell Publishing. 2003: pp.15.1-15.14

- 35- Dorman J, La Porte R, Stane R, et al. Worldwide differences in the incidence of type 1 diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta chain Proc. Natl Acad Sci: USA 1990;87: 7370.
- 36- Khalil I, d'Auriol L, Gobet M et al. A Combination of HLA-DQ beta Asp 57 negative and HLA-DQ alpha ARG 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1990; 85: 1315.
- 37- Allen C, Palta MD, Allesio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. Diabetes 1991; 40: 83.
- 38- Yoon J W and Jun H-S. Viruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. In. Textbook of Diabetes 1.(eds.J C Pichup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003: pp16.1-16.16.
- 39- Classen JB, Classen DC. Vaccines modulate IDDM. Diabetologia 1996; 39:500-2.
- 40- EURODIAB Infection and vaccinations as risk factors for childhood type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. EURODIAB Substudy 2 study Group. Diabetologia 2000; 43:47-53
- 41- De Stefano F, Mullooly JP, Okoro CA et al. Childhood vaccinations, vaccination timing and risk of type 1 diabetes mellitus. Pediatrics 2001; 108: E 112.
- 42- Scott FW. Cow's milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? Am J Clin Nutr 1990; 51: 489-91
- 43- Dahl-Jørgesen K, Joner G, Hanssens KF: Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDMM in childhood. Diabetes Care 1991; 14: 1081-3
- 44- Gerstein HC. Cow's milk exposure and type of diabetes mellitus: a critical overview of the clinical literature. Diabetes Care 1994; 1: 13-19.
- 45- Scott FW, Norris JM, Kolb H. Milk and type 1 diabetes: examining the incidence and broadening the focus. Diabetes Care 1996; 19: 379-83
- 46- Dahlquist GG, Blow LG, Persson LA et al. Dietary factors and the risk of developing insulin. Dependent diabetes in childhood BMJ1990; 300: 1302-6.

- 47- Virtanen S, Jaakkola L, Rasanen L et al. Nitrate and nitrite intake and the risk for type 1 diabetes in Finnish children. *Diabet Med.* 1994; 11: 656-62.
- 48- Kostraba JN, Cay EC, Rewers M et al. Nitrate levels in community drinking wathers and risk of IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 1505-8.
- 49- Hoglund B, Ryckenberg K, Selinus O, et al. Evidence of relationship between childhood –onset type 1 diabetes and low groundwather concentration of zinc. *Diabetes Care* 1996; 19: 873-5.
- 50- Mac Farlane Aj and Scott FW. Environmental agents and type 1 diabetes. In. *Textbook of Diabetes 1* (eds JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing 2003; pp17.1.17.16.
- 51- Anon. The EURODIAB Substudy 2 study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type1(insulin - dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999, 42: 51-4.
- 52- Stane LC, Ulriksen J, Magnus P, et al. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43: 1093-8
- 53- Mc Dermentt M, Ramachandran A, Ogunkolade B et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDMM in indian Assians. *Diabetologia* 1997; 40: 971-5.
- 54- Pani M, Knapp M, DonnerH et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetik susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes* 2000; 9: 504-7.
- 55- Redondo MJ, Rewers M, Yu Let al. Genetic determination of islet cell antoimmunity in the monozygotic twin,and non-twin sibling of patients with type 1 diabetes:pro-spective twin study. *BMJ* 1999;318:698-702.
- 56- Thernlund GM.Dahlquist G. Hasson K et al. Psychological stres and the onset of IDDM in children. *Diabets Care* 1995: 18: 1323-9.

- 57-Petrovsky N and Schatz DA. The immunology of human type 1 diabetes. In:Textbook of diabetes 1 (eds JC Pickup and Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing 2003;pp. 18.1-18.14.
- 58-Einsbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J med 1986; 314:1360.
- 59-Sperling MA. Diabetes Mellitus. In. Pediatric Endocrinology. 2nd ed.(ed Sperling MA), Saunders, Elsevier Science. Philadelphia 2002;p. 323-366.
- 60-Kimpimaki T and Knip M. Disease-associated autoantibodies as predictive markers of type 1 diabetes mellitus in siblings of affected children J Ped Endocrinol Metab 2001; 14:575-587.
- 61-Mrena S. Salova K; Kumala P et al. The childhood diabetes in Finland Study Group Staging of preclinical type 1 diabetes in sibling of children, Pediatrics 1999; 104: 925-930.
- 62-Gorus FK. Goubert P, Semakula C et al. IA-2 autoantibodies, complement GAD65 autoantibodies in new-on-set IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. Diabetologia 1997; 40: 95-99.
- 63-Pastore M; Bazzigaluppi E, Bonfanti R et al. Two-step islet autoantibody screening for risk assessment of type 1 diabetes in relatives. Diabetes Care 1998; 21: 1445-1450.
- 64-Kumala P, Savola K, Petersen JS et al. Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes-a population based study. J Clin Invest 1998; 101: 327-336.
- 65-Knip M. Karjalainen J, Akerblom HK. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. Islet cell antibodies are less predictive of IDDM among unaffected children in the general population than in sibs of children with diabetes. Diabetes Care 1998; 21:1670-1673.
- 66-Yamamoto AM, Deschamps I, Garchon HJ et al. Young age and HLA markers enhance the risk of progression to type 1 diabetes in antibody-positive siblings of diabetic children. J Autoimmun 1998; 11: 643-650.

- 67- Skyler JS Immunotherapy for interdicting the type 1 diabetes disease process. In: Textbook of Diabetes 1. (eds. JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003: pp.74.1-74.12.
- 68- Schatz DA, Bingley PJ. Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: The American Diabetes Prevention Trial (dpt-1) and the European Nicotinamide Diabetes International Trial (ENDIT) J Pediatr Endocrinol Metab 2000 ; 14(Suppl 1) 619-622.
- 69- Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA et al. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. Diabetes 1998; 47:980-4.
- 70- Schatz D, Krischer J, She J-X. To Screen or not to screen for pre-type 1 diabetes? Horm Res 2002; 57 (suppl 1):12-17.
- 71- Heinemann L. Insulin pharmacology in. Textbook of Diabetes 1. (eds. JC Pickup and G Williams). 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003: pp.42.1-42.15.
- 72- Bolli GB. Insulin treatment and its complications. In Textbook of Diabetes 1. (eds. JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003; pp.43.1-43.20.
- 73- Consensus Guidelines 2000-ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. ISPAD. Medical Forum International. The Netherlands.
- 74- Pickup JC. Alternative forms of insulin delivery. In. Textbook of Diabetes 1. (eds. JC Pickup and G. Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003; pp.44.1-44.15.
- 75- Boland EA, Grey M, Oesterle A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping with adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22: 1779-1784.
- 76- Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: An option for routine diabetes care. Pediatrics 2001; 107:351-356.

- 77-Clarke WL, Vance ML, Royal A.D. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 101-106
- 78- Wise J, Kolb E, Sonder S. Effect of glysemic control on growth velocity in children with IDDM , *Diabetes Care* 1992, 15:826-830
- 79- Jivani SKM , Rayner PHW. Does control influence the growth of diabetic children. *Arch Dis Child* 1973;48:109-115
- 80- Malone JJ, Duncan JA et al. Hipercaisiuria ,hyperphosphaturia and growth reterdation in children with diabetes mellitus , *Pediatrics* 1986;78:826-830
- 81- Strasser – Vogel B, Blum WF , Past R et al. İnsulin like growth factor(IGF) -1 and 11 and IGF – binding proterns -1,-2and-3 in children and adolescents with diabetes mellitus :Correlation with metabolic control and height attainment .*J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1207-13.
- 82- Holl RW, Siegler B. Scherbaum WA, et al. The serum growth hormone binding protein is reduced in young patients with insulin – dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metap* 1993;76:1165-1167.
- 83- Batch JA , Baxter RC, Werther G. Abnormal regulation of insulin- like growth factor binding proteins in adolescentis with insulin- dependent diabetes . *J Clin Endocrinol Metap* 1991;73:964-968
- 84- Bundak R. Balaban S Kabatas S. et al. Investigation of growth in Turkish children with insülin-dependent diabetes mellitus. *Acta Peditr.* 1997, 423:146(abstract).
- 85- Salerno M, Argenziano A, Maio SD, et al. Pubertal growth sexual maturation, and final height in children with IDDM, *Diabetes Care* 1997: 20:721-724.
- 86- Drummond K, Mauer M. The early natural history of nephropath in type 1 diabetes, 2.early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1580-7
- 87- Salardi S, Cacciari E, Pascucci MG et al. Microalbuminuria in diabetik children and adolescents:relationship with puberty and growth hormone. *Acta peditr Scan* 1990;79:437-43

- 88- Levy-Marchal C, Sahler C, Cahane M et al. Risk factors for mikroalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:613-20
- 89- Economides PA and King GL. Pathophysiology of diabetic complications. In. *Topical Endocrinology*, 2002; number 19, p:2-7
- 90- Aiello CM. Diagnosis, Management and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema. *Principles and Practice of Ophthalmology*, 1995, s.747-760.
- 91- Barlton M, Zdenek G, McLeod D, et al. Intravitreal growth factors in proliferative diabetic retinopathy. Correlation with neovascular activity and glycaemic management, *Br J Ophthalmol.*81, 1997, s.228-233.
- 92- Barnett AH. Origin of the Microangiopathic Changes in Diabetes. *Eye*, 1993, c.7, s.233-227.
- 93- Bresnick GH. Nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 1994, s.1277-1318.
- 94- Cahill M, Halley A, O'Meara N, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years, *Br. J. Of Ophth.* 81, 1997, s218-222.
- 95- Conway MD, Olk. D. Diabetic Maculopathies. *Ophth. Clinics of North Am.*, 1993, s.213-230.
- 96- Coonan, P. Ve Everett, A. The Early treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophth. Clinics of North Am.* 1990, s.359-372.
- 97- Davis, N. D. : Proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 1994, s.1319-1358.
- 98- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The Prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. *Neurology.* 1992, s.817-824.
- 99- Forrester JV, Shatice A, Schröder S, et al. *Eye* 1993, c.7 s.276-288.
- 100- Frank, R.N. Etiologic Mechanisms in Diabetic Retinopathy *Retina*, 1994, s.1243-1276.

- 101- Garner, A. Histopathology of Diabetic Retinopathy in Man. Eye, 1993, c.7, s.250-253.
- 102- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIV. Ten-year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. Arch. Ophthalmol., 1994, s.1217,1228.
- 103- Klein R, Klein EK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XV. The Long-term incidence of Macular Edema. Ophthalmol, 1994, s.7-16.
- 104- Krolewski, A.S and Warraw, J.H. Joslin's Diabetes Mellitus, 1994, s.611-612.
- 105- Lloyd CF, Klein R, Maser RE, et al. The Progression of Retinopathy Over 2 years. The Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications, 1995,c.9, c.140-148.
- 106- Mac Cuish A.C. Early Detection and Screening for diabetic retinopathy. Eye, 1993, c.7, s.254-259.
- 107- Miller JW, Damico DJ. Proliferative Diabetic Retinopathy Principles and Practice of Ophthalmology, 1985, s.760-782.
- 108- Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes, Diabetes Care. 1999;22:1245-1251.
- 109- Di Leo MA, Ghirlanda G. Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations. Fren Radic Res. 2003; 37:323-330.
- 110- A randomized trial of sorbinil, an aldose reductaseinhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. Arch Ophthalmol. 1990;108:1234-1244.
- 111- Hammes HP, Martin S, Federlin K et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88:11555-11558.

- 112- Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*. 2001;50:1636-1642.
- 113- Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials*. 1999;20:493-510.
- 114- Ishii H, Jirousek MR, Koya D et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*. 1996;272:728-731.
- 115- The PKC-DRS Study Group: The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*. 2005;54:218-2297.
- 116- Entezari M, Ahmadieh H, Dehghan MH et al. Posterior sub-tenon triamcinolone for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15:746-750.
- 117- Verma LK, Vivek MB, Kumar A et al. A prospective controlled trial to evaluate the adjunctive role of posterior subtenon triamcinolone in the treatment of diffuse diabetic macular edema. *J Ocular Pharm and Therapeutics*. 2004;20:277-284.
- 118- Mruthyunjaya P, Khalatbari D, Yang P et al.: Efficacy of low-release rate fluocinolone acetonide intravitreal implants to treat experimental uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1012-1018.
- 119- Mohammad DA, Sweet BV, Elnor SG.: Retisert: is the new advance in treatment of uveitis a good one? *Ann Pharmacother*. 2007;41:449-454.
- 120- Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM et al. VEGF- initiated blood-retinal barrier Breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2408-2413.
- 121- Dodson PM, Gibson JM. Long term Follow-up of and underlying medical conditions in patients with diabetic exudative maculopathy. *Eye*. 1991;5:699-703.

- 122- Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al.: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report 22. Arch Ophthalmol.1996;114:1079-1084.
- 123- Van der Pijl JW, van der Woude FJ, Swart W et al.: Effect of danaparoid sodium on hard exudates in diabetic retinopathy. Lancet.1997;350:1743-1745.
- 124- Berthet P, Farine JC, Barras JP. Calcium dobesilate: pharmacological profile related to its use in diabetic retinopathy. Int J clin Pract. 1999;53:631-636.
- 125- Haas A, Trummer G, Eckhardt M et al. Effect of calcium dobesilate on progression of diabetic retinopathy. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1995;207:17-21.
- 126- Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006;9.
- 127- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Effects of Aspirin Treatment on Diabetic Retinopathy. ETDRS Report Number 8. Ophthalmology. 1991; 98:757-765.
- 128- Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al.: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. Lancet. 1998;351:28-31.
- 129- Grant MB, Mames RH, Fitzgerald C et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy; a randomized controlled study. Diabetes Care. 2000;23:504-509.
- 130- Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group.: The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2001;108:2266-2272.
- 131- Kaufman P.L., Mittag T.W. Glaucoma. "Textbook of Ophthalmology" Mosby, London, 1994, s.6.1-6.30
- 132- Quigley HA, Addicks EM, Gren WR: Optic nerve damage in human glaucoma.III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect on

glaucoma, ischemic optic neuropathy, papilledema and toxic neuropathy. Arch Ophthalmol 1981; 100:135-46

133- Quigley HA, Dunkelberger GR, Gren WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. Am J Ophthalmol 1989; 107:453-64

134- Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopy evaluation of the optic nerve head. Surv Ophthalmol 1999;43:293-320

135- Sommer A, Quigley HA, Robin AL, et al. Evaluation of nerve fiber layer assessment Arch Ophthalmol 1984; 102: 1722-71

136- Laties AM. Central retinal artery innervation absence of adrenergic innervation to the intraocular branches. Arch. Opht. 1967;77:405-9

137- Deniz P, Elena PP. Récepteurs beta adrenergiques vasculaires rétiniens chez l'homme. Ophthalmologie. 1989;3:62-4

138- Goodman, A, Rall WT, Nies SA, et al. The pharmacological basis of therapeutics. Maxwell-macmillan int. Ed. 1991;1: 166-814

139- Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area related to disc size in normal subjects. Arch Ophthalmol 1987; 105: 1683-5

140- Lester M, Tizte P, Mermoud A. Retinal nerve fiber layer thickness changes after and acute increase in intraocular pressure J Cataract Refract Surg 2002; 28:2117-22

141- Horn F, Nguyen N, Madrid C, et al. Combined use of frequency doubling perimetry and polarimetric measurements of retinal nerve fiber layer in glaucoma detection Am J Ophthalmol 2003;135:160-8

142- Medeiros F, Zangwill L, Bowd C, et al. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomography for the detection of glaucoma Arch Ophthalmol 2004; 122:827-37

- 143- Medeiros F, Zangwill L, Bowd C, et al. Comparison of scanning laser polarimetry using variable corneal compensation and retinal nerve fiber layer photography for detection of glaucoma Arch Ophthalmol 2004; 122: 698-704
- 144- Weinreb R, Zangwill L Bowd C. Glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal polarization compensation Arch ophthalmol; 122:218-24
- 145- Boehm M, Nedrud C, Greenfield D, et al. Scanning laser polarimetry and detection of progression after optic disc hemorrhage in patients with glaucoma Arch Ophthalmol 2003; 121:189-194
- 146- Fledelius HC. Is myopia getting more frequent? A cross-sectional study of 1416 Danes aged 16 years+. Acta Ophthalmol (Copenh) 1983;61:545-59.
- 147- Fledelius HC. Myopia and diabetes mellitus with special reference to adult-onset myopia Acta Ophthalmol (Copenh) 1986;64:33-8.
- 148- Sjolie AK. Ocular complications in insulin-treated diabetes mellitus. Acta Ophthalmol (Copenh) 1985,suppl 172.
- 149- Jain IS, Luthra CL, Das t. Diabetic retinopathy and its relation to errors of refraction. Arch Ophthalmol 1967;77:59-60.
- 150- McBrien NA, Millodot M. A biometric investigation of late onset myopic eyes. Acta Ophthalmol 1987;65:461-8.
- 151- Riordan Eva P, Pascoe PT, Vaughan DG (1982): Refractive change in hyperglycaemia: hyperopia not myopia. Br J Ophthalmol 66: 500-505.
- 152- Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, et al. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. Ann Neurol 1986; 19: 425-39.