

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
I. GÖZ KLİNİĞİ  
Şef: Doç. Dr. Ahmet Fazıl NOHUTCU

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA  
KLİNİK ANLAMLI MAKÜLA ÖDEMİ ÜZERİNE ETKİLİ  
RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Erkan ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2005

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
I. GÖZ KLİNİĞİ  
Şef: Doç. Dr. Ahmet Fazıl NOHUTCU

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA  
KLİNİK ANLAMLI MAKÜLA ÖDEMİ ÜZERİNE ETKİLİ  
RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Erkan ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Ateş YANYALI

İSTANBUL

2005

## ÖNSÖZ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Göz Kliniği'nde uzmanlık eğitimim sırasında bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik şefimiz, değerli hocam Doç. Dr. Ahmet Fazıl NOHUTCU'ya, tez danışmanım Op. Dr. Ateş YANYALI'ya, tüm uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Erkan ÇELİK

İstanbul, 2005

## ÖZET

Diyabetik retinopatili hastalarda klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) gelişiminde etkili olan risk faktörlerini belirlemek amacıyla, kliniğimize başvuran 788 diyabetik retinopatili hastanın 1576 gözü retrospektif olarak incelendi. KAMÖ'sü olan 382 hastanın 608 gözü çalışma grubu olarak tanımlanırken KAMÖ'sü olmayan diyabetik retinopatili 406 hastanın 812 gözü kontrol grubu olarak alındı. Lojistik regresyon analizinde, KAMÖ gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı etkileri olan faktörlerin HbA1c düzeyi ve DR'nin evresi olduğu bulunurken ( $p<0,05$ ); yaş, cinsiyet, diyabetin tipi, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, diyabetin tedavi şekli, HT ve hemodiyalizin KAMÖ gelişimi üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ). Faktörler birbirinden bağımsız incelendiğinde ise, yüksek HbA1c seviyesi olan ve zemin DR'li olgularda KAMÖ'nün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülürken ( $p<0,05$ ), yaş, cinsiyet, diyabetin tipi, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, diyabetin tedavi şekli, HT ve hemodiyalizin KAMÖ gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak, KAMÖ gelişiminde diyabetik retinopati evresi ve yüksek HbA1c seviyesi anlamlı risk faktörleri olarak bulundu. KAMÖ'sü olan olguların çoğunluğunda zemin diyabetik retinopati olması nedeniyle, diyabeti yeni teşhis edilmiş olgularda ya da zemin diyabetik retinopatisi olan olgularda bile KAMÖ olabileceği, diyabetik hastaların rutin göz muayeneleri sırasında daima akılda tutulmalıdır.

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
ONAY SAYFASI	iii
ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ ve YÖNTEM	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	33
KAYNAKLAR	35

**KISALTMALAR**

DR	:	Diyabetik retinopati
KAMÖ	:	Klinik anlamlı maküla ödemi
HbA1c	:	Glikolize hemoglobin
PGI2	:	Prostasiklin
TXA2	:	Tromboksan A2
VEBF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
İRMA	:	İntraretinal mikrovasküler anormallikler
DRS	:	Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu
ETDRS	:	Diyabetik Retinopati'nin Erken Tedavisi Çalışma Grubu
HT	:	Hipertansiyon
FFA	:	Fundus Floresein Anjiyografi
OCT	:	Optik Koherens Tomografi
FAZ	:	Foveal avasküler zon
WESD	:	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study
R	:	

**TABLULAR****Tablo****Sayfa**

1.	Risk faktörleri ile KAMÖ arasındaki ilişkinin çok değişkenli lojistik regresyonla analizi	23
2.	Yaş faktörünün bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi	23
3.	Cinsiyet faktörünün bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi	24
4.	Diyabet türünün bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi	24
5.	Diyabet başlangıç yaşının bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi	24
6.	Diyabet süresinin bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi	25
7.	Diyabet tedavisinin bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi	25
8.	Hemodiyalizin bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi	25
9.	Hipertansiyonun bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi	25
10.	DR evresinin bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi	26
11.	HbA1c'nin KAMÖ gelişimi üzerine etkisi	26
12.	KAMÖ'sü olan ve olmayan olgularda görme düzeyleri	27



## GİRİŞ

Gelişmiş toplumlarda bir yandan diyabetin görülme oranının artması, diğer yandan da modern tedavi yöntemleri ile diyabetlinin yaşam süresinin uzatılması, diyabetik retinopati (DR) görülme sıklığını arttırmıştır. On yıllık diyabetlide DR oranı %20 iken, 25 yıllık diyabetlide %85'e yükselmektedir (1,2).

Diyabetli hastalarda görme kaybının en önde gelen nedeni diyabetik makülopatidir. DR'nin hemen her aşamasında ortaya çıkabilen bu makülopati, maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak iki farklı antiteyi içerir ve nonproliferatif devredeki görme kayıplarının %80'inden sorumludur (3,4). Genel anlamda maküla ödemi, maküla bölgesindeki retina içinde, ekstraselüler alandaki sıvı birikiminin göstergesidir ve eğer maküla merkezindeki retina kalınlaşırsa görme keskinliğini tehdit eder (5).

