

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA
AKÖZ VE SERUM APOLİPOPOTEN A1 VE B SEVİYELERİNİN
DİYABETİK RETİNOPATİ İLE KORELASYONU**

Dr. İnci Elif ERBAHÇECİ TİMUR

UZMANLIK TEZİ

**KIRIKKALE
2015**

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA
AKÖZ VE SERUM APOLİPOPOTEN A1 VE B SEVİYELERİNİN
DİYABETİK RETİNOPATİ İLE KORELASYONU**

Dr. İnci Elif ERBAHÇECİ TİMUR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kemal ÖRNEK**

**KIRIKKALE
2015**

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: 09/01/2015

Doç.Dr.Kemal ÖRNEK
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

Yrd.Doç.Dr. Zafer ONARAN
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD
Üye

Prof.Dr.Gökhan ÖZDEMİR
Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD
Üye

ÖNSÖZ

İhtisasım süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde emeği geçen, gerek teorik gerekse cerrahi alanda yetişmemde emeği ve katkısı olan başta tez danışmanım sayın hocam Doç.Dr.Kemal ÖRNEK'e ve sevgili hocam Yrd.Doç. Dr.Zafer ONARAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan Yrd.Doç.Dr.Reyhan OĞUREL'e, Yrd.Doç.Dr.Nesrin BÜYÜKTORTOP'a, Yrd.Doç.Dr.Nurgül ÖRNEK'e, Yrd.Doç.Dr.Tevfik OĞUREL'e ve Yrd.Doç.Dr.M.Erhan YUMUŞAK'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

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

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda yanımda hissettiğim, tezimin hazırlanması sırasında bana her türlü desteği veren aileme ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşime sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Bu çalışmamın tıp bilimine ve insan sağlığına katkısı olması dileğiyle...

Dr.İnci Elif ERBAHÇECİ TİMUR

Kırıkkale 2015

ÖZET

Amaç: Serum ve aköz apolipoprotein (Apo) A1, Apo B değerleri ve Apo B/A1 oranı ile diyabetik retinopati şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek

Gereç ve Yöntem: 60 tip 2 diabetes mellituslu hasta ve 61 kontrol hastası çalışmaya alındı. Serum ve aköz Apo A1, Apo B değerleri ve Apo B/A1 oranları karşılaştırıldı. Yaş, diyabet süresi, hipertansiyon (HT), açlık kan şekeri, HbA1c, serum lipid profili, makula kalınlık ölçümleri ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların ortalama diyabet süresi 14.12 ± 7.30 yıldır. Diyabetik hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum Apo A1, Apo B değerleri, serum Apo B/A1 oranı ve aköz Apo A1 değerleri arasında fark yoktu ($P > 0.05$). Aköz sıvıda Apo B saptanması kontrol grubunda %4.9; diyabetik hasta grubunda %61.7 idi. Aközde Apo B saptanan hastalarda diyabetik retinopati şiddeti daha fazlaydı ($P < 0.05$). Şiddetli NPDR ve PDR'si olan tüm hastalarda aköz sıvıda Apo B saptandı. Diyabetik hasta grubunda diyabetik retinopati şiddeti arttıkça serum ve aköz Apo B/A1 oranları artmaktaydı ($P < 0.05$).

Sonuç: Diyabetik retinopatili hastalarda serum ve aköz Apo B/A1 oranı diyabetik retinopati şiddetiyle ilişkili olabilir. Diyabet regülasyonunda lipid parametreleri göz önünde bulundurulabilir.

ABSTRACT

Purpose: To determine the relation between serum and aqueous levels of Apo A1, Apo B and Apo B/A1 and the severity of diabetic retinopathy.

Materials and methods: Sixty patients with tip 2 diabetes and 61 patients as controls were included in the study. Serum and aqueous levels of Apo A1, Apo B and Apo B/A1 were measured. Any correlation between age, diabetes duration, hypertension, fasting blood glucose level, glycohemoglobin level, serum lipid markers and macular thickness with diabetic retinopathy were also determined.

Results: The mean duration of diabetes was 14.12 ± 7.30 years. There was no significant differences between diabetic patients and control group for serum Apo A1 and Apo B, serum apo B/A1 and the level of aqueous Apo A1 ($P > 0.05$). Apo B level was measured as 4.9% in control group and 61.7% of diabetic patients in aqueous samples. Diabetic patients with Apo B in the aqueous had more severe diabetic retinopathy ($P < 0.05$). Apo B levels were determined in all of the severe NPDR and PDR patients in aqueous samples. As the severity of diabetic retinopathy increased in diabetic patients, the aqueous and serum Apo B / A1 were also increased ($P < 0.05$).

Conclusion: The serum and aqueous Apo B/A1 ratio may contribute to the severity of diabetic retinopathy in patients with DRP. Lipid markers may take part in the regulation of diabetes.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR

TABLolar

1.GİRİŞ

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanı

2.1.2. Sınıflandırma

2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

2.1.2.3. Gestasyonel Diyabet

2.1.2.4. Diğer tip (ikincil) diyabetler

2.1.3. Diabetes mellitus tedavisi

2.2 Diabetes mellitus ve göz bulguları

2.2.1. Kornea ve oküler yüzey

2.2.2. Lens

2.2.3. Glokom

2.2.4. Optik nöropati

2.2.5. Kranyal nöropatiler

2.3 Diyabetik retinopati

2.3.1. Epidemiyoloji

2.3.2. Diyabetik retinopati risk faktörleri

2.3.2.1. Diyabetin süresi ve tipi

2.3.2.2. Yaş ve cinsiyet

2.3.2.3. Etnik köken

2.3.2.4. Genetik faktörler

2.3.2.5. Glisemik kontrol ve HbA_{1c} düzeyi

2.3.2.6. Hipertansiyon

- 2.3.2.7. Gebelik
- 2.3.2.8. Diyabetik nefropati
- 2.3.2.9. Dislipidemi
- 2.3.2.10. Obezite
- 2.3.2.11. Anemi
- 2.3.2.12. Alkol ve Sigara
- 2.3.2.13. Puberte
- 2.3.3. Diyabetik retinopati patogenezi
 - 2.3.3.1. Non enzimatik glikolizasyon
 - 2.3.3.2. Sorbitol yolu (poliol yolu/aldoz redüktaz yolu)
 - 2.3.3.3. Oksidatif stres
 - 2.3.3.4. Protein kinaz-C yolu
 - 2.3.3.5. VEGF
- 2.3.4. Diyabetik retinopatide sınıflandırma
 - 2.3.4.1. Nonproliferatif diyabetik retinopati
 - 2.3.4.2. Proliferatif diyabetik retinopati
- 2.3.5. Diyabetik retinopatide tanı yöntemleri
 - 2.3.5.1. Oftalmoskopi/Fundoskopi
 - 2.3.5.2. Renkli fundus fotoğrafı
 - 2.3.5.3. Fundus fluorescein anjiyografi
 - 2.3.5.4. Optik koherens tomografi
 - 2.3.5.5. Ultrasonografi
- 3. Aköz Hümör
 - 3.1. Aköz hümör üretimi
 - 3.2. Aköz hümör fonksiyonu
 - 3.3. Aköz hümör içeriği
- 4.1. Lipoproteinler
 - 4.1.1. Plazma lipoproteinlerinin bileşimi
 - 4.1.1.1. Lipoprotein moleküllerinin özellikleri
 - 4.1.1.2. Apolipoproteinler
 - 4.1.2. Şilomikron metabolizması
 - 4.1.3. VLDL metabolizması

4.1.4. LDL metabolizması

4.1.5. HDL metabolizması

5. AMAÇ

6.GEREÇ VE YÖNTEM

7.İSTATİKSEL ANALİZ

8.BULGULAR

9.TARTIŞMA

10.KAYNAKLAR

SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

DRP: Diyabetik retinopati

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

Apo B: apolipoprotein B

Apo A-1: apolipoprotein A-1

HbA_{1c}: Glikolize Hemoglobin

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

APG: Açlık plazma glukoz düzeyi

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

MODY: Maturity onset of diabetes of the young

AKŞ: Açlık kan şekeri

OAD: Oral antidiyabetik

NVG: Neovasküler glokom

PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

NPDR: Nonproliferatif diabetic retinopati

DMÖ: Diyabetik maküla ödemi

KS: Kranyal sinir

WESDR: Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması

DCCT: Diabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group

ARICS: The atherosclerosis risk in communities study

HT: Hipertansiyon

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu

IGF: İnsulin benzeri büyüme faktörü

İRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anomali

VEGF: vasküler endotelyal growth faktör

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleoitid fosfat

NAD: Nikotinamid adenin dinükleoitid
PKC: protein kinaz-C
MA: Mikroanevrizma
FFA: Fundus floresein anjiografi
KMÖ: Kistoid macula ödemi
CSME: Klinik Anlamı Olan Maküla Ödemi
NVE: Retinanın herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon
NVD: Optik disk neovaskülarizasyonu
TRD: Traksiyonel retina dekolmanı
VH: Vitreus hemorajisi
AGE: İleri glikasyon son ürünü
DAG: Diaçilgliserol
RPE: Retinal Pigment Epiteli
ILM: İnternal limitan membran
NVi: İris neovaskülarizasyonu
OCT: Optik koherens tomografi
AH: Aköz hümör
GİB: Göz içi basıncı
ÖK: Ön kamara

TABLULAR

Tablo 1. Diabetes Mellitus klinik sınıflandırması – WHO sınıflandırması

Tablo 2.1. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 2.2. Diyabetik hasta ve kontrol grupları arasında HT dağılımı

Tablo 2.3. Hasta grubunda tedavi dağılımı

Tablo 2.4. Diyabetik retinopati sınıflandırmasına göre dağılımlar

Tablo 2.5. DRP evresine göre yaş ve DM sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 2.6. DRP evresi ile HT varlığı arasındaki ilişki

Tablo 3.7. DRP evreleriyle HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 2.8. Hasta ve kontrol gruplarında AKŞ, üre, kolesterol, trigliserit ve hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 2.9. Hasta ve kontrol gruplarında kreatinin, LDL, HDL, hematokrit ve trombosit düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 2.10. DRP evresi ile yaş ve DM süresi arasında ilişki

Tablo 2.11. Diyabetik hasta ve kontrol gruplarında GCC superior, GCC inferior ve makula kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 2.12. Diyabetik hasta grubunda GCC superior, GCC inferior ve makula kalınlık ölçümlerinin yaş, DM süresi ve HbA1c değerleriyle ilişkisi

Tablo 2.13. Kontrol grubunda GCC superior, GCC inferior ve makula kalınlık ölçümlerinin yaş ile ilişkisi

Tablo 2.14. Hasta grubunda yaş ile LDL, HDL, kolesterol ve trigliserit düzeylerinin ilişkisi

Tablo 2.15. Diyabetik hasta ve kontrol gruplarında serum Apo A1, serum Apo B, aköz Apo A1, aköz Apo B, serum Apo B/A1 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 2.16. Hasta ve kontrol grubunda aköz Apo B değerlendirme yüzdeleri

Tablo 2.17. DRP evrelerine göre aköz Apo B değerlendirme yüzdeleri

Tablo 2.18. Diyabetik hasta grubunda aköz sıvıda Apo B saptanmasıyla diyabet süresi ve HbA1c arasındaki ilişki

Tablo 2.19. Diyabetik hasta grubunda serum ve aköz Apo B/A1 değerleri ile DRP evresi arasındaki ilişki

Tablo 2.20. Diyabetik hasta grubunda serum Apo B/A1 ile HbA1c, makula kalınlığı, GCC superior ve inferior arasında ilişki

Tablo 2.21. Diyabetik hasta grubunda aköz Apo B/A1 ile HbA1c, makula kalınlığı, GCC superior ve inferior, aköz Apo A1, aköz Apo B arasında ilişki

Tablo 2.22. Diyabetik hasta grubunda serum ve aköz apo A1 değerleriyle kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki

Tablo 2.23. Diyabetik hasta grubunda serum ve aköz Apo B değerleriyle kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki

Tablo 2.24. Diyabetik hasta grubunda serum ve aköz Apo B/A1 değeri ile kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki

Tablo 2.25. Kontrol grubunda serum Apo A1, Apo B ve aköz Apo A1 değerleriyle kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki

1.GİRİŞ

Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinden bahsedilmektedir. (1)

2009 sonu itibarı ile tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir.(2) Hareketsiz yaşam tarzı ve obezite prevalansındaki süratli artış epidemik oluşunda önemli etkenlerdendir.(3)

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) en sık rastlanan tip olup tüm olguların yaklaşık %90'ını kapsamaktadır. Tip 2 DM'lilerin 2/3'ü, tip 1 DM'lilerin %90'ı 20-30 yıl içerisinde herhangi bir evre diyabetik retinopati (DRP) geliştirirler. DM gelişimi önlenebilecek bir hastalık olmadığı için yapılması gereken DRP gelişimini geciktirmektir. DRP gelişimindeki birçok sistemik risk faktörü belirlenmiştir. En önemli risk faktörlerinden biri dislipidemidir. Tip 2 diyabette dislipidemi, en ciddi mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli ve sık rastlanan bir risk faktörüdür. Böylece, tip 2 diyabet prevalans artışının kardiyovasküler hastalıklarda önemli artışa neden olacağını öngörmek kaçınılmazdır. Bu nedenle potansiyel bir aterojenik lipid ve lipoprotein anormalliklerini içeren diyabetik dislipidemi güncel çalışmaların kaynağı olmaktadır. Diyabetik dislipidemi patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, lipid düzenlenmesine yönelik daha net hedefler ortaya koymamızı sağlayacaktır.

Damar duvarındaki oksidatif stres; inflamatuvar sitokinlerin ve hücre adhezyon moleküllerinin salınımı arterioskleroz gelişiminde rol oynamaktadır. Aynı faktörler DRP gelişiminde de etkili olmaktadır.

Apolipoprotein B-100 (Apo B), aterojenik lipoproteinlerin yapısal proteiniidir. Apo B, lipidleri barsak ve karaciğerden periferik dokulara taşır. Her aterojenik lipoprotein partikülü bir tane Apo B taşır. Bu nedenle Apo B ölçümü total aterojenik partikül sayısını gösterir.(4) Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyi partikül sayısını yansıtmaz. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede Apo B'nin LDL'den daha duyarlı

bir aterogenez belirteci olabileceği bildirilmektedir.(5) Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) yapısal proteindir ve lipid metabolizmasındaki ateroprotektif kısmı gösterir. Periferik dokudaki fazla kolesterolü ekskresyon için karaciğere taşır. Tek başına risk belirteci olarak yeterli görünmemektedir.(4) Apo B/Apo A-1 oranının arteriosklerotik bir hastalık olan akut miyokard enfarktüsü için risk faktörü olduğu açıkça gösterilmiştir.(6) Apo B/Apo A-1 oranı aterojenik ve ateroprotektif lipoprotein dengesini gösterdiği için anlamlı bir parametre olabileceği bildirilmektedir. Mikrovasküler bir hastalık olan DRP için de Apo B ve Apo A'nın risk faktörleri olabileceği düşünölmüş ve bu durum güncel çalışmalara konu olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes mellitus

Diabetes mellitus; genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi ile ortaya çıkan, yetersiz insülin sekresyonu ve/veya insüline azalmış doku cevabı sonucunda gelişen, hiperglisemi ile karakterize, metabolik bir hastalıktır. İnsülinin hedef dokulardaki eksik etkisi karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozukluklarına sebep olur.

DM klinik olarak başlangıçta polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi klasik belirtiler ve ileriki dönemlerde ise hastalığa özgü retinopati, nöropati, nefropati gibi spesifik bulgularla tanınabilir. (7)

2.1.1.Tanı;

Diyabetin komplikasyonlarından korunmak için erken tanı şarttır. Tanı için şu üç yöntemden biri kullanılabilir.(8-10)

1. Açlık plazma glukoz ölçümü:

En az 8 saatlik gece boyu açlığı takiben plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi en fazla kabul gören yaklaşımdır. **Açlık plazma glukoz (APG) düzeyi 126 mg/dl veya üzerinde** ise diyabet tanısı konulur.

2. Rastgele kan glukoz ölçümü:

Alternatif olarak **diyabet semptomları** (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda ölçülen **plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde** olması da diyabet tanısı koydurur.

3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT):

Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT yapılması gerekir. Bunun için 75 gram glukozlu sıvı içilmesinden 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde olması tanı koydurur.

2.1.2.Sınıflandırma

DM sınıflamasının hem klinik tanımlayıcı kriterlere dayanan DM evrelemesini, hem de etyolojik gruplamayı içermesi gerektiği düşüncesiyle ADA 1998 yılında daha çok etyolojik ağırlıklı bir sınıflandırma yapmış ve terminolojide bazı değişiklikler önermiştir.

Tablo 1. Diabetes mellitus klinik sınıflandırması-WHO sınıflandırması

1. Tip 1 DM (insüline bağlı DM)

1.A.İmmun aracılı

- 1.B.İdiyopatik
2. Tip 2 DM (insüline bağlı olmayan DM)
3. Gestasyonel diyabet (GDM)
4. Diğer tip (ikincil) diyabetler
 - 4.A. Pankreas beta hücrelerinin yıkımına neden olan hastalıklar
 - 4.B. Periferik insülin direncine neden olan hastalıklar
 - 4.C. İlaça bağlı diyabet
 - 4.D. Malnutrisyonel diyabet (J tipi diyabet)
 - 4.E. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)(8)

2.1.2.1.Tip 1 Diabetes mellitus

Tüm diyabet olgularının %10–20’si Tip 1 DM’den oluşur. Mutlak insülin eksikliği vardır. Hem tip 1 hem de tip 2 DM multigenik ve çevresel faktörler sonucu oluşmaktadır. Pankreas beta hücrelerinin %80–90’ının zarar görmesi ile hiperglisemi gelişir. Tip 1 DM’li hastalarda insülin yokluğu ile birlikte artmış glukagon düzeyleri gözlenir. İnsülin olmadığından glukoz kullanılamaz. Enerji için glukagon, glukoneogenez ve lipoliz oluşumunu sağlar. Lipoliz ile yağ asitleri elde edilir. Yağ asitlerinin oksidasyonu ile β -hidroksibütirat (%78), asetoasetat (%20), aseton (%2) gibi keton cisimleri oluşur.

Hastalığın tanısı ilk konulduğunda kronik komplikasyonlar yoktur. Başlangıçta insülin tedavisi sonrası hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketozun düzeltilmesiyle 1 yıl veya daha fazla insüline gereksinim olmayan dönem oluşur. Fakat ilerleyen dönemlerde beta hücre rezervi giderek azalır ve klinik başlangıçtan 10 yıl sonra beta hücre harabiyeti tamamlanır.(11)

2.1.2.2.Tip 2 Diabetes Mellitus

Daha önceden insüline bağımlı olmayan diyabet olarak isimlendirilen tip 2 diyabet hastalarında; insülin direnci mevcut olup, insülinin tam yokluğundan ziyade, rölatif eksikliği söz konusudur. Bunlar genellikle 40 yaş üstü obez kişilerdir. Genellikle insüline ihtiyaç duymazlarken zamanla insülin salgılama kapasiteleri bozulur ve insülin tedavisine ihtiyaç gösterirler.

Etyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte kilo artışına bağlı olarak ortaya çıkan insüline karşı doku duyarsızlığı tanımlanmış ve bu birçok nedenle ilişkilendirilmiştir. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden

başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Tip 2 DM tanısının konulması uzun yıllar alır, çünkü hiperglisemi yavaş gelişir ve genellikle asemptomatiktir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde dahi makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riski artmıştır.

2.1.2.3.Gestasyonel diyabet

Gebelik sırasında gelişen glukoz toleransında bozuklukla karakterize diyabet tipidir. Genellikle gebelerin %2–5'inde görülür. Anne yaşının artması ile GDM riski artar. Genellikle doğum sonrası normale döner; ancak sonraki gebeliklerde tekrarlar. Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür.

2.1.2.4.Diğer tip (ikincil) diyabetler

A. Pankreas Beta hücrelerinin yıkımına neden olan hastalıklar: Akut veya kronik pankreatit, pankreas kanseri, pankreatektomi, kistik fibrozis, hemakromatozis,

B. Periferik insülin direncine neden olan hastalıklar: Cushing sendromu, hiperaldosteronizm, feokromastoma, akromegali,

C. İlaça bağlı diyabet: Tiyazid grubu diüretikler, glukokortikoidler, antikonvulzif ajanlar, antineoplastik ajanlar, beta adrenerjik reseptör blokerleri ile iyatrojenik olarak oluşur.

D. Malnutrisyonel diyabet (J tipi diyabet): 10–40 yaş arasında malnutre hastalarda görülen diyabet tipidir. Tedavilerinde insuline ihtiyaç duyarlar.

E. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young): Monogenik otozomal dominant mutasyonun neden olduğu gençlerde görülen tip 2 DM tipidir. Sıklıkla DM aile hikayesi olan bireylerde 25 yaşından önce görülür.

2.1.3.Diabetes mellitus tedavisi

Diyabet tedavisinde kan glukoz düzeylerinin normale yakın düzeylere düşürülmesi esastır. Bunun yanısıra kilo kontrolü ve kan basıncı, lipid düzeyleri gibi diğer bilinen risk faktörlerinin de kontrol edilmesi gereklidir.

1. Kan Glukoz Kontrolü: Tedavinin amacı açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyini 140 mg/dl'nin altında ve HbA_{1c} düzeyini %7'nin altında tutmaktır.

2. Kan basıncı kontrolü: Diyabetlilerde kan basıncı hedefi <130/85 mmHg olmalıdır.(12)
3. Kan lipidlerinin kontrolü: Diyabetli hastalarda dislipidemi ve hiperlipidemi sıktır. Hedeflere ulaşamadığı durumlarda sağlıklı yaşam tarzı değişimi ile birlikte farmakolojik tedaviye başlanmalıdır.

2.2 Diabetes mellitus ve göz bulguları

Diabetes mellitus kornea, lens, iris, retina ve optik sinir gibi yapıları ve glob dışında da kraniyal sinirleri etkileyebilen bir hastalıktır.(13)

2.2.1.Oküler yüzey ve kornea

Diyabete bağlı oküler yüzey ve kornea komplikasyonları anatomik olarak göz kapakları, gözyaşı film tabakası, konjonktiva ve korneayı ilgilendirir. Diyabet hastalarında genel olarak immun sistemin baskılanması sonucunda inflamasyona yatkınlık oluşmaktadır. Benzer şekilde göz kapağı inflamatuvar hastalıklarının sıklığı ve şiddeti normal popülasyona oranla daha fazla oluşmaktadır.

Diyabet hastalarında refleks ve total gözyaşı miktarı azalmıştır. Yaşlanma, otonom disfonksiyon, HbA_{1c} seviyeleri(14), lakrimal bezde oluşan mikrovasküler yetmezlik ve inflamatuvar mediyatörlerin artışı kuru göz ile ilişkilidir.

Kornea diyabette en çok etkilenen oküler yapılardan biridir. Gözyaşı salgılanması ile ilgili bozukluklar, periferik nöropati, kornea epiteli ve bazal membran arası bağlantı problemleri, korneal duyarlılığın azalması, korneal kalınlık artışı, stromal ödem ve endotel değişiklikleri diyabete bağlı keratopatiye yol açan faktörlerdir.

2.2.2.Lens

Katarakt diyabetin en erken komplikasyonlarından biri olup diyabetik bireylerde olmayanlara göre 2-5 kat daha fazla olduğu hatta 40 yaş altında 15-25 kata kadar çıkabildiği gösterilmiştir.(15) Diyabetik katarakt oluşumunda en önemli risk faktörleri hastalığın süresi ve kötü kan şekeri regülasyonudur.(16)

Senil kataraktan farklı olarak diyabetik katarakt oluşumuna katkıda bulunan asıl faktör lens içerisinde sorbitol birikmesidir.(17) Lens içerisinde

sorbitol birikmesinin hiperosmotik bir ortam oluşturduğu bunun ise lens fibrillerinde hidropik değişiklikler ve dejenerasyona neden olarak diabetik katarakt gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.(18)

2.2.3.Glokom

Neovasküler glokom (NVG) genelde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) son evrelerinde gelişmektedir. PDR'de %50 oranında rubeozis iridis görülmekte, tüm diyabetiklerin %2'si, PDR'li olguların %20'sinde NVG gözlenmektedir.(19, 20)

2.2.4.Optik nöropati

Diyabetik papillopati 15-40 yaş arasında sık görülen olguların %50'sinde bilateral optik disk ödemi saptanan görme alanında kör noktada genişleme veya optik diskle ilişkili diğer görme alanı defektleri saptanan diyabete bağlı optik disk vaskülopatisidir.

2.2.5.Kraniyal nöropatiler

Diyabetin oldukça nadir görülen, tanı ve tedavisi güç olan bir komplikasyonudur. Birinci kraniyal sinirden (KS) itibaren tüm üst KS'leri tutabilir. Rölatif olarak en çok III, IV, V, VI, VII. KS'ler etkilenir.(21) Hem tip 1, hem de tip 2 DM'de izlenir.(22) Histopatolojik olay iskemidir.

Yetersiz glisemik kontrol, ileri yaş, diyabetin süresi, hipertansiyon, hiperlipidemi, vasküler bozukluklar, sigara, aşırı alkol kullanımı kraniyal diyabetik nöropatileri olumsuz etkileyen faktörlerdir.(23)

2.3.Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen spesifik bir mikroanjyopati ve buna eşlik eden bir nöropati tablosudur.

DM'li hastalarda görme kaybına yol açan, 20–65 yaş arasında en sık yasal körlüğe neden olan, tedavi edilebilen, DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabetin artan prevalansı ve diyabet hastalarının yaşam sürelerinin uzamasıyla DRP birçok ülkede önlenebilir görme kayıplarının başında gelmektedir.(24)

2.3.1.Epidemiyoloji

DRP hem çalışan yaş grubundaki (20-65 yaş) bireyler arasında hem de yaşlı insanlardaki görme kaybının sık bir nedenidir. DRP prevalansı ile ilgili birçok farklı rakam bildirilmekle birlikte 2012 yılında yapılan bir meta-analize göre prevalans %34.6' dır. 2010 yılında tüm dünyada yaklaşık 280 milyon diyabet hastası olduğu bunların 1/3' ünden daha fazlasında DRP olduğu ve bunlarında 1/3'ünde şiddetli non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve diyabetik maküla ödemi (DMÖ) nedeniyle görmeyi tehdit eden retinopati olduğu tahmin edilmektedir.(25)

Diyabetik retinopati ve DMÖ epidemiyolojisi hakkında en önemli bilgileri veren "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR)'ye göre 15 yıllık bilinen DM'yi takiben DMÖ prevalansı Tip 1 DM'de yaklaşık %20, insülin kullanan Tip 2 DM'li hastalarda %25, insülin kullanmayan Tip 2 DM'li hastalarda ise %14 olarak bildirilmiştir.(26)

Tip 2 DM'nin toplumumuzdaki insidansı %1.6-2 ve prevalansı %2-5.5 olduğu, insidansının ve prevalansının gittikçe arttığı bilinmektedir. DRP prevalansı, tip 1 DM'li hastalarda %40, tip 2 DM'li hastalarda %20'dir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada DRP prevalansı 30 yaş altı ve üstünde sırasıyla %27.7 ve %22.7 bulunmuştur.(27)

2.3.2.Diyabetik retinopati için risk faktörleri

Diyabetik retinopatinin metabolik kontrol ile ilişkisi iyi bilinmektedir. İyi kontrol edilememesi retinopati evresinin progresyonuyla ve daha fazla komplikasyonla ilişkilidir.(28)

Diyabet süresi ve tipi, yaş ve cinsiyet, genetik faktörler, etnik faktörler değiştirilemeyen; glisemik kontrol ve HbA_{1c} düzeyi, sistemik kan basıncı, serum lipidleri değiştirilebilir risk faktörleridir.

2.3.2.1.Diyabetin süresi ve tipi

Diyabetin süresi DRP gelişimi için değiştirilemeyen risk faktörleri içinde en önemli olandır. Tip 2 DM'lilerin 2/3'ü, tip 1 DM'lilerin %90'ı 20-30 yıl içerisinde herhangi bir evre DRP geliştirirler.(29, 30) DM'nin süresi uzadıkça DRP bulgularına rastlanma olasılığı artmaktadır.

2.3.2.2.Yaş ve cinsiyet

Erkek cinsiyet DRP geliştirmeye daha yatkındır. WESDR'ye göre DRP ciddiyetini, 30 yaş altı tanı alan ve 10 yıldan daha az DM süresi olan hastalarda, tanı aldığı ileri yaş ile; 30 yaş ve üstü tanı alan hastalarda ise, tanı aldığı genç yaş ile doğru orantılı bulunmuştur.(29, 30)

2.3.2.3.Etnik köken

Siyah ırk, Amerika yerlileri ve Latin Amerikalılarda DRP prevalansı yüksektir.

2.3.2.4.Genetik faktörler

HLA antijenleri ile DRP arasındaki ilişki araştırılmıştır. şiddetli ve görmeyi tehdit eden DRP ile genetik ilişki olabileceği ileri sürülse de DRP başlangıcıyla ve progresyonuyla ilgili HLA genleriyle spesifik ilişki gösterilememiştir.

2.3.2.5.Glisemik kontrol ve HbA_{1c} düzeyi

Glisemik kontrol DRP'yi önlemese de ortaya çıkışını geciktirmektedir. Glisemik kontrolün en önemli göstergesi HbA_{1c} düzeyidir. Normal değer %4–6 arasındadır.

Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışmasına (DCCT) göre; yoğun insülin tedavisi alan gruba, konvansiyonel insülin tedavisi alan gruba göre, DRP gelişme riski oranında %76, ciddi NPDR veya PDR risk oranında % 47 azalma gözlenmiştir. Bu da yoğun tedavi ile daha iyi bir glisemik kontrol sağlandığını göstermektedir. Yoğun insülin tedavisi ile DRP gelişiminin azaldığı veya DRP'nin ilerlemesinin yavaşladığı gösterilmiştir. Kötü glisemik kontrollü hastalar ise DRP geliştirmeye daha yatkın bulunmuşlardır.(31, 32)

Tip 2 DM'si olan hasta grubunda ise en geniş veriler “United Kingdom Prospective Diabetes Study Group” (UKPDS) alışmasından elde edilmiştir. Sıkı glisemik kontrolün, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de yoğun tedavi ile HbA_{1c} %7.0 iken konvansiyonel tedavi ile %7.9 bulunmuştur. Ayrıca her %1'lik HbA_{1c} düşüşü ile diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyon riskinin %35, mikrovasküler komplikasyonların %25 oranında azaldığı ortaya konulmuştur.(33) Benzer birçok çalışmada da aynı sonuçlar elde edilmiştir.(28, 34, 35)

İnsulin bağımlı diyabet olgularında 4 yıllık takipte HbA_{1c} düzeyi %12 üzerinde olanlarda, HbA_{1c} %12 altında olanlara göre 3.2 kat daha fazla DRP geliştiği gösterilmiştir.(36)

2.3.2.6.Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT) hem tip 1, hem de tip 2 diyabet hastaları açısından bağımsız, önemli bir risk faktörüdür. DRP'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin, yüksek diyastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir. UKPDS'de her 10 mm Hg sistolik kan basıncı düşüşünün tip 2 DM'lilerde mikrovasküler komplikasyon riskini % 11 azalttığı gösterilmiştir.(37)

2.3.2.7.Gebelik

DRP ve DMÖ özellikle tip 1 DM'li hastalarda gebelik sırasında hızlı ilerleyebilir. Ancak bu geçici bir durumdur. Gebeliğin sonunda veya postpartum dönemde DRP'de hızlı bir gerileme olur.(38)

2.3.2.8.Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliği geliştiğinde bu hastaların %97 kadarında diyabetik retinopatide mevcuttur ve %25-30 kadarı tamamen görme kaybına sahiptir. Retinopati riskini ve nefropatiye gidişi yavaşlatmak için glukoz kontrolü ve kan basıncı kontrolü optimize edilmelidir. Diyabetik nefropati, DRP'nin ilerlemesini hızlandırabilmektedir. Tip 2 DM'lilerde HDL kolesterol seviyelerinin böbrekleri etkileyen, retinayı etkilemeyen mikrovasküler hastalıkların gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.(39)

2.3.2.9.Dislipidemi

Dislipideminin DRP için risk faktörü olduğu ileri sürülse de tek bir lipid ölçümünün ilişkisi güvenilir değildir. Diyabetik dislipideminin iki ana ögesi plazma trigliseridlerinde artış ve düşük HDL kolesterol yoğunluğudur. Önemli olan, sıklıkla diyabetik dislipideminin tip 2 diyabetten yıllar önce var olmasıdır ki, bu da tip 2 diyabet oluşumunda lipid metabolizması bozukluğunun birincil olay olabileceğini düşündürmektedir.(40)

DCCT'de total kolesterol seviyeleriyle ilişkili bulunmamış ancak tip 1 DM'lilerde retinopati şiddeti artmış trigliserid ve azalmış HDL kolesterol ile

ilişkili bulunmuştur. ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) ve WESDR çalışmalarında insülin kullanan DM'li hastalarda kolesterol düzeyindeki artış ile sert eksudanın sıklığında ve DRP'nin ciddiyetinde artış gösterilmiştir.(41)

WESDR çalışmasının amacı retinopati ve sert eksudalar ile serum kolesterol seviyeleri arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amaçlanmıştır. İnsulin bağımlı hastalarda DRP şiddeti ve sert eksudaların artışıyla serum kolesterol seviyesi artışında anlamlı ilişki gösterilmiştir. HDL ile ilişkili gösterilememiştir.

ETDRS çalışmasında artmış serum kolesterol ve LDL seviyeleri olan hastalarda daha fazla sert eksuda olabileceği gösterilmiştir.(41)

UKPDS'de yüksek HDL kolesterol seviyeleri daha şiddetli retinopatiyle ilişkili bulunmuş ancak yazarlar bu bulguyla ilgili herhangi bir önermede bulunmamışlardır. Ayrıca trigliserid ve LDL kolesterol seviyeleri de retinopatiyle ilişkili görünmemektedir.(33)

The atherosclerosis risk in communities study (ARICS)'de diyabetli hastalarda retinal sert eksudaların varlığı serum lipid seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur.(42)

DCCT'de tip 1 DM'de serum lipid seviyeleriyle klinik anlamlı makula ödemi (CSME) ve sert eksuda arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Total kolesterol/HDL oranı ve LDL seviyesi CSME ve sert eksuda gelişiminde önemli bulunmuştur. Ayrıca lipid düşürücü tedavilerin tip 1 DM'li hastalarda CSME riskini azalttığı sonucuna varılmıştır.(43)

2.3.2.10.Obezite

Obezite tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişme olasılığını belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Toplumsal araştırmalar, diyabet gelişme riskinin beden kitle indeksinden başka vücut yağ kitle artışı ile paralel olarak arttığını ortaya koymuştur. Hatta bazı çalışmalarda intraabdominal yağ kitlesi diyabetin beden kitle indeksinden daha güçlü bir belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir.

2.3.2.11.Anemi

Ağır anemi DRP'yi kötüleştirir.(44) Tedavisi ile DRP'nin ilerlemesi yavaşlar.

2.3.2.12.Alkol ve sigara

Bazı alışmalar sigara kullananlarda sigaranın retinopati riskini artıran etkisinin istatistiksel olarak önemli düzeyde olduğunu ve sigara içen toplumda %10 oranında grldğun, bazıları ise sigara retinopati ilişkisinin çok kesin olmadığını bildirmiştir.(45)

Howard ve arkadaşları günde üç kadehten fazla alkol tüketiminin DRP riskini artırdığını bildirmişlerdir.(46)

2.3.2.13.Puberte

Puberte, DRP oluşumunu IGF (insülin-like growth factor) düzeylerini etkileyerek hızlandırmaktadır.(47) IGF bir büyüme hormonudur ve vasküler endotel başta olmak üzere birçok hücrede proliferasyonu artırır.

2.3.3.Diyabetik retinopatinin patogenezi

DRP gelişiminde ana mekanizma uzun süreli hiperglisemiye bağlı toksisitedir, moleküler patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. DRP esas olarak bir mikroanjyopatidir; iki temel değişiklik, vasküler permeabilitenin artması ve mikrovasküler oklzyondur. Vasküler permeabilite artışı lokal/yaygın ödeme, mikrovasküler oklüzyon ise retinal iskemiye, daha ileri dönemde yeni damar oluşumlarına yol açar. Bunların yaygınlığı ve şiddeti DRP'nin evresini belirler.

Mikrovasküler kontraktıl hücrelerin (perisitler) kaybı DRP'nin en erken ve oldukça spesifik bulgularındandır. Endotel hücre proliferasyonuna ve DRP'nin en erken bulgusu olan mikroanevrizmalara yol açar. Gelişen hemodinamik ve vasküler otoreglasyondaki değişiklikler venöz dilatasyon ve venöz boğumlanmalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA) DRP'de karakteristik bulgulardır. Kapiller bazal membran kalınlaşması ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin depolanması da anormal retina hemodinamiğinin gelişiminde rol oynamaktadır.

Endotelyal hücreler kan-retina bariyerinin korunmasından sorumludur, hasarı vasküler permeabilitenin artışı ile sonlanır. İntraretinal hemorajiler ve sert eksüdalar ortaya çıkar. DMÖ'nn erken safhalarında i kan-retina bariyeri yıkılarak makülada ekstrasellüler sıvının birikimine yol açar.

Vasküler hasar daha da arttığında retina kan akımının daha da bozulması çeşitli derecelerde retina iskemisine neden olur. Bu süreçte artmış retinal lökostat, trombositler ve eritrositler de yer alırlar. Fundus muayenesinde yumuşak eksüdalar saptanabilir.

Kapiller oklüzyon sonucu gelişen retinal iskemi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenik faktörler aracılığı ile neovaskülarizasyonu uyarır. Yeni damar oluşumları vitreus içine kanamalara neden olabilir. Bu evrede fibrozis, traksiyonel retina dekolmanı da ortaya çıkabilir.(48-51)

DRP'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar; non-enzimatik glikolizasyon, sorbitol yolu (poliol yolu), oksidatif stres, protein kinaz C ve VEGF olarak incelenebilir.

2.3.3.1.Non-enzimatik glikolizasyon

Diyabette uzun süreli hiperglisemi nonenzimatik kondansasyon reaksiyonu ile glukoz; proteinlerin serbest aminoasit gruplarına ve nükleik asitlere enzimlerin yardımı olmadan (non-enzimatik) kimyasal olarak yapışır ve proteolize dayanıklı, geri dönüşümsüz, anormal fonksiyona sahip ileri glikasyon ürünlerinin (AGE) ortaya çıkmasına yol açar. Non-enzimatik glikolizasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Glikasyon serbest radikal oluşumuna yol açar; serbest radikaller ise, vasküler duvar yapısında bulunan proteoglikanlarda değişime neden olur. Kapiller bazal membranda bulunan ana proteoglikanlar fibronektin, laminin ve heparan sülfattır. DM'de bu yapılar bozulur ve yerini disakkarit molekülleri alır.

Ayrıca bazal membranda bulunan tip IV kollajen yerini, tip II ve V kollajene bırakır. Gerek parçalanmaya dayanıklı proteinler, gerek serbest radikaller ve disakkarit molekülleri, kapiller bazal membranı kalınlaştırarak önce endotel hücre fonksiyonlarında bozulmaya, daha sonra endotel hücre kaybına neden olurlar. Endotel hücre kaybı ise proteoglikanların yapısındaki değişimi ve diğer yollardan DRP progresyonunu hızlandırır ve kısır döngü ortaya çıkar.

AGE ayrıca DRP'deki nörodejeneratif süreçte de rol oynar.(52) Bununla birlikte arka hyaloidde yapısal değişikliklere yol açarak, PDR progresyonuna neden olabilen vitreomaküler adezyonu arttırabilir.(53) Ayrıca çeşitli büyüme faktörleri ve enflamatuvar mediyatörlerin salınımına ve oksidatif strese neden olarak PDR'nin progresyonunu hızlandırabilir.(54) Ratlarda yapılan bir çalışmada diyabet gelişiminden 26 hafta sonra retina kapillerlerinde AGE birikimi ve perisit kaybı izlenmiştir. AGE oluşum inhibitörü aminoguanidin (pimagedin) hidroklorid tedavisi AGE birikimini azaltır ve mikroanevrizma, asellüler kapiller oluşumunu ve perisit kaybını önler.(55)

2.3.3.2.Sorbitol yolu (poliol yolu/aldoz redüktaz yolu)

Vücutta hipergliseminin neden olduğu ikinci mekanizma sorbitol yolu (poliol yolu)'dur. İntrasellüler glukoz konsantrasyonu hiperglisemik seviyelere ulaştığında bu yol aktive olur. Glukoz transportu için insüline gerek duyulmayan lens, kan damarı, sinir, böbrek gibi dokularda hiperglisemi intrasellüler glukoz artışına neden olur (bu dokularda aldoz redüktaz yüksek konsantrasyonda bulunur). Aldoz redüktaz enzimi nikotinamid adenozin dinükleoitid fosfatı (NADPH) kullanarak glukozu sorbitole redükte eder. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz aracılığıyla nikotinamid adenozin dinükleoitid (NAD) yardımıyla fruktoza okside olur. İşlemin birinci basamağında glukoz sorbitole dönüşürken NADPH tüketilir ve miyoinositol ortaya çıkar. Miyoinositol ise vasküler disfonksiyona sebep olur. Hiperglisemide fazla miktarda NADPH tüketilir ve aşırı miktarda sorbitol açığa çıkar. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitoldeki artış işlemin ikinci basamağını bloke ederek fruktoz oluşumunu engeller. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artarak oksidatif stres, AGE üretimi, proteinkinaz C aktivasyonu gibi patolojik biyokimyasal süreçler de indüklenmektedir.

İntrasellüler sorbitol birikiminin osmotik vasküler hasara yol açtığı öne sürülmektedir. Biriken sorbitol hücre membranlarını kolayca geçemez. Buna bağlı osmolarite artışı hücre içine su girmesine neden olur. Ayrıca sorbitol birikimi iyon pompalarının bozulmasına neden olur. Bu şekilde hücre içinde biriken sorbitol ilk olarak lenste şişme ve opasiteye bağlı diyabetik katarakt

gelişiminden, daha sonra da kan damarlarında perisit hücrelerinde hasara bağlı mikroanevrizma gelişiminden sorumlu tutulmuştur.(56)

Sorbinol gibi aldoz redüktaz inhibitörlerinin hayvanlarda retinopati gelişimini ve retinopatinin ilerlemesini durdurduğu, katarakt oluşumunu engellediği, bazal membran kalınlaşmasını ve perisit kaybını önlediği bildirilmiştir.(57) Ayrıca deneysel diyabet modelinde aldoz redüktaz inhibitörü olan fidarestatinin özellikle PDR gelişiminde önemli olan lökosit ile endotel arasındaki etkileşimi azalttığı gösterilmiştir.(58)

2.3.3.3.Oksidatif stres

Diyabet ve hiperglisemi retinada oksidatif stres oluşturabilir ve retina hücrelerine zarar vererek DRP gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonları ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. DM'li hastalarda tromboksan A2 sentezinde artış ve prostasiklin sentezinde azalma nedeniyle kanın şekilli elemanlarından trombositlerin fonksiyonlarında anormallikler (aglutinasyon ve agregasyon artışı), kan viskozitesinde değişiklikler ve sonuçta mikrotromboza bağlı fokal kapiller tıkanıklık ve iskemi gelişir. Kapiller oklüzyona bağlı arterio-venöz şantlar ya da İRMA'lar oluşur.

Normalde hücre ve dokuları oksidatif stresten koruyan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi çeşitli endojen enzim sistemleri mevcuttur. Diyabetteki antioksidan durum henüz tartışmalı olsa da çeşitli çalışmalarda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin deneysel ve klinik diyabette azaldığı gösterilmiştir.(59) Bu yol ile oluşan serbest radikaller endotel disfonksiyonuna ve nitrik oksit inaktivasyonu yolu ile endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına yol açarlar.(60, 61)

Oksidatif stres daha çok reaktif oksijen türevlerinin üretimine neden olan kısır döngünün yanı sıra protein kinaz C, poliol yolağı gibi diğer metabolik yolların da aktivasyonuna ve AGE, VEGF oluşumuna neden olur.

2.3.3.4.Protein kinaz-C yolu

DM'de hiperglisemi ile oluşan protein kinaz-C (PKC) aktivasyonu, vasküler geçirgenlik, bazal membran sentezi ve düz kas kontraktilesi gibi

vasküler fonksiyonları etkiler. Hiperglisemi glikoliz yolunu indükleyerek PKC aktivatörü olan glukoz veya diaçilgliserol (DAG) sentezini artırır. Uzun zincirli yağ asitleri de DAG'e dönüşür. PKC birçok fizyolojik yolakta rol alır; upregülasyonu DRP patogenezinde rol alan ekstrasellüler matriks proteinlerinin oluşumunu, yeniden yapılanmasını, anjiyogenetik faktör salınımını, kapiller oklüzyona neden olan lökosit ve endotel bozukluklarına ve retinal kan akım değişikliklerine neden olur. Ayrıca vazoaktif mediatörlerdeki artış, bazal membran kalınlaşması, lökosit adezyonu, anjiyogenez ve apoptozis gibi diğer patolojik süreçleri uyarır.(62)

PKC-β'nın ruboksitaurin ile inhibisyonunun maküler ödemi azaltarak görmeyi arttırdığı ve bunun güvenli bir ajan olduğu bildirilmiştir.(63) Ancak bu ajanın PDR progresyonuna etkisi tam olarak bilinmemektedir.

2.3.3.5.VEGF

Hipoksi sonucu retina endotel hücreleri, perisitler ve pigment epitel hücrelerinden açığa çıkan VEGF retinada başlıca anjiyogenez (neovaskülarizasyon) ve vasküler geçirgenlik artışına (ödem) yol açar.(64, 65) VEGF okkludin ekspresyonunu azaltarak endotel sıkı bağlantılarına hasar verir.

2.3.4.Diyabetik retinopatide sınıflandırma

DRP için günümüzde kabul edilen sınıflandırma Modifiye Airlie House sınıflamasını temel alan ve stereoskopik fundus fotoğraflarının evrenmesiyle gerçekleştirilen "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) grubunun yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflama klinik DRP'nin evrelendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. ETDRS'ye göre DRP, non-proliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati olarak iki ana gruba ayrılmıştır. NPDR kendi içinde hafif, orta, şiddetli, PDR ise erken ve yüksek riskli olarak alt gruplara ayrılmıştır.(66)

2.3.4.1. Non-proliferatif diyabetik retinopati

NPDR'de bulgular retinada sınırlıdır. Genellikle mikroanjiyopatilerin retina ile sınırlı olduğu henüz preretinal ya da vitreal hemorajilerin ortaya çıkmadığı neovaskülarizasyonların henüz görülmediği başlangıç evresidir. Retinal vasküler permeabilitede artış sonucu oluşan değişimlere ve damar tıkanıklığı

sonucu oluşan hipoksik, iskemik değişimlere bağlı bulgular izlenir. Diyabete bağlı mikroanjyopatide bazal membran kalınlaşması ve kapiller duvarda perisit kaybı görülür. Sonuçta mikroanevrizmalar oluşur.

NPDR evreleri

A. Hafif NPDR: Sadece mikroanevrizmalar (MA)

B. Orta NPDR: Sadece MA'lardan ileri fakat ciddi NPDR'den daha hafif

C. Şiddetli NPDR: PDR belirtileri olmadan aşağıdakilerden herhangi biri (4–2–1 kuralı):

Her dört kadranda mikroanevrizmalar ve ciddi intraretinal hemorajiler,

En az iki kadranda belirgin venöz boncuklanma,

En az bir kadranda İRMA olması(67)

Bu zellikleri gösteren NPDR'de yaygın non-perfüzyon alanları mevcut olup, bir yıl içerisinde PDR'ye ilerleme riski %15'tir. Bu evrede erkenden dağınık lazer fotokoagülasyon tedavisinin yapılmasıyla, ciddi görme kaybı riskinde azalma sağlanabilir. Birlikte DMÖ varsa önce bunun tedavisi yapılmalıdır.

Evrelenen lezyonlar:

A.Mikroanevrizma (MA)

DRP'de fundus muayenesinde ilk tespit edilen değişikliklerdir. Retina kapiller tıkanma bölgelerinde, hidrostatik basınç artışı ve perisit hücre kaybı sonucu retina kapillerlerinden gelişir. Yzeyssel ve derin retina kapillerler sisteminde, hatta koroid dolaşımında bile ortaya çıkabilirler. Genelde maküla temporalinde küçük (12–125 μ m çapında), yuvarlak ya da oval, düzgün kenarlı, merkezinde ışık refleksi bulunan kırmızı benekler şeklinde göze çarparlar. Retinanın i nükleer tabakasında yer alırlar. Zamanla MA duvarında hiyalinizasyon gelişmesiyle kan akımı kaybolur ve beyaz-sarı renk alırlar. Çeşitli retina hastalıklarında MA'lar görülebilir ancak her iki retinada yaygın olarak mikroanevrizma görülmesi DRP'yi düşündürmelidir. (13, 68)

B.İnraretinal Kanama

İnraretinal kanama, prekapiller arteriyollerin ya da venüllerin yırtılması sonucu meydana gelir. İlk evrelerde retinanın yüzeyel tabakalarında yer alan nokta ya da mum alevi tarzında hemorajiler görülür. Mum alevi görünümü,

hemorajilerin yüzeyel sinir lifi tabakasında yer aldığını gösterir. Genellikle bu hemorajiler bir arteriyoller sızıntıdan kaynaklanır. Bu kanamaların hipertansif retinopatideki iğsi mum alevi şeklinde kanamalardan ayırt edilmesi zordur. Normal kan basıncına sahip DM'li hastalarda çok sayıda iğsi-mum alevi şeklinde kanamaya sahip olabilirler. Fakat bu hastalar sistemik hipertansiyon açısından mutlaka kontrol edilmelidir.

C.Retina ödemi ve diyabetik maküla ödemi

NPDR'deki görme kaybının en sık nedeni maküla ödemi iken, tüm DRP'lilerde vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir.(35) İç kan-retina bariyerinin fonksiyonel bozukluğu sonucu meydana gelir. Mikroanevrizmalardan, kapillerlerden ve İRMA'dan sızan serum lipoproteinleri ve diğer plazma elamanları iç nükleer ve dış pleksiform tabakalar arasındaki ekstraselüler boşluklarda birikirler. (13, 68)

Maküla ödemi, biyomikroskopik olarak retina kalınlaşmasına (kan retina bariyerinin yıkım düzeyi ve hücreler arası sıvı miktarı ile doğru orantılı) ve ışığın saçılmasına yol açar. Retina saydamlığı azalır. Maküla ödemi fokal, diffüz veya karma tipte olabilir.(69)

Kistoid maküla ödemi (KMÖ), sıvının makülada hem hücre içerisinde hem de hücreler arasında toplanması sonucu ortaya çıkar. FFA'da çiçek paterni olarak izlenir. Genellikle DRP'ye başka retinal hastalıklar eşlik ettiğinde görülür.

Diffüz maküla ödeminde sert eksüda görülmez. FFA'da yaygın ödem görülür. Hem iç hem dış kan-retina bariyeri bozulmuştur. Yaygın iskemiye bağlı olarak görülür. Bu olguların görme prognozu kötüdür.

Fokal maküla ödeminde sadece iç kan-retina bariyeri bozulmuştur. Makülada ödem, kalınlaşma ve sert eksüdalar görülür. ETDRS tedaviye yön vermesi bakımından klinik olarak anlamlı ve anlamsız maküla ödemi olarak ikiye ayırmıştır. Klinik anlamlı makula ödeminin mutlaka tedavisi gerekir.(70)

Klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ):

- Fovea merkezinden 500 µm mesafe içindeki retina ödemi,
- Fovea merkezinden 500 µm mesafe içindeki sert eksüda ile ilişkili retinal kalınlaşma (retina kalınlaşması 500 µm nin dışında da olabilir),

-Herhangi bir kısmı fovea merkezine bir disk çapından (1500 µm) daha az mesafede yer alan, bir disk alanı boyutunda (1500 µm) veya daha geniş retina ödemi(13, 68)

D.Sert eksüda

Sert eksüda permeabilite bozukluğu sonucu oluşur. Kronik lokal retina ödemi sonucu, normal retina ile ödemli retina arasında lokal sarımsı beyaz, muma benzeyen, keskin kenarlı küçük depozitlerdir. En sık arka kutupta halka veya küme şeklinde görülürler. Vasküler yapılardan retinaya geçen sıvı rezorbe olunca geride lipoprotein kristalleri kalır. Bu kristaller makrofajlar tarafından beslenmenin iyi olduğu bölgelere doğru taşınarak sınırdan terk edilirler. Biriken kristaller iç pleksiform tabaka ve iç nükleer tabaka arasında sert eksudaları oluştururlar. Merkezinde sızdıran bir MA olup çevresinde halka şeklinde sert eksüda birikmesi ile sirsine retinopati oluşur.

Sert eksüdalar kendiliklerinden veya lazer fotokoagülasyonla MA'ların kapatılması sonucu rezorbe olurlar. Kronikleştiklerinde ise pigment epiteli fibröz displazisine ve fotoreseptör dejenerasyonuna yol açabilirler. Bu kötü prognoz göstergesidir. FFA'da koroid floresansını maskeleydiklerinden hipofloresan görünürler. (13, 68)

F.Atılmış pamuk görünümlü eksüda (Cotton Wool Spot)

Atılmış pamuk görünümlü eksüda (cotton-wool spot), prekapiller arteriyollerdeki tıkanmaya bağlı sinir lifi tabakasında iskemi sonucu meydana gelir. Aksoplazmik akımın kesilmesi sonucu aksoplazmik staz ve sinir liflerinde şişme, sinir fibrillerindeki küçük infarktlar oluşur. Yuvarlak oval görünümde, sınırları keskin olmayan kenarları kabarık, sinir liflerine paralel yerleşimli, kirli beyaz gri renkte pamuksu görünümde lezyonlardır. FFA'da atılmış pamuk görünümlü eksüdalar kapiller perfüzyonun olmadığını gösterir ve çevrelerini MA'lar çevreler. Blokaja bağlı olarak hipofloresan olarak görülürken, sıklıkla kapiller perfüzyonun olmadığı alanların bitişiğinde bulunurlar. Görme alanında ise yerel skotoma yol açarlar.(13, 68) DRP'nin ilerlemesini göstermez, sistemik tutulumu gösterir.

G.Venöz boncuklanma

Ven duvarında incelmeyle birlikte görülen fokal venöz dilatasyon alanlarıdır. İskemi sonucunda ortaya çıkar. Yavaş hareket eden retina dolaşımının önemli bir bulgusudur.

H.İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA)

İRMA, kapiller iskemik bölgede yumuşak eksüdaya komşu, retina içi genişlemiş damarlardır. Retina vasküler yapılarının terminal özelliklerini kaybedip arter-arter, ven-ven, arter-ven bağlantısını sağlayan vasküler yapıların ortaya çıkmasıdır. Spesifik olarak hastalıklı arteriyol ve venüller arasındaki, içi kanla dolu, kıvrımlı ve telanjiektazik kanallardır. Bitişik alanda mutlaka kapillerlerden yoksun bir bölge vardır. FFA'da İRMA'dan sızıntı görülmez, kapiller hipoperfüzyon sıklıkla İRMA'yı çevreler.

ETDRS'de İRMA, çok sayıda retina kanamaları, venöz boncuklanma ve venöz halka, yaygın kapiller non-perfüzyon ve FFA'da yaygın kaçak gibi bulguların PDR gelişimi için anlamlı risk faktörü olduğu saptanmış; atılmış pamuk görünümlü eksüda ise risk faktörü olarak tespit edilmemiştir.(71) Dilate kapillerler veya retina içi neovaskülarizasyon olup olmadığı tartışmalıdır.

2.3.4.2.Proliferatif diyabetik retinopati

PDR komponentleri, optik diskte neovaskülarizasyon (NVD) veya retinanın başka herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon (NVE), preretinal hemoraji, vitreus içi hemoraji (VH), fibröz doku proliferasyonudur. PDR retina perfüzyonunun bozulmasına bağlı olarak neovasküler dokuların optik disk yüzeyi ve retinada gelişmesi sonucunda oluşur. Erken dönemde proliferasyon klinik olarak aşikar değildir. Yaygın yumuşak eksüda, intraretinal mikrovasküler anomali, venöz anomaliler, damarsal kıliflanma, intraretinal koyu renkte hemorajiler ve fokal retinal soluklaşma retinada iskemi habercisi olup proliferatif faza yaklaşıldığını gösterir. PDR'de NVD gelişmeden önce retinanın dörtte birinden fazlasının perfüzyon dışı kalması gerekmektedir.

Retinada hipoksiye sekonder çeşitli anjiyojenik büyüme faktörleri salınır. Bunlar içinde en önemlisi VEGF, diğeri ise plasental büyüme faktörüdür. Antianjiyojenik faktörler ise retina pigment epiteli (RPE) kaynaklı faktör,

endostatin, platelet faktör 4 ve anjiostatindir. Patolojik durumlarda VEGF ile antianjiojenik faktörler arasındaki dengenin VEGF lehine bozulduğu düşünülmektedir.(13, 68)

AGE'nin de PDR patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir.(72) AGE, intramoleküler ve intermoleküler çapraz bağlar oluşmasına yol açar. Özellikle vitreus kollajenlerinde artan çapraz bağlar vitreus traksiyonlarına yol açmaktadır. Oluşan vitreoretinal çekintiler hyaloid ile retinanın birbirine sıkı yapıştığı alanlarda; özellikle optik sinir bölgesinde majör vasküler ark, vitreus bazı ve daha az olmak üzere maküler alanda kendini gösterir. Retinal neovaskülarizasyonun arka hyaloid ile kaynaştığı alanlarda da vitreoretinal traksiyonlar tabloya eşlik eder. Oluşan traksiyonlar neticesinde görme azalmasına yol açan maküla ödemi, subhyaloid ve/veya vitreus hemorajisi, fokal veya yaygın traksiyonel retina dekolmanı gelişebilmektedir.(73)

Proliferatif DRP evreleri:

A. Erken PDR

Neovaskülarizasyon mevcuttur. Yüksek riskli PDR'de tanımlanan tablo oluşmamıştır.

B. Yüksek riskli PDR

Aşağıdakilerden herhangi biri:

- NVD ± vitre içi veya preretinal kanama
- NVD ve eşlik eden vitre içi ve/veya preretinal kanama
- NVE (1/4 disk çapına eşit ya da daha büyük) ve eşlik eden vitre içi ve/veya preretinal kanama (60, 61)

Evrelenen lezyonlar:

A. Neovaskülarizasyon (NVE)

Neovaskülarizasyon, PDR'nin başlıca belirticidir. Retina kapillerinin tıkanıklığına bağlı olarak iç retina katlarının iskemisi sonucunda retinanın perfüze olan alanı ile olmayan alanı arasında gelişir. Çoğunlukla iskemik retina alanlarının kenarındaki büyük venüllerin endotel tabakalarını proliferasyonu sonucu gelişir. NVE internal limitan membrandaki (ILM) defektlerden geçerek retina ile posterior hyaloid arasındaki boşlukta ilerler. NVE'ler özellikle optik disk üzerinde ve retina yüzeyinde özellikle üst ve alt

temporal arkadlar boyunca yerleşir. Bazen retina periferinde de ortaya çıkabilir.

NVD, optik sinir başı üzerinde veya 1 disk çapı mesafe içindeki neovaskularizasyonlar için kullanılan bir terimdir. Optik sinir başı üzerinde ILM'nin olmayışı NVD'ye eğilimi açıklamaktadır. FFA'da hem NVD hem de NVE vitreusa floresein sızdırır. Ayrıca erken dönemde NVE'nin İRMA'dan ayrılması zor olabilir. FFA'da yaygın sızıntı gözlenmesi NVE ayırıcı tanısına yardımcı olurken, sızdırmayan hiperfloresan vasküler alanlar İRMA'yı akla getirmelidir.

NVE'lerde, zeminden kabarık damarların varlığı tedaviye cevabın daha az olması, optik disk üzerinde neovasküler damarların varlığı kanamaya eğilimi fazla olması, fibröz proliferasyonların varlığı ise traksiyonel retina dekolmanı gelişme riski nedeniyle önemlidir. Neovaskularizasyona yol açan hücresel olayların temelinde retinal hipoksiye bağlı gelişen iskemi, endotelial hücre gelişimini arttıran faktörlerin salınımı ve vitreus çekintisi yer almaktadır. Bu süreçte rol aldığı düşünülen faktörler arasında inflamasyonda salınan sitokinler, büyüme hormonu, IGF, bazik fibroblastik büyüme faktörü ve VEGF sayılabilir.(13, 65, 68)

B. Kanama

Daha sık olarak preretinal kanama (subhyaloid boşluk) olmak üzere, vitreus içi hemoraji (VH) görülebilir. Yeni damarlar, sıklıkla retina yüzeyinde veya biraz önünde arka hyaloide yerleşmiştir. Proliferatif tablonun ilerlemesiyle NVE retina ön yüzeyinden vitreus arka yüzeyine doğru ilerler. Bu dönemde neovasküler yumağın vitreus tarafından çekilmesi ile veya spontan olarak hemoraji gelişebilir. Bu kanamalar subhyaloid yerleşimli, preretinal yerleşimli veya VH niteliğinde olabilir. Hemorajinin gelişimi ile birlikte fibrotik proliferasyon hız kazanır. Arka vitreusa yapışık olan yeni damarlar arka vitre dekolmanında kanarlar. Bu kan, retina ve dekolman arka hyaloid arasından akarak, retina önü veya subhyaloid kanama şeklini alır ve kayık, sandal şeklinde görülür.

Preretinal hemorajiler çabuk rezorbe olurlar. Arka hyaloid ve ILM'nin yırtılması ile kan vitreus içine girer. Diyabetik hastalarda VH, daha çok erken

sabah hipoglisemisine veya REM uykusuna ikincil gelişen kan basıncı artışına bağlı olarak sabahları meydana gelir. Bu kan zamanla rezorbe olur. Hipoglisemi, direkt oküler travma gibi durumlarda vitreus kanamaları provoke olabilir. VH'lerin çekilmesi preretinal hemorajilerin çekilmesinden daha uzun zaman alır. Yoğun VH'lerde ultrasonografi (USG) ile olası retina dekolman birlikteliği incelenmelidir. (13, 68)

C. Traksiyonel Retina Dekolmanı (TRD)

DM'li hastalarda retina yırtığı oluşması nedeniyle (regmatojen) ve traksiyon nedeniyle (traksiyonel) retina dekolmanı oluşabilir. Geniş vitreoretinal yapışıklık alanları üzerindeki fibrovasküler membranların ilerleyici kontraksiyonu sonucu TRD meydana gelir. Diyabete bağlı TRD aylar boyunca lokalize kalabilmektedir. Zaman zaman traksiyona bağlı olarak retinanın iki tabakası ayrılabilir (retinoskizis), retina deliği veya retina yırtığı oluşabilir.(13, 68)

D. İris neovaskülarizasyonu (NVİ)

Yaygın retinal perfüzyon bozukluğu olan gözlerde gelişir. Öncelikle iridokorneal açıda başlayan NVİ daha sonra iris stromasına doğru ilerler. Ön kamara açısının NVİ ile kapanması sonucunda neovasküler glokom ortaya çıkar.

2.3.5. Diyabetik retinopatide tanı yöntemleri

DRP tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan yöntemler fundoskopik muayene, renkli fundus fotoğrafı, fundus fluorescein anjiyografi, optik koherens tomografi ve ultrasonografidir.

2.3.5.1.Oftalmoskopi/fundoskopi

DRP'nin genel değerlendirme ve sınıflandırılmasında en sık kullanılan, kolay uygulanabilen, periferik retinanın da görülebildiği kısa sürede yapılan tanı yöntemidir.

2.3.5.2.Renkli fundus fotoğrafı

Minimal DRP'li gözlerde hastalığın ilerlemesinin ve tedaviye cevabın değerlendirilip kayıt altına alınmasında faydalı bir yöntemdir.

2.3.5.3.Fundus fluorescein anjiyografi (FFA)

Maküla ödemi tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retinal damarlar fluoresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçişine izin vermezken, fluoresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler geçirgenlik olduğunu gösterir. FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır.

2.3.5.4.Optik koherens tomografi (OCT)

OCT, diyabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde yararlı bir diğer görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayıp ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. DMÖ'deki OKT bulguları preretinal (vitreomaküler traksiyonlar ve epiretinal membranlar), intraretinal (kistoid maküla ödemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar) ve subretinal (seröz makula dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksudalar) olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir. OCT, ayrıca sert eksüdaların retina katlarındaki yeri ve gerilemesinin takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir.

2.3.5.5.Ultrasonografi

Fundusun direkt olarak incelenemediği gözlerde DM'li hastalardaki retina dekolmanının, vitreus hemorajisinin, vitreus opasitelerinin ve bantların saptanmasında değerli bir yöntemdir.

3.Aköz Hümör

Aköz humor (AH) lens ile kornea arasındaki arka ve ön kamara boşluklarını dolduran sıvıdır. Yaklaşık hacmi 250µl'dir.

3.1.Aköz Hümör Üretimi:

Aköz humor silier proseslerin kapiller ağı içindeki plazmadan derive edilir. Arka kamaraya ulaşmak için, silier proseslerdeki kapiller duvar, stroma ve epitel tabakalarından geçmesi gerekir. Bu 3 mekanizma ile sağlanır:

1) Difüzyon: Lipitte çözünen maddelerin, silier epitel membranlarının lipit kısımlarından konsantrasyon gradientine bağlı olarak enerjiden bağımsız geçmesi

2) Ultrafiltrasyon: Su ve suda eriyen maddelerin, arka kamara ile silier proseslerin kan damarları arasındaki hidrostatik basınç farkı veya osmotik gradiente cevap olarak silier epitelden geçmesi.

3) Aktif sekresyon: Suda çözünen büyük maddeler veya elektriksel gücü yüksek olan maddeler hücre membranından aktif olarak taşınır. Bu mekanizma hücre membranındaki proteinlerle sağlanır ve enerji gerektirir. Başta Na iyonlarının arka kamaraya sekresyonunu sağlayan Na/K ATPaz pompası olmak üzere birçok enzimatik sisteme bağlıdır.

Bu transport mekanizmalarının kullanımıyla aköz üretimi 3 aşamada gerçekleştirir:

1. Plazma içeriğinin biriktirilmesi: Çoğu plazma maddesi, kapillerlerden, stromadan ve pigmentli epitel hücreleri arasından kolayca geçer ve nonpigmente epitelin sıkı bağlantıları arkasında toplanır.
2. Kan-aköz bariyerinden transport: Maddeler kan-aköz bariyerinden arka kamaraya aktif olarak taşınır ve böylece osmotik bir gradient oluşur. Aköz hümör osmotik gradiente bağlı olarak nonpigmente hücre bazal membranından sekrete edilir.
3. Osmotik akım: Aktif transportla oluşturulan osmotik gradient diğer plazma içeriğinin ultrafiltrasyon veya difüzyonla hareketini sağlar. Na suyun arka kamaraya geçişinden primer olarak sorumludur.

3.2.Aköz Hümör Fonksiyonu:

- Gerekli basıncı sağlayarak göz küresinin düzenli şeklini verir ve uygun göz içi basıncı (GİB) oluşturur, bu da normal optik fonksiyonun sağlanması için gereklidir.
- Kornea, lens ve trabeküler ağ gibi avasküler ön segment elemanlarının metabolik fonksiyonunu sağlar. Glikoz, oksijen, aminoasit gibi substratları verir ve laktik asit, piruvik asit, karbondioksit gibi atıkları alır. Ayrıca lens, aközden K alıp Na bırakır. AH vitreus ve retina metabolizmasında rol oynar; aközden vitreusa aminoasit ve glikoz geçer.

- Yüksek konsantrasyonda askorbat içerir, bu da iriste katekolamin deposunu etkiler, antioksidan görevi yapar, trabeküler ağdaki glikozaminoglikanların solit-jel dengesini sağlar, parsiyel olarak kataraktojenik UV'yi absorbe eder ve superoksit radikallerini temizler, lensi korur.
- İnflamasyon ve infeksiyon durumlarında sellüler ve humoral cevabı kolaylaştırır (16).

3.3.Aköz Hümör İçeriği:

Aközün içeriği, sadece üretimine değil, daha sonra intraoküler yolda oluşan metabolik değişimlere ve dışa akım hızına bağlı olarak oluşmaktadır. Aköz, plazmanın basit bir ultrafiltratı değildir. Aköz içeriğindeki değişiklikler, vitreusun hiyaloid yüzünden, iris kan damarlarından, lens ve kornea endotelinden geçerken aktif transport ve dilüsyonel değişikliklere sekonder olarak oluşur. Ön ve arka kamaradaki aközün içeriği farklı olmasına rağmen çözünmüş madde; pH ve osmotik basınç aynıdır.

Proteinler: Normal kan-aköz bariyeri proteinlerin ön kamaraya (ÖK) geçişini önler. Üveit, travma gibi nedenlerle kan-aköz bariyeri zarar görürse aközde protein artar. Aköz proteinlerinin büyük çoğunluğunu albümin, alfa globulin gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler oluşturur. Gama globulinler ise düşük orandadır. IgG vardır, ancak IgD, IgA ve IgM yoktur. Ayrıca koagülasyon ve fibrinolitik sistem faktörleri içerir. Doku plazminojen aktivatörü plazmadakinden 30 kat fazladır.

Aminoasitler: Aktif sekresyon nedeniyle yüksek konsantrasyonda serbest aminoasit bulunur.

Lipidler: Çoğu plazma lipiti yüksek molekül ağırlıklı lipoproteinlerle bağlı olduğu için bariyeri geçemezler. En çok bulunanlar fosfolipitler, lizofosfotidilkolin, sfingomiyelin, fosfotidilkolindir.

Retinadaki fizyolojik ve patolojik olaylar AH içeriğini etkileyebilmektedir. (74) Vasküler hastalıklar, arteriyoskleroz, iskemi, nekroz ve inflamasyonda rol alan biyomarkerlar AH'de saptanabilmektedir. DRP patogenezinde önemli rolü olan reaktif oksijen radikal oluşumunun aköz hümörde arttığı gösterilmiştir.(75)

Daha önce yapılan çalışmalar, diyabetik hastalarda anjiyogenik faktörlerin, kemokinlerin, inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin vitreus sıvısında (76, 77), göz yaşında (78) ve aköz hümörde (79, 80) artmış seviyelerini gösterilmiştir. Vitreus sıvısı retinadaki patolojik değişiklikleri daha iyi yansıtmaktadır. Serum ve gözyaşına göre aköz hümör intraoküler durumu daha iyi yansıtmaktadır.

4.1.Lipoproteinler

Plazmadaki temel lipidler kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asitleridir.

Plazmada yağ asitleri, serbest, albumine bağlı veya kompleks oluşturmak üzere diğer bazı organik moleküllerle esterleşmiş olarak bulunur. Kompleks lipidler trigliserid, kolesterol ve fosfolipid olarak üç grupta toplanır. Trigliseridler en fazla bulunan kompleks lipidler olup, yağ asitlerinin depo şeklidir. Dokularda yağ deposunun %95'ini oluşturur. Fosfolipidlerin yapısında ise gliserolün üç hidroksil grubundan ikisi yağ asitleriyle, üçüncü grup ise fosfatla esterleşmiştir. Kolesterol, sekiz karbonlu bir yan zincir taşıyan steran halkasından oluşur. Plazmadaki kolesterolün üçte ikisi uzun zincirli yağ asitleriyle esterleşmiş, üçte biri ise serbest (esterleşmemiş) halde bulunur.

Lipidlerin en karakteristik özelliklerinden biri suda az miktarda, eter, kloroform, benzen gibi çözücülerde kolaylıkla çözünebilir olmasıdır. Lipidler polar ve non-polar olmak üzere ikiye ayrılır. Polar lipidler az da olsa suda çözünebilme özelliği gösterir. Bu grup içerisinde fosfolipidler, glikolipidler, kolesterol ve yağ asitleri yer alır. Non-polar lipidler ise trigliserid ve kolesterol esterleridir. Suda çözünmeyen lipidlerin, çözünür lipid ve protein kompleksi şeklinde kanda taşınmalarını lipoprotein denen özel yapılar sağlamaktadır. Bir lipoprotein de dış kısmında protein (apolipoprotein) ve polar lipidler (fosfolipid ve serbest kolesterol) den oluşan bir tabaka ile iç kısmında hidrofobik ve nötral lipidlerden(trigliserid ve kolesterol esteri) oluşan çekirdek yapısı bulunur. (81-84) İçerdiği lipidlerle hücre plazma membranına benzeyen dış tabaka, plazma ile çekirdekdeki nötral lipidler arasında bir tabaka oluşturur. Böylece, bu polar yüzey, plazmada çözünmeyen kolesterol

esterleri ve trigliseridlerin bir yerden başka bir yere taşınmasını olanaklı kılar.(81)

Plazma lipoproteinleri apolipoproteinler olarak adlandırılan özgün proteinler ve lipidlerin moleküler kompleksleridir. Bu dinamik partiküllerin sentez, yıkım, plazmadan uzaklaştırılmaları sabit bir denge durumundadır.

Lipoprotein partikülleri şunlardır:

- Şilomikronlar
- Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)
- Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)
- Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)

Lipoproteinler hem lipidleri plazmada taşırken çözünür tutmak hem de lipid içeriklerini dokulara verebilmek için etkili bir mekanizma işlevini yerine getirirler.

4.1.1.Plazma lipoproteinlerinin bileşimi

Lipoprotein partikülleri tarafından taşınan belli başlı lipidler ya diyetle ya de novo sentezle elde edilen triaçilgliseroller ve serbest ya da esterleşmiş kolesteroldür. Lipoproteinler nötral lipid çekirdek (trigliserol veya kolesterol esterleri veya her ikisi) ve bunun çevresinde apolipoproteinler, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan bir kabuktan oluşur. Kabuğu oluşturan lipidlerin polar bölgeleri lipoprotein yüzeyine doğru yerleşirler. Bu yerleşme tarzı lipoproteinleri sulu çözeltilerde çözünür kılmaktadır. Lipoprotein partikülleri lipid ve apolipoproteinleri birbirleri arasında sabit bir şekilde karşılıklı değiştirir, bu yüzden herbir partikül sınıfının o anki apoprotein ve lipid içeriği bir miktar değişebilir.

4.1.1.1.Lipoprotein moleküllerinin özellikleri

Şilomikronlar yoğunluk olarak en az, boyut açısından en büyük partiküllerdir ve en çok lipid, en az protein oranına sahiptir. VLDL ve LDL'ler daha yoğundurlar, daha yüksek protein daha az lipid içeriğine sahiptirler. HDL partikülleri plazma lipoproteinlerinin en yoğun olanıdır.

4.1.1.2.Apolipoproteinler

Apolipoproteinler (lipoprotein partikülleri ile birlikte olarak) partiküllerin yapısal bir bileşeni olarak işlev görmeleri, hücre yüzey reseptörleri için

tanıma bölgeleri sağlamaları ve lipoprotein metabolizmasında yer alan enzimlerin aktivatörü veya koenzimi olmaları gibi bir grup farklı işlevlere sahiptirler. Lipoproteinler hücre içine absorbe edilirken apolipoproteinler ligand (spesifik bir reseptöre bağlanan madde) gibi davranırlar. Apolipoproteinler yapı ve işlevleri açısından Apo A-1, Apo A-2, Apo B, Apo C-2, Apo C-3 ve Apo E olmak üzere altı alt gruba ayrılırlar.

4.1.2.Şilomikron metabolizması

Şilomikronlar barsak mukoza hücrelerinde üretilir ve besinsel triaçilgliserol, kolesterol ve kolesterol esterlerini, ayrıca bu hücrelerde yapılan ilave lipidleri periferik dokulara taşırlar.

A.Şilomikron bileşenlerinin biraraya getirilmesi

Apolipoprotein sentezi endoplazmik retikulumda başlar, daha sonra endoplazmik retikulum ve golgiden geçerken glikozillenirler. Apolipoproteinler ve lipidlerin şilomikron yapısına katılmaları endoplazmik retikulumdan golgiye geçerlerken meydana gelir. Golgide salgılayıcı veziküller içinde paketlenip ekzositoz yoluyla hücrelerden lenfatik sisteme verilirler.

B.Olgunlaşmamış şilomikron partiküllerinin değişikliğe uğraması

Barsak mukoza hücreleri tarafından salınan partikül 'nascent' şilomikron olarak adlandırılır ve apolipoprotein B-48 (Apo B-48) içerir. Şilomikron plazmaya ulaştığında apolipoprotein E ve apolipoprotein C'leri alarak hızla değişikliğe uğrar. Apo E ve B-48 ile birlikte karaciğer reseptörleri tarafından tanınır. Alınan Apo C'lerden biri Apo C-II'dir. Bu apoprotein lipoprotein lipazın aktivasyonu için gereklidir.

C.Triaçilgliserollerin lipoprotein lipaz tarafından yıkılması

Lipoprotein lipaz çoğu dokunun kapillerlerinde bulunan eksi yüklü hücre dışı yerleşimli bir enzimdir. Yağ dokusu, kalp ve iskelet kası kapillerlerinde daha bol bulunur. Lipoprotein lipaz dolaşımdaki lipoprotein partiküllerinde bulunan Apo C-II tarafından aktiveştirilir ve bu partiküllerdeki triaçilgliserolleri hidroliz eder. Hidroliz sonucunda monoaçilgliserol, yağ asitleri ve gliserol meydana gelir.

D.Şilomikron kalıntılarının oluşumu

Şilomikron dolaşımında bulunurken ve çekirdeğindeki triaçilgliseroller lipoprotein lipaz tarafından yıkılırken, boyutları küçülür yoğunluğu ise artar. Geriye kalan partikül kalıntısı 'remnant' (kalıntı) olarak adlandırılır. İnsanlarda bu şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir.

4.1.3.VLDL metabolizması

VLDL'ler karaciğerde üretilir. Bu lipoproteinler büyük çoğunlukla triaçilgliserolden oluşmuştur. Fonksiyonları triaçilgliserolleri karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. VLDL oluşması bir protein olan Apo B100'ün basamak tarzında lipidasyonunu kapsar.(85) Olay granüllü endoplazmik retikulumda Apo B100'ün sekretuar yolağa kotranslasyonel olarak girmesi ve eş zamanlı olarak mikrozomal trigliserid transfer protein tarafından lipide olması ile başlar. Yağ asitlerinin karaciğere akışı trigliserit formasyonunu arttırır, ki bu da yağ asitlerinin VLDL formasyonu üzerine olan etkisini açıklar.

A.VLDL'nin saliverilmesi

VLDL'ler karaciğerden apolipoprotein B-100 ve A-1'i içeren olgunlaşmamış VLDL partikülleri olarak saliverilirler. Bunlar dolaşımdaki HDL'den de Apo C-II ve E alır.

B.Dolaşımdaki VLDL'nin değişikliğe uğraması

VLDL'ler dolaşımında yapısal değişikliğe uğrarlar. Triaçilgliseroller lipoprotein lipaz tarafından yıkılır, bu durum VLDL'nin boyutlarının küçülmesine ve daha yoğun olmasına neden olur. C ve E apolipoproteinlerinden oluşan yüzey bileşenleri HDL'ye transfer edilir. Son olarak kolesterol esterleri bir yer değiştirme reaksiyonuyla HDL'den VLDL'ye transfer edilirler.

C.Plazmada VLDL'den LDL oluşumu

Bu değişikliklerden sonra VLDL plazmada LDL'ye dönüştürülür.

4.1.4.LDL metabolizması

LDL partikülleri Apo B-100'ü tutar ve dokulara kolesterol taşır. Fakat diğer apolipoproteinlerini HDL'ye verir. LDL, VLDL'den çok daha az triaçilgliserol içerir ama kolesterol ve kolesterol esterleri içeriği yüksektir.

4.1.5.HDL metabolizması

HDL partikülleri karaciğerde sentezlenir ve ekzositoz ile kana salıverilirler. HDL karaciğerde yıkılır ve kolesterol salıverilir. Apo C-II HDL'den VLDL ve şilomikronlara transfer edilir. Apo C-II lipoprotein lipazın aktivatörüdür. HDL dokulardan aldığı serbest kolesterolü esterleştirmek için fosfatidilkolin;kolesterolasiltransferazı (PCAT) kullanır. HDL partikülleri sadece diğer plazma lipoproteinlerinin normal metabolizması için gereksinim duyulan apolipoproteinlerin kaynağı olarak hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda şilomikron kalıntıları ve LDL'lerin kendilerine ait hücre yüzey reseptörlerine bağlanmalarından ve hücre içine alınmalarından önce bu apolipoproteinlerin çoğunu geri alırlar. HDL Apo A, Apo E ve Apo C içerir ve kolesterolü dokulardan alır. Apo A1 HDL proteinin %70'ini oluşturan ana apo A proteindir. Yeni salgılanan HDL'ler ağırlıklı olarak esterleşmemiş kolesterol, fosfolipid ve Apo E, Apo A, Apo C'nin dahil olduğu bir grup apolipoproteinleri içeren disk şeklinde partiküllerdir. Bu partiküller kolesterol olarak hızla küresel partiküllere dönüşürler. Serbest kolesterol HDL tarafından bir kez alındıktan sonra, hemen PCAT tarafından esterleştirilir. PCAT karaciğerde sentezlenen bir plazma enzimidir ve HDL'nin Apo A-I'i tarafından aktifleştirilir.

Küresel HDL partikülleri karaciğer tarafından reseptör aracılı endositoz yoluyla alınır ve kolesterol esterleri yıkılır. Kolesterol böylece ya lipoproteinlerin bünyesinde tekrar paketlenir, ya safra asitlerine dönüştürülür ya da vücuttan uzaklaştırmak için safraya salgılanır.

5.Amaç

Tip 2 diyabetteki lipid anormalliklerinin ateroskleroz açısından zararlı olduğunu öne süren sağlam kanıtlar mevcuttur. Bu metabolik sonuçlar, plazma trigliserid artışını, dolaşımda kalıntı partiküllerin birikimini, küçük yoğun LDL partiküllerinin açığa çıkışını, HDL kolesterol düşüşünü, aynı zamanda da HDL büyüklüğünün indirgenmesini kapsar.

HDL kolesterolün yapısal proteini Apo A1; periferik dokulardan karaciğere kolesterol geri taşınımı artırarak ve düz kas hücre sitotoksitesini ve endotel disfonksiyonunu artıran LDL'nin oksidasyonunu azaltarak vazoprotektif mekanizmaları aktive eder.(86) Apo A1 lipid birikimini önler ve diyabet nedeniyle oluşan oksidatif stresten retinayı potansiyel bir reaktif oksijen scavengeri gibi davranarak korurlar.

LDL kolesterolün ana komponenti Apo B aterojenisiteyi yansıtmaktadır. Düşük serum Apo A1/Apo B oranı ateroskleroz için bir risk faktörü olarak ele alınmaktadır (6). Bu nedenle Apo B/Apo A1 oranı hem hasar verici hem de koruyucu lipoprotein yolları hakkında bilgi verebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4, 87).

Dislipidemi, kardiyovasküler hastalıkların en önemli risk faktörü olan sistemik bir bozukluktur. Sıkı glisemik ve kan basıncı kontrolünün DRP başlangıcı ve progresyonunu azalttığı önemli birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen DRP ve DMÖ patogeneziyle lipidlerin ilişkisi açık değildir.(31)

Çalışmamızda, kan şekeri regülasyonu yanı sıra dislipidemisinin DRP gelişimi ve şiddeti üzerine etkisini, serum ve aköz sıvıdaki Apo B/Apo A-1 oranının, Apo A-1 ve B düzeylerinin bu etkideki yerini, serum ve aköz sıvıdaki Apo A-1 ve B düzeylerinin ve Apo B/Apo A-1 oranının lipid profiliyle korelasyonunu, serum ve aköz Apo A-1 ve B düzeyleri ve Apo B/Apo A-1 oranı ile glikolize hemoglobin (HbA1c), hemoglobin, böbrek fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi DM'si olan ve olmayan bireylerde karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

6.Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na görme azlığı nedeniyle başvuran ve yapılan muayenelerinde katarakt teşhisi konulup fakoemülsifikasyon (FAKO) ve intraoküler lens implantasyon (İOL) cerrahisi uygulanan 60 DM'li hasta ve 60 diyabeti olmayan kontrol hastası dahil edildi. Hastaların hiçbiri daha önce oftalmolojik cerrahi geçirmemişti. Sığ ön kamarası, psödoeksfolyasyonu, glokom tanısı olan ve altı ay içinde panretinal ve/veya fokal/grid fotokoagülasyon yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Antihiperlipidemi tedavisi alan ve sistemik vasküler hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Helsinki Deklerasyonu'na uygun şekilde, etik kurul onayı alındı. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi. Hastaların çalışmaya katılma kararı vermesinin ardından hazırlanan bilgilendirilmiş onam formu imzalandı.

Hastaların düzeltilmiş en iyi görme keskinliği alındıktan sonra ön segment biyomikroskopik muayenesi ve +90 diyoptri non-kontakt lens ile fundus muayenesi yapıldı. Goldmann applanasyon tonometrisiyle göz içi basınç ölçümü yapıldı.

Yeterli dilatasyon sonrası OCT çekimi yapıldı. Makula kalınlık haritaları ve radial kesit görüntüleri alındı. Kontrol grubundaki hastaların renkli fundus resimleri çekildi. DM'li hastalara FFA ile DRP tespiti ve evrelemesi yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan intravenöz kan örneği alındı. Açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testi (üre, kreatinin, sodyum,potasyum) hemogram, lipid profili (trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL), HbA_{1c}, apolipoprotein A1 ve B için örnekler toplandı.

HbA_{1c} HPLC yöntemiyle, lipid profili otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle, böbrek foksiyon testleri otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle değerlendirildi. ApoA1 ve B düzeyleri için alınan kan örnekleri apendorf çalışma tüplerine koyularak çalışmaya dahil edilecek toplam hasta sayısına ulaşıncaya kadar -80 derece soğuk hava dolabında muhafaza edildi.

Fakoemülsifikasyon ile katarakt cerrahisi sırasında ön kamara sıvısı korneal yan giriş yerinden, henüz ön kamaraya viskoelastik madde verilmeden önce ön kamara kanülü ile yaklaşık 0.1 cc olacak şekilde alındı.

Alınan örnekler apendorf tüplerine aktarıldı. Örnekler çalışmaya dahil edilecek toplam numune sayısına ulaşıncaya kadar -80 derece soğuk hava dolabında muhafaza edildi.

Eksi 80 derece soğuk hava dolabında muhafaza edilen örnekler toplam sayıya ulaşıldıktan sonra çözdürülerek Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Kan örnekleri otoanalizörde Beckman Coulter AU680 cihazında immünotürbidimetrik yöntemle tespit edildi. Test prensibi:

Bir numune R1 buffer ve R2 antiserum solüsyonu ile karıştırıldığında Apo A1 spesifik olarak anti-insan Apo A1 antikoru ile reaksiyona girer ve çözünmez agregatlar açığa çıkar. Bu agregatların absorbansı numunedeki Apo A1 konsantrasyonu ile orantılıdır.

Bir numune R1 buffer ve R2 antiserum solüsyonu ile karıştırıldığında Apo B spesifik olarak anti-insan Apo B antikoru ile reaksiyona girer ve çözünmez agregatlar açığa çıkar. Bu agregatların absorbansı numunedeki Apo B konsantrasyonu ile orantılıdır.

Aköz sıvıdaki ApoA1 ve B düzeyleri USCNIlife marka ELİZA kitiyle tespit edildi.

7.İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde 'Statistical Package for the Social Science' (SPSS) istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analizler frekans, yüzde dağılımı, ortalama (ort.) \pm standart sapma (SS) biçiminde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uyumadığı Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Grupların kesikli değişkenler açısından farklı olup olmadığı Yates' Ki-kare testi ve Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi.

$P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

8.Bulgular

Çalışmaya 60 tip 2 DMli ve 61 kontrol olacak şekilde 121 hasta dahil edildi. 60 tip 2 DM'li hastanın 30'u erkek (%50), 30'u kadın (%50) ve yaş ortalaması 66.28±8.97 yıl idi.

Hasta grubunda DM süresi ortalama 14.12±7.30 yıl idi. Kontrol grubunu oluşturan 61 hastanın 35'i erkek (%57.4), 26'sı kadın (%42.6) ve yaş ortalaması 67.33±9.96 yıl idi.

Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark yoktu ($P>0.05$).

Tablo 2.1. Hastaların demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol
Yaş	66.28±8.97	67.33±9.96
Kadın	30 (%50)	35 (%57.4)
Erkek	30 (%50)	26 (%42.6)

Sistemik HT varlığı açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($P<0.05$). Tüm hastaların arteriyel kan basınçları regüleydi.

Tablo 2.2. Diyabetik hasta ve kontrol grupları arasında HT dağılımı

			Grup		Toplam
			Hasta	Kontrol	
HT	Var	N	24	12	36
		%	66.7%	33.3%	100.0%
	Yok	N	36	49	85
		%	42.4%	57.6%	100.0%
Toplam		N	60	61	121
		%	49.6%	50.4%	100.0%

$\chi^2 = 5.047$ $p=0.025^*$

* $P<0.05$

Hastaların %50'si insulin, %65'i OAD, %15'i hem OAD hem insulin kullanmaktaydı.

Tablo 2.3. Hasta grubunda tedavi dağılımı

		n	%
İnsülin Kullanımı	Var	30	50.0%
	Yok	30	50.0%
OAD kullanımı	Var	39	65.0%
	Yok	21	35.0%
İnsülin ve OAD kullanımı	Var	9	15.0%
	Yok	51	85.0%

Diyabetik retinopati sınıflandırmasına göre hastaların %28.3'ünde DRP yoktu. %21.7'sinde hafif DRP, %20'sinde orta DRP, %11.7'sinde şiddetli DRP ve %18.3'ünde PDR vardı.

Tablo 2.4. Diyabetik retinopati sınıflandırmasına göre dağılımlar

		N	%
Diyabetik retinopati Derecesi	Yok	17	28.3%
	Hafif NPDR	13	21.7%
	Orta NPDR	12	20.0%
	Şiddetli NPDR	7	11.7%
	PDR	11	18.3%

Hasta grubunda DRP evrelerine göre yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0.05$). Ancak DM süreleri DRP evrelerine göre anlamlı olarak farklı bulundu ($P<0.05$).

Tablo 2.5. DRP evresine göre yaş ve DM sürelerinin karşılaştırılması

Hasta Grubu		N	Ortalama	Std. sapma	Kruskal Wallis testi	P
Yaş	Yok	17	68.76	8.66	5.228	0.265
	Hafif NPDR	13	67.92	8.31		
	Orta NPDR	12	65.50	7.94		
	Şiddetli NPDR	7	64.57	10.53		
	PDR	11	62.45	10.16		
DM süresi	Yok	17	11.41	4.78	14.857	0.005*
	Hafif NPDR	13	11.54	8.40		
	Orta NPDR	12	13.58	7.66		
	Şiddetli NPDR	7	16.86	3.02		
	PDR	11	20.18	7.51		

Hasta grubunda HT olan ve olmayan hastalarda DRP evresi ile ilişki anlamında bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$).

Tablo 2.6. DRP evresi ile HT varlığı arasındaki ilişki

Grup				HT		Toplam
				Var	Yok	
Hasta	DRP Evre	Yok	N	5	12	17
			%	29.4%	70.6%	100.0%
		Hafif NPDR	N	5	8	13
			%	38.5%	61.5%	100.0%
		Orta NPDR	N	6	6	12
			%	50.0%	50.0%	100.0%
		Şiddetli NPDR	N	3	4	7
			%	42.9%	57.1%	100.0%
		PDR	N	5	6	11
			%	45.5%	54.5%	100.0%
		Toplam	N	24	36	60
			%	40.0%	60.0%	100.0%

$\chi^2 = 1.467$ P=0.832

HbA1c değerleri DRP evrelerine göre farklılaşmamaktadır (P>0.05).

Tablo 3.7. DRP evreleriyle HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

Hasta Grubu	N	Ortalama	Std. sapma	Kruskal Wallis testi	P
Yok	17	8.90	2.29	7.508	0.111
Hafif NPDR	13	7.84	1.70		
Orta NPDR	12	9.13	1.66		
Şiddetli NPDR	7	10.23	1.64		
PDR	11	8.64	2.39		

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında AKŞ, üre, kolesterol ve trigliserit düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek; hemogloblin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı (P<0.05).

Tablo 2.8. Hasta ve kontrol gruplarında AKŞ, üre, kolesterol, trigliserit ve hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Std. sapma	T	P
<i>AKŞ</i>	Hasta	60	207.45	77.20	8.019	0.000*
	Kontrol	61	117.34	41.40		
<i>Üre</i>	Hasta	60	45.12	24.52	2.129	0.035*
	Kontrol	61	37.70	11.64		
<i>Kolesterol</i>	Hasta	60	217.53	42.05	3.271	0.001*
	Kontrol	61	194.79	34.11		
<i>Trigliserit</i>	Hasta	60	220.08	110.69	3.537	0.001*
	Kontrol	61	158.51	78.28		
<i>Hemoglobin</i>	Hasta	60	13.463	1.69	-1.998	0.048*
	Kontrol	61	14.125	1.94		

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kreatinin, LDL kolesterol, HDL kolesterol, hematokrit ve platelet düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).

Tablo 2.9. Hasta ve kontrol gruplarında kreatinin, LDL, HDL, hematokrit ve trombosit düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Std. sapma	T	P
<i>Kreatinin</i>	Hasta	60	0.9658	0.40	1.817	0.072
	Kontrol	61	0.8598	0.22		
<i>LDL</i>	Hasta	60	126.53	35.97	1.274	0.205
	Kontrol	61	118.90	29.66		
<i>HDL</i>	Hasta	60	48.32	11.99	1.706	0.091
	Kontrol	61	45.20	7.70		
<i>Hematokrit</i>	Hasta	60	40.228	4.92	-1.903	0.060
	Kontrol	61	42.013	5.39		
<i>Trombosit</i>	Hasta	60	253.93	85.66	1.573	0.118
	Kontrol	61	232.92	59.16		

Diyabetik retinopati evresi ile yaş ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ($P>0.05$). Diyabetik retinopati evresi ile DM süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. DM süresi arttıkça DRP şiddeti artmaktaydı ($P<0.05$).

Tablo 2.10. DRP evresi ile yaş ve DM süresi arasında ilişki

Hasta Grubu		N	Ortalama	Std. sapma	Kruskal Wallis testi	P
Yaş	Yok	17	68.76	8.66	5.228	0.265
	Hafif NPDR	13	67.92	8.31		
	Orta NPDR	12	65.50	7.94		
	Şiddetli NPDR	7	64.57	10.53		
	PDR	11	62.45	10.16		
DM süresi	Yok	17	11.41	4.78	14.857	0.005*
	Hafif NPDR	13	11.54	8.40		
	Orta NPDR	12	13.58	7.66		
	Şiddetli NPDR	7	16.86	3.02		
	PDR	11	20.18	7.51		
HbA1c	Yok	17	8.90	2.29	7.508	0.111
	Hafif NPDR	13	7.84	1.70		
	Orta NPDR	12	9.13	1.66		
	Şiddetli NPDR	7	10.23	1.64		
	PDR	11	8.64	2.39		

Diyabetik hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında makula kalınlık değerleri; GCC superior, GCC inferior ve makula kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$).

Tablo 2.11. Diyabetik hasta ve kontrol gruplarında GCC superior, GCC inferior ve makula kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Std. sapma	T	P
GCC superior	Hasta	60	97.38	13.73	0.280	0.780
	Kontrol	61	96.74	11.52		
GCC inferior	Hasta	60	98.40	15.46	0.397	0.692
	Kontrol	61	97.39	12.29		
Makula Kalınlığı	Hasta	60	272.92	33.20	0.790	0.431
	Kontrol	61	268.46	28.78		

Hasta grubundakilerin yaşı ile GCC superior ve GCC inferior ölçümleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P<0.05$). Yine yaş ile makula kalınlığı arasındaki ilişki de negatif yönlü fakat anlamlı değildi ($P>0.05$).

Hasta grubundakilerin DM süresi ile makula kalınlığı ve GCC inferior ölçümleri arasında negatif yönlü ilişki bulunmuştur fakat anlamlı değildir ($P>0.05$). Yine DM süresi ile GCC superior arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur ($P>0.05$).

Hasta grubundakilerin HbA1c düzeyi ile makula kalınlığı, GCC superior ve GCC inferior ölçümleri arasında pozitif yönlü anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ($P>0.05$).

Tablo 2.12. Diyabetik hasta grubunda GCC superior, GCC inferior ve makula kalınlık ölçümlerinin yaş, DM süresi ve HbA1c değerleriyle ilişkisi

		GCC superior	GCC inferior	Makula Kalınlığı
Yaş	Pearson Korelasyon	-0.292	-0.331	-0.116
	P	0.024	0.010	0.376
DM süresi	Pearson Korelasyon	0.019	-0.027	-0.015
	P	0.888	0.837	0.907
HbA1c	Pearson Korelasyon	0.065	0.190	0.165
	P	0.623	0.146	0.209

Kontrol grubunda yaş ile GCC superior arasında negatif yönlü anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ($P>0.05$). Yine yaş ile GCC inferior arasında negatif yönlü anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ($P>0.05$). Ancak yaş ile makula kalınlığı arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P<0.05$).

Tablo 2.13. Kontrol grubunda GCC superior, GCC inferior ve makula kalınlık ölçümlerinin yaş ile ilişkisi

		GCC superior	GCC inferior	Makula Kalınlığı
Yaş	Pearson Korelasyon	-0.210	-0.240	-.263(*)
	P	0.104	0.063	0.041

Hasta grubunda cinsiyete göre kolesterol, LDL ve HDL değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($P<0.05$). Ancak, trigliserit değerinde cinsiyete göre anlamlı değişiklik izlenmemiştir ($P>0.05$). Kadınlarda kolesterol, LDL ve HDL değerleri erkeklerden daha yüksektir ($P<0.05$).

Tablo 2.14. Hasta grubunda yaş ile LDL, HDL, kolesterol ve trigliserit düzeylerinin ilişkisi

Grup		Cinsiyet	N	Ortalama	Std. sapma	T	P
Hasta	<i>Kolesterol</i>	Kadın	30	232.43	43.76	2.914	0.005*
		Erkek	30	202.63	34.96		
	<i>LDL</i>	Kadın	30	138.27	38.31	2.653	0.010*
		Erkek	30	114.80	29.65		
	<i>HDL</i>	Kadın	30	52.60	12.28	2.941	0.005*
		Erkek	30	44.03	10.19		
	<i>Trigliserit</i>	Kadın	30	232.43	116.64	0.862	0.392
		Erkek	30	207.73	104.93		

Diyabetik hasta grubunda aköz Apo B 234.86 ± 222.32 ng/ml olarak ölçülürken, kontrol grubunda aköz Apo B değeri saptanabilen sadece 3 hasta vardı. Hasta grubunda serum Apo B/A1 oranı 0.91 ± 0.22 ; kontrol grubunda 0.85 ± 0.19 idi.

Hasta grubunda aköz Apo B/A1 oranı 0.62 ± 0.30 idi. Hasta ve kontrol gruplarında serum Apo A1, Apo B/A1, Apo B ve aköz Apo A1 ölçümleri, gruplara göre anlamlı farklılık oluşturmadı ($P > 0.05$).

Tablo 2.15. Diyabetik hasta ve kontrol gruplarında serum Apo A1, serum Apo B, aköz Apo A1, aköz Apo B, serum Apo B/A1 değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Std. sapma	T	P
<i>Serum Apo A1</i>	Hasta	60	122.67	21.75	0.409	0.683
	Kontrol	61	121.13	19.53		
<i>Serum Apo B</i>	Hasta	60	108.67	22.84	1.706	0.091
	Kontrol	61	101.80	21.41		
<i>Aköz Apo A1</i>	Hasta	60	384.07	365.78	0.977	0.330
	Kontrol	61	311.61	445.35		
<i>Aköz Apo B</i>	Hasta	37	234.86	222.32	U= 4.490	0.025
	Kontrol	3	34.33	9.45		
<i>Serum Apo B/A1</i>	Hasta	60	0.91	0.22	1.474	0.143
	Kontrol	61	0.85	0.19		
<i>Aköz Apo B/A1</i>	Hasta	37	0.62	0.30		
	Kontrol					

Diyabetik hasta grubunda aköz örneklerinde Apo B100 saptanabilen hasta sayısı 37 idi, kontrol grubunda ise aköz örneklerinde Apo B100 saptanabilen hasta sayısı 3 olarak bulundu.

Tablo 2.16. Hasta ve kontrol grubunda aköz Apo B değerlendirme yüzdeleri

Grup	Aköz apo B	n	%	Grup	Aköz apo B	N	%
Hasta	Yok	23	38.3	Kontrol	Yok	58	95.1
	Var	37	61.7		Var	3	4.9
	Total	60	100.0		Total	61	100.0

Hasta grubunda aköz Apo B varlığı veya yokluğu, DRP evresine göre farklılık göstermekteydi ($P<0.05$). DRP şiddeti arttıkça aköz sıvıda Apo B saptanma oranı artmaktaydı. DRP'si olmayanlarda aköz Apo B hiç saptanmazken, şiddetli NPDR ve PDR hastalarının tamamında aköz Apo B saptandı.

Tablo 2.17. DRP evrelerine göre aköz Apo B değerlendirme yüzdeleri

			Aköz Apo B		Toplam	
			Yok	Var		
DRP evresi	<i>Yok</i>	N	17	0	17	
		%	100.0%	0.0%	100.0%	
	<i>Hafif NPDR</i>	N	5	8	13	
		%	38.5%	61.5%	100.0%	
	<i>Orta NPDR</i>	N	1	11	12	
		%	8.3%	91.7%	100.0%	
	<i>Şiddetli NPDR</i>	N	0	7	7	
		%	0.0%	100.0%	100.0%	
	<i>PDR</i>	N	0	11	11	
		%	0.0%	100.0%	100.0%	
	Toplam		N	23	37	60
			%	38.3%	61.7%	100.0%
Ki kare=43.106 P=0.0000*						

Aköz sıvıda Apo B saptanabilen hastaların diyabet süresi 16.08 ± 7.92 yıl; aköz sıvıda Apo B saptanamayan hastaların diyabet süresi 10.96 ± 4.85 yıldır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0.05$). Diyabet süresi arttıkça aköz sıvıda Apo B saptanma oranı artmaktaydı. Ancak, aköz sıvıda Apo B saptanabilen hastaların HbA1c ölçümleri ile aköz sıvıda Apo B

saptanamayan hastaların HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$).

Tablo 2.18. Diyabetik hasta grubunda aköz sıvıda Apo B saptanmasıyla diyabet süresi ve HbA1c arasındaki ilişki

	Aköz apo B	N	Ort.	Std. sapma	Mann Whitney U	P
<i>Diyabet süresi</i>	Yok	23	10.96	4.85	250.500	0.007
	Var	37	16.08	7.92		
<i>HbA1c</i>	Yok	23	8.6278	2.18	381.000	0.499
	Var	37	8.9441	2.00		

Diyabetik hasta grubunda DRP evresine göre serum ve aköz Apo B/A1 değerleri arasındaki fark anlamlı mevcuttu ($P<0.05$). DRP şiddeti arttıkça Apo B/ A1 aköz sıvıda ve serumda artmaktaydı.

Tablo 2.19. Diyabetik hasta grubunda serum ve aköz Apo B/A1 değerleri ile DRP evresi arasındaki ilişki

Serum Apo B/A1	N	Ort.	Std. sapma	Kruskal Wallis Testi	P
<i>Yok</i>	17	0.92	0.19	10.336	0.035
<i>Hafif NPDR</i>	13	0.74	0.19		
<i>Orta NPDR</i>	12	0.92	0.22		
<i>Şiddetli NPDR</i>	7	1.01	0.21		
<i>PDR</i>	11	1.00	0.20		

Aköz Apo B/A1	N	Ort.	Std. sapma	Kruskal Wallis Testi	P
<i>Hafif NPDR</i>	8	0.29	0.12	16.767	0.001
<i>Orta NPDR</i>	11	0.56	0.27		
<i>Şiddetli NPDR</i>	7	0.73	0.27		
<i>PDR</i>	11	0.84	0.21		

Serum Apo B/A1 oran değerleri ile HbA1c, makula kalınlığı, GCC superior, GCC inferior ölçümleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($P>0.05$).

Tablo 2.20. Diyabetik hasta grubunda serum Apo B/A1 ile HbA1c, makula kalınlığı, GCC superior ve inferior arasında ilişki

Hasta Grubu	HbA1c	Makula Kalınlığı	GCC Superior	GCC İnfierior
<i>Serum apo B/A1</i>	0.087	0.086	0.083	0.067

Aköz Apo B/A1 değeri ile GCC superior ve GCC inferior ölçümleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($P>0.05$). Diğer taraftan aköz Apo B/A1 oran değerleri ile HbA1c, makula kalınlığı ve aköz apo B ölçümleri arasında korelasyon katsayıları pozitif yönlü; aköz Apo A1 ile negatif yönlü anlamlı olmayan birer ilişki bulunmuştur ($P>0.05$).

Tablo 2.21. Diyabetik hasta grubunda aköz Apo B/A1 ile HbA1c, makula kalınlığı, GCC superior ve inferior, aköz Apo A1, aköz Apo B arasında ilişki

Hasta Grubu	HbA1c	Makula Kalınlığı	GCC Superior	GCC İnfierior	Aköz Apo A1	Aköz apo B
Aköz apo B/A1	0.225	0.155	0.079	0.086	-0.220	0.303

Serum Apo A1 değerleri ile trigliserit değerleri arasında korelasyonların sıfıra çok yakın değerler olması sebebiyle ilişki anlamlı değildi ($P>0.05$). Diğer taraftan serum Apo A1 oran değerleri ile kolesterol ve LDL ölçümleri arasında korelasyon katsayıları pozitif yönlü düşük düzeyde olup, kolesterol ile serum Apo A1 değişkeni arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($P<0.01$). Serum Apo A1 ile HDL arasında ise orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P<0.01$).

Aköz Apo A1 değerleri ile kolesterol, HDL ve LDL ölçümleri arasında korelasyonlar sıfıra çok yakın değerler olması sebebiyle ilişki olmadığı söylenebilir. Aköz Apo A1 ile trigliserit değerleri arasında ise negatif yönlü düşük düzeyde anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ($P>0.05$).

Tablo 2.22. Diyabetik hasta grubunda serum ve aköz apo A1 değerleriyle kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki

	Kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit
<i>Serum Apo A1</i>	0.333*	0.237	0.605*	0.045
<i>Aköz Apo A1</i>	0.079	0.085	0.087	-0.116

* $P<0.01$

Serum Apo B değeri ile kolesterol ve LDL ölçümleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P<0.01$). Trigliserit ölçümleri ile serum Apo B arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P<0.05$).

Aköz Apo B değeri ile kolesterol ve LDL ölçümleri arasında korelasyonların sıfıra çok yakın değerler olması sebebiyle ilişki olmadığı söylenebilir. Aköz Apo B ile HDL ölçümleri arasında ise negatif yönlü; trigliserit ölçümleri ile pozitif yönlü anlamlı olmayan ilişki bulunmuştur ($P>0.05$).

Tablo 2.23. Diyabetik hasta grubunda serum ve aköz Apo B değerleriyle kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki

	Kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit
<i>Serum Apo B</i>	.701**	.650**	0.119	.291*
<i>Aköz Apo B</i>	0.021	-0.037	-0.127	0.101

* $P<0.05$ ** $P<0.01$

Serum Apo B/A1 oranı ile kolesterol ve LDL ölçümleri arasında pozitif yönlü; HDL ile negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($P<0.01$).

Aköz Apo B/A1 oranı ile trigliserit arasında pozitif yönlü; HDL ile negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($P<0.05$).

Tablo 2.24. Diyabetik hasta grubunda serum ve aköz Apo B/A1 değeri ile kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki

	Kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit
<i>Serum Apo B/A1</i>	.351**	.401**	-.336**	0.208
<i>Aköz Apo B/A1</i>	-0.111	-0.226	-.354*	.387*

* $P<0.05$ ** $P<0.01$

Kontrol grubunda serum Apo A1 değerleri ile HDL, LDL ve kolesterol değeri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunurken, en yüksek ilişki HDL ile serum Apo A1 değerleri arasındadır.

Kontrol grubunda serum Apo B değerleri ile trigliserit, LDL ve kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Trigliserit deęeri ile dūřuk dūzeyde, kolesterol ve LDL deęerleri arasında yūksek dūzeyde iliřki bulunduęu sūylenbilir. Serum Apo B ile HDL deęerleri arasında katsayının sıfıra yakın olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı bir iliřki olmadıęı sūylenbilir.

Kontrol grubunda akōz Apo A1 ile HDL, LDL, trigliserit ve kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı birer ilişki yoktur.

Tablo 2.25. Kontrol grubunda serum Apo A1, Apo B ve akōz Apo A1 değerleriyle kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri arasındaki ilişki

	Kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit
<i>Serum apo A1</i>	.417**	.322*	.734**	-0.060
<i>Serum apo B</i>	.796**	.692**	0.037	.335**
<i>Akōz apo A1</i>	-0.104	-0.036	0.126	-0.126

*P<0.05 **P<0.01

9.Tartışma

Lipid bozukluklarıyla DRP arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olmasına rağmen kan glukoz seviyesi ve kan basıncı gibi risk faktörleri kadar kesin ilişkisi belirlenememiştir. Diyabetik hastaların retinalarındaki lipoproteinlerin kaynağı ve diyabetik retinopati patogenezindeki rolleri hakkındaki bilgiler çok azdır.

Aterosklerotik plaklardaki okside lipoproteinlerin Apo B içerisindeki tirozin rezidülerinin nitrasyonu ile üretildiği gösterilmiştir.(88) Okside HDL'nin okside LDL'den daha hızlı üretildiği gösterilmiştir ki, bu da okside HDL'nin aterosklerotik oluşumun bir diğer tetikleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.(89) Gözyaşındaki native Apo A1, laktoferrin ve lizozim gibi reaktif oksijen türevlerinin etkili bir temizleyicisidir.(90) Hastalar DM nedeniyle oksidatif strese maruz kaldıklarında Apo A1 oküler yüzeyi reaktif oksijen türevlerinde korumada önemli bir rol oynayabilmektedir.(9)

Kawai ve ark. yaptığı çalışmada PDR'li hastaların gözyaşlarında HDL benzeri partiküller saptamışlardır. Buna karşılık LDL partikülleri ve ana komponenti olan Apo B yoktur. HDL partiküllerinin ana proteini Apo A1 sağlıklı göz yaşında saptanmazken, diyabetik hastaların gözyaşlarında Western blot yöntemiyle saptanmış ve DRP şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Apo A1'in lakrimal bezden salgılandığı veya bir miktar da DRP'nin şiddetine bağlı olarak artan oranda kapiller hasardan sızdığını gösterilmiştir.(91)

Bizim çalışmamızda, hem hasta hem kontrol grubunda aköz sıvıda Apo A1 saptadık. Ancak aköz sıvıda Apo B hasta grubunun %61.7'sinde kontrol grubunun %4.9'unda tespit edildi. Aköz sıvıda Apo B saptanan hastaları diyabetik retinopatinin evresine göre karşılaştırdığımızda DRP şiddeti arttıkça Apo B saptanma miktarının arttığı sonucuna vardık. Diyabet süresi arttıkça da aköz Apo B saptanma miktarı anlamlı olarak artmaktaydı. DRP saptanmayan hastaların hiçbirinde aköz Apo B saptanmazken, hafif NPDR'si olanların %61.7'sinde, orta NPDR'si olanların %91.7'sinde, şiddetli NPDR'si ve PDR'si olanların tamamında aköz Apo B değerleri ölçüldü. Tüm hastalarda Apo A1 saptanırken, Apo B saptanamamasının bir nedeni farklı molekül ağırlığına sahip olmaları olabilir. Apo A1'in molekül ağırlığı 28.1 kD

iken Apo B100'ün molekül ağırlığı 540 kD'dur. DRP şiddetiyle aköz sıvıda Apo B saptanma oranının artışı da DRP'ye bağlı gelişen vasküler hasar sonucunda büyük molekül ağırlıklı Apo B molekül geçişinin artması olabilir.

Garcia ve ark. insan vitreus sıvısının proteomik analizinde Apo A1'in intraoküler üretimini PDR'li hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.(92) Simo ve ark. da proteomik analiz yöntemiyle yaptığı bir çalışmada non-diyabetik donör retinasıyla klinik olarak retinopatisi olmayan diyabetik donörlerin retinalarını karşılaştırmışlar ve Apo A1 retina mRNA ekspresyonunun daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.(93) Simo ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada da diyabetik hastaların retinalarında sadece Apo A1 mRNA'sında değil ayrıca protein içeriklerinde de ekspresyonunun artmış olduğunu gösterilmiştir. Ölmeden iki yıl önce yapılan oftalmolojik muayenelerinde mikrovasküler anomalisi olmayan donörlerin retinaları incelenmiş ve DRP başlangıç aşamasında olan nörodejenerasyon bulguları (apoptozis ve gliyal aktivasyon oranlarında artış) saptanmıştır. Bu nedenle Apo A1 ekspresyonunun artışının diyabetik hasta retinalarında erken bulgu olabileceğini öne sürülmüştür. Ayrıca RPE, retinada Apo A1'in ana kaynağıdır. (94)

Miljanovic ve ark. serum lipid seviyeleriyle sert eksuda ve klinik anlamlı makula ödemi arasında ilişki bulmuştur ancak DRP progresyonu ve PDR oluşumu arasında ilişki bulmamıştır.(43) Leung ve ark. (95) retinanın mikrovasküler hastalıklarıyla serum lipid seviyeleri arasında ilişki tespit edememiştir. Uçgun ve ark. serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini eksudatif DMÖ olan hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Ancak trigliserid, HDL ve VLDL seviyeleri gruplar arasında farklı bulunmamıştır.(96)

Çalışmamızda, DRP gelişmesinde risk faktörleri açısından sonuçlarımız; diyabetik hastalarda DRP şiddetiyle yaş ve HbA1c arasında anlamlı ilişki bulunmadı; DM süresi ile arasında anlamlı ilişki vardı, DM süresi arttıkça DRP şiddeti artmaktaydı. Diyabetik hasta grubunda HT sıklığı kontrol grubundan daha fazlaydı; ancak diyabetik hasta grubunda DRP şiddetiyle HT sıklığı arasında fark yoktu. Diyabetik hasta grubunda AKŞ, üre, kolesterol ve

trigliserit değerleri kontrol grubundan daha yüksek; hemoglobin daha düşük olarak saptandı. Diyabetik hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kreatinin, LDL, HDL, hematokrit ve platelet değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Bizim sonuçlarımız da Miljavonic ve ark. ve Leung ve ark. tarafından bulunan sonuçlara benzerdi. Serum lipid seviyeleriyle diyabetik retinopati evresi arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Sasongko ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DRP ile, serum Apo A1 seviyesi arasında ters; serum Apo B seviyesi ve Apo B/ A oranı arasında doğrusal bir bağlantı saptanmıştır. Apo A1, Apo B seviyeleri ve Apo B/ A1 oranı ile DRP varlığı ve şiddeti arasında anlamlı ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur.(97)

Hu ve ark. da orta NPDR ve PDR'li tip 2 DM'li hastalarda yaptıkları çalışmada düşük serum Apo A1 seviyesi ve düşük Apo A1/B oranıyla retinopati arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Bulgular Sasongko ve ark. tarafından buunan sonuçlarla benzerdir.(98)

Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunda DRP evresine göre serum ve aköz Apo B/A1 değerleri arasında anlamlı ilişki vardı. DRP şiddeti arttıkça Apo B/A1 değerleri aköz sıvıda ve serumda artmaktaydı. Serum Apo B/A1 oranı ile kolesterol ve LDL lmleri arasında pozitif yönlü; HDLdeğeri ile negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptadık. Yine aköz Apo B/A1 oran değerleri ile trigliserit arasında pozitif yönlü; HDL ile negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptadık.

Wu ve ark. diyabeti olan ve olmayan hastaların retinalarında Apo B olduğunu ve DRP'nin şiddetiyle orantılı bir şekilde salınımının arttığını göstermiştir. Ayrıca retinal kapilller perisit kaybına neden olduğunu bildirmişlerdir.(99)

Lyons ve ark. Apo A1 ile küçük yoğun LDL partiküllerinin serum seviyelerinin ve Apo B ile tip 1 DM'lilerde retinopatiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yüksek Apo B seviyeleri ve düşük Apo A1 seviyeleri retinopatinin şiddetiyle ilişkilidir. (100)

Çalışmamızda diyabetik hasta grubunda serum Apo A1 ile HDL arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki vardı. Serum Apo B değerleri ile kolesterol ve

LDL ölçümleri arasında orta düzeyde, trigliserit düzeyleri ile de düşük düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptadık.

The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study (FIELD)'de serum lipidleri ile DRP varlığı veya progresyonu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Fenofibratla tedavi edilen tip 2 DM'li hastalarda lazer tedavi oranının azaldığı gösterilmiştir.(101, 102) Ayrıca serum lipid seviyelerden daha çok, retina içi lipid transport mekanizmaları DRP patogenezinin daha önemli olabilmektedir.(103, 104)

Diyabetik hasta retinalarında vasküler değişikliklerden önce nöronal anormallikler gelişir. DRP gelişmemiş DM'li hastaların makulası normal olgulardan daha incedir. DM'li hastalarda maküler kalınlık artışı vasküler geçirgenlik artışıyla ilişkilendirilebilir. RNFL kalınlık azalması retinal gangliyon hücre aksonlarının dejenerasyonuna bağlıdır. Gangliyon hücrelerin dendritleri iç plaksiform tabakada yer alır. Bu nedenle diyabetik hastalarda iç plaksiform tabakanın kalınlık değişiklikleri RNFL kalınlık değişiklikleri hakkında bilgi sağlayabilecektir.(105, 106) DRP'nin başlangıç evresinde RNFL normal olgulardan daha incedir. Ayrıca RNFL kalınlığı diyabet süresiyle ilişkilidir. RNFL kalınlığı diyabet süresince progresif olarak azalır.(105) Sugimoto ve ark. retinopatisiz diyabetik hastaların RNFL'sinin kontrol grubundan anlamlı olarak ince olduğunu göstermiştir.(107) Van Dijk ve ark.da başlangıç DRP bulguları olan diyabetik hastalarda, maküler alanın, GCC ve iç plaksiform tabakalarının kontrol grubundan daha ince olduğunu göstermiştir.(106) Peng ve ark.ı prelinik retinopatili hastalarda ortalama ve üst kadran peripapiller RNFL kalınlığının sağlıklı olgulardan daha ince olduğunu bildirmiştir.(108)

Çalışmamızda, diyabetik hasta grubuyla kontrol grubu arasında makula kalınlık, GCC superior ve GCC inferior ölçümleri arasında fark yoktu. Diyabetik hastalarda yaş arttıkça GCC superior ve inferior ölçümleri azalmaktaydı. Diyabetik hastalarda DM süresi, HbA1c değerleri, serum Apo B/A1 oran değerleri, aköz Apo B/A1 değeri ile makula kalınlık, GCC superior ve GCC inferior ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Sonuç olarak, aköz sıvıda ve serumda Apo B/A1 oranı arttıkça diyabetik retinopati şiddeti artmaktadır. Apo B/A1 oranı diyabetik retinopatili hastaların

takibinde klinik progresyon açısından bir gösterge olabilir. Bu konuda vitreus sıvısının da değerlendirildiği geniş ölçekli ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

10.Kaynaklar

1. Zimmet P. WJ, de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Eds: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press,1635-46.
2. Federation. ID. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels. 2009.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414(6865):782-7.
4. Davidson MH. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated Clinical cardiology. 2009;32(9):482-6.
5. Ganda OP. Refining lipoprotein assessment in diabetes: apolipoprotein B makes sense. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2009;15(4):370-6.
6. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet. 2008;372(9634):224-33.
7. Kahn CR WG, King GL, Moses AC,, Smith RJ JA. Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition. 2005:332-40.
8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160-7
9. Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 21(Suppl. 1): S5-S19, 1998
10. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, WHO Publ., Geneva, 1999
11. Yenigün M., 2001, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 51- 849 s.
12. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. Diabetes Care 2009;32(Suppl.1):S13-61.
13. Rosenblatt B.J. Benson W.E. Diabetic retinopathy in: Yanoff M, Duker JS, Editor. Ophthalmology İkinci Basım 2004 Mosby, 117. Kısım. s: 877–886.

14. Seifart U, Stempel I. [The dry eye and diabetes mellitus]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1994;91(2):235-9.
15. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *American journal of ophthalmology*. 1995;119(3):295-300.
16. Kim SI, Kim SJ. Prevalence and risk factors for cataracts in persons with type 2 diabetes mellitus. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 2006;20(4):201-4.
17. Obrosova IG, Chung SS, Kador PF. Diabetic cataracts: mechanisms and management. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2010;26(3):172-80.
18. Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. *Endocrine reviews*. 2005;26(3):380-92.
19. Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Seminars in ophthalmology*. 2009;24(2):113-21.
20. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Progress in retinal and eye research*. 2007;26(5):470-85.
21. Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y, Takasu T, Kajinuma H, Kuzuya N, et al. Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*. 1990;10(1):19-27.
22. Said G. Focal and multifocal diabetic neuropathies. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2007;65(4B):1272-8.
23. Ostric M, Vrca A, Kolak I, Franolic M, Vrca NB. Cranial nerve lesion in diabetic patients. *Collegium antropologicum*. 2011;35 Suppl 2:131-6.
24. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36.
25. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012;35(3):556-64.
26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.

27. Taş A, Bayraktar M Z. Diyabetik Hastalarda Retinopati Sıklığı ve risk faktörleri *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47:164-74
28. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;105(6):998-1003.
29. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(4):520-6.
30. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(4):527-32.
31. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
32. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of ophthalmology*. 1995;113(1):36-51.
33. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
34. Danne T, Weber B, Hartmann R, Enders I, Burger W, Hovener G. Long-term glycemic control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. Follow-up of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes care*. 1994;17(12):1390-6.
35. Fong DS, Ferris FL, 3rd, Davis MD, Chew EY. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(2):137-41.
36. Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Archives of ophthalmology*. 1997;115(3):351-6.
37. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006;49(8):1761-9.

38. Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy?: an update. *Current diabetes reports*. 2008;8(4):270-3.
39. Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes care*. 2012;35(11):2201-6.
40. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46(6):733-49.
41. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1261-5.
42. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1225-34.
43. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(11):2883-92.
44. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1998;39(2):233-52.
45. Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Shamanna BR, Nutheti R, Rao GN, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: Findings from The Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Clinical ophthalmology*. 2007;1(4):475-82.
46. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2004;140(3):211-9.
47. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatric clinics of North America*. 2005;52(6):1735-53.
48. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(20):2579-88.
49. Aiello LP, Cavallerano J, Bursell SE. Diabetic eye disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1996;25(2):271-91.

50. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes care*. 2003;26(9):2653-64.
51. Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis--a new target for future therapy. *Vascular pharmacology*. 2006;44(5):265-74.
52. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Current diabetes reports*. 2011;11(4):244-52.
53. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(8):2916-24.
54. Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes. *Life sciences*. 2006;79(11):1040-8.
55. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(24):11555-8.
56. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye*. 2002;16(3):242-60.
57. Frank RN. The aldose reductase controversy. *Diabetes*. 1994;43(2):169-72.
58. Hattori T, Matsubara A, Taniguchi K, Ogura Y. Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo. *Current eye research*. 2010;35(2):146-54.
59. Agardh CD, Agardh E, Hultberg B, Qian Y, Ostenson CG. The glutathione levels are reduced in Goto-Kakizaki rat retina, but are not influenced by aminoguanidine treatment. *Current eye research*. 1998;17(3):251-6.
60. Bohlen HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilation of normal rat arterioles. *The American journal of physiology*. 1993;265(1 Pt 2):H219-25.
61. Haefliger IO, Flammer J, Beny JL, Luscher TF. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Progress in retinal and eye research*. 2001;20(2):209-25.

62. Huang Q, Yuan Y. Interaction of PKC and NOS in signal transduction of microvascular hyperpermeability. *The American journal of physiology*. 1997;273(5 Pt 2):H2442-51.
63. Aiello LP, Vignati L, Sheetz MJ, Zhi X, Girach A, Davis MD, et al. Oral protein kinase c beta inhibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1,392 eyes) with diabetic retinopathy in the Protein Kinase C beta Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study and the Protein Kinase C beta Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study 2. *Retina*. 2011;31(10):2084-94.
64. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *The New England journal of medicine*. 2005;353(8):839-41.
65. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *The New England journal of medicine*. 1994;331(22):1480-7.
66. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):741-56.
67. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs- an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786-806.
68. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology, A systematic approach*, 6th ed, Butterworth, Oxford 2007
69. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, Foy C, Kirkpatrick JN, Lewis-Barned N, et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2003;20(6):467-74.
70. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1987;94(7):761-74.
71. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):823-33.
72. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Experimental and molecular pathology*. 2003;75(1):95-108.

73. Davis MI, Wilson SH, Grant MB. The therapeutic problem of proliferative diabetic retinopathy: targeting somatostatin receptors. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2001;33(5):2959.
74. Welge-Lüssen U, May CA, Neubauer AS, Priglinger S. Role of tissue growth factors in aqueous humor homeostasis. *Current opinion in ophthalmology*. 2001;12(2):94-9.
75. Sugai M, Ohta A, Ogata Y, Nakanishi M, Ueno S, Kawata T, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in the aqueous humor of diabetic patients. *Endocrine journal*. 2007;54(2):303-9.
76. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2005;243(1):3-8.
77. Demircan N, Safran BG, Soylu M, Ozcan AA, Sizmaz S. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy. *Eye*. 2006;20(12):1366-9.
78. Liu J, Shi B, He S, Yao X, Willcox MD, Zhao Z. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Molecular vision*. 2010;16:2931-8.
79. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Seminars in immunopathology*. 2008;30(2):65-84.
80. Cheung CM, Vania M, Ang M, Chee SP, Li J. Comparison of aqueous humor cytokine and chemokine levels in diabetic patients with and without retinopathy. *Molecular vision*. 2012;18:830-7.
81. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, Lipoproteins, And Apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, editörs. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd edition. W. B. Saunders Company USA. 1999; 809-861
82. Naito HK : Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. *Clinical Chemistry*, Editörler: Lawrence Kaplan , Amadeo J.Pesce , Steven C.Kazmierczak, Mosby, 4.baskı, pp.603-638,2003.
83. Bhagavan NV: Plasma Lipoproteins. *Medical Biochemistry*. 4th edition, Harcourt Academic Press, pp.429-452, 2002.
84. Mayes PA: Lipid Taşınması ve Depolanması. *Harper'ın Biyokimyası*, Editörler: Robert K. Murray, Peter A.Mayes, Daryl K. Granner, Victor W.

Rodwell, Appleton & Lange, Çevirenler:Gülriiz Mentep, Biltan Ersöz, 22.baskı , Barış Kitabevi, pp.292-326,1993.

85. Olofsson SO, Boren J. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *Journal of internal medicine*. 2005;258(5):395-410.

86. Hill SA, McQueen MJ. Reverse cholesterol transport--a review of the process and its clinical implications. *Clinical biochemistry*. 1997;30(7):517-25.

87. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *Journal of internal medicine*. 2006;259(5):437-46.

88. Leeuwenburgh C, Hardy MM, Hazen SL, Wagner P, Oh-ishi S, Steinbrecher UP, et al. Reactive nitrogen intermediates promote low density lipoprotein oxidation in human atherosclerotic intima. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(3):1433-6.

89. Nakajima T, Sakagishi Y, Katahira T, Nagata A, Kuwae T, Nakamura H, et al. Characterization of a specific monoclonal antibody 9F5-3a and the development of assay system for oxidized HDL. *Biochemical and biophysical research communications*. 1995;217(2):407-11.

90. Mackness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis*. 1995;115(2):243-53.

91. Kawai S, Nakajima T, Hokari S, Komoda T, Kawai K. Apolipoprotein A-I concentration in tears in diabetic retinopathy. *Annals of clinical biochemistry*. 2002;39(Pt 1):56-61.

92. Garcia-Ramirez M, Canals F, Hernandez C, Colome N, Ferrer C, Carrasco E, et al. Proteomic analysis of human vitreous fluid by fluorescence-based difference gel electrophoresis (DIGE): a new strategy for identifying potential candidates in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2007;50(6):1294-303.

93. Simo R, Higuera M, Garcia-Ramirez M, Canals F, Garcia-Arumi J, Hernandez C. Elevation of apolipoprotein A-I and apolipoprotein H levels in the vitreous fluid and overexpression in the retina of diabetic patients. *Archives of ophthalmology*. 2008;126(8):1076-81.

94. Simo R, Garcia-Ramirez M, Higuera M, Hernandez C. Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(2):319-25 e1.

95. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye*. 2005;19(8):861-8.
96. Ucgun NI, Yildirim Z, Kilic N, Gursel E. The importance of serum lipids in exudative diabetic macular edema in type 2 diabetic patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1100:213-7.
97. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Kawasaki R, Jenkins A, Shaw J, et al. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids. *Diabetes care*. 2011;34(2):474-9.
98. Hu A, Luo Y, Li T, Guo X, Ding X, Zhu X, et al. Low serum apolipoprotein A1/B ratio is associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2012;250(7):957-62.
99. Wu M, Chen Y, Wilson K, Chirindel A, Ihnat MA, Yu Y, et al. Intraretinal leakage and oxidation of LDL in diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(6):2679-85.
100. Lyons TJ, Li W, Wells-Knecht MC, Jokl R. Toxicity of mildly modified low-density lipoproteins to cultured retinal capillary endothelial cells and pericytes. *Diabetes*. 1994;43(9):1090-5.
101. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-97.
102. Simo R, Hernandez C. Fenofibrate for diabetic retinopathy. *Lancet*. 2007;370(9600):1667-8.
103. Tserentsoodol N, Sztejn J, Campos M, Gordiyenko NV, Fariss RN, Lee JW, et al. Uptake of cholesterol by the retina occurs primarily via a low density lipoprotein receptor-mediated process. *Molecular vision*. 2006;12:1306-18.
104. Tserentsoodol N, Gordiyenko NV, Pascual I, Lee JW, Fliesler SJ, Rodriguez IR. Intraretinal lipid transport is dependent on high density lipoprotein-like particles and class B scavenger receptors. *Molecular vision*. 2006;12:1319-33.
105. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye*. 2009;23(4):884-9.

106. Van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RP, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(7):3404-9.

107. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2005;219(6):379-85.

108. Peng PH, Lin HS. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in non-glaucomatous Taiwanese. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2008;107(8):627-34.