Diyabetik maküla ödeminin fokal, diffüz ve mikst olmak üzere 3 farklı klinik şekli vardır. Fokal türdeki bir diyabetik maküla ödemi, kriterleri belirlenmiş üç ödem tipinden birine uyduğu takdirde klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) olarak tanımlanır. Tip I diyabetik hastalarda, erkek cinsiyet, diyabet teşhisi konulduğunda

ileri yaşta olma ve yüksek glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesi KAMÖ riskini anlamlı derecede arttırdığı bildirilmiştir (6). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da, iyi bir glisemi ve kan basıncı kontrolünün, maküla ödemi sıklığını azaltmada faydalı olduğu gösterilmiştir (7).

Bu çalışmada, DR'li hastalarda, KAMÖ gelişiminde etkili olan risk faktörleri incelendi.

## GENEL BİLGİLER

### **Diyabet Retinopatisi (DR)**

DR, hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir (8).

İnsülin, 1922 yılında Frederick Grant Banting ile Charles Herbert Best tarafından bulundu ve ilk kez 1925'te Best tarafından kullanıldı. İnsülini izleyen diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden oldu. Bu uzama sonucu, diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetin majör komplikasyonlarından olan DR'nin görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıktı. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir (9,10).

### **Patogenez**

DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar 3 grupta incelenebilir:

- i. Nonenzimatik glikolizasyon
- ii. Oksidatif stres

iii. Sorbitol (Poliol) yolu

i. ***Nonenzimatik Glikolizasyon***

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve en iyi örneği HbA1c olan, bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amadori adı verilen proteinler bir dizi reaksiyona uğrayarak, ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşumuna neden olurlar. Parçalanmaya dirençli bu ürünler de bazal membranda albümin ve immünglobulin birikimine ortam yaratırlar ve serbest radikal oluşumunu arttıırırlar (11).

ii. ***Oksidatif Stres***

DR etyopatogenezinde ileri sürülen ikinci teori oksidatif stres teorisidir. Oksidatif stres sonucu beliren serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunun sonucunda, kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış ta mikrotromboz gelişimlerine yol açar (11,12).

Serbest radikallerin hücrelerdeki zararlı etkileri:

1. Plazma lipoproteinleri, hücre membranı lipoproteinleri ve kollajen, laminin gibi proteinler oksidayona uğrar. Serbest radikal düzeyindeki artış, antioksidanların kan ve doku düzeyinde düşme oluşturur.
2. Proteinlerin oksidasyonu

iii. ***Sorbitol Yolu***

Vücutta glikoz, aldoz redüktaz enzimi yardımıyla sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür ve enerji kaynağı olarak

kullanılır. İşlemin birinci kısmında glikoz sorbitole dönüşürken, NADPH tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur (13).

Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir. Ayrıca aşırı miktarda sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek, işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşüm engellenir. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artar ve kısır döngü, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır (13,14).

Nonenzimatik glikolizasyon sonucunda, glikolize proteinler ortaya çıkar. Glikolizasyon, bir yandan parçalanmaya dayanıklı proteinlere; öte yandan da glikoz otooksidasyonu ile birlikte serbest radikallerin oluşmasına yol açar. Serbest radikaller ise parçalanmaya dayanıklı protein oluşumunu arttırırken, aynı zamanda da vasküler duvarları oluşturan proteoglikanların yapısında değişime neden olur. Kapiller bazal membranda majör elemanlar heparin sülfat, laminin ve fibronektindir. Diyabetes mellitusta bu yapılar bozulur ve majör proteoglikanların yerini disakkarit molekülleri alır. Ayrıca, doğal yapı maddesi olan tip IV kollajenin yerini tip II ve tip V kollajen alır. Gerek parçalanmaya dayanıklı proteinler, gerek disakkarit molekülleri, kapiller bazal membranı kalınlaştırarak önce endotel hücre fonksiyonlarında bozulmaya, sonra endotel hücre tahribatına neden olur. Endotel hücre tahribatı ise proteoglikanların yapısındaki değişimi hızlandırır ve bir kısır döngü ortaya çıkar (14,15).

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

vazodilatatördür. Bu maddelerin düzeylerindeki değişim, vasküler yapılarda spazma ve trombosit agregasyonunda artışa neden olur. Faktör VIII düzeyindeki artış, endotel hücre harabiyetini arttırırken, hücre harabiyeti de karşılıklı olarak faktör VIII düzeyini yükseltir. Yükselen faktör VIII düzeyi, vazopresyonla birlikte trombosit agregasyonunu arttırır. Sonuçta, daralmış vasküler yapılarda mikrotromboz gelişir ve iskemik retina alanları ortaya çıkar.

DR'nin proliferatif evresinin gelişmesinde, vasküler duvarlarda yer alan bir takım yapı maddelerindeki kimyasal ve düzey değişimlerinin yanı sıra, endotel hücrelerinin çoğalmasını teşvik eden bazı maddeler de rol oynarlar. Vasküler duvarda yer alan maddelerin bir kısmı proliferasyonu arttırırken, bir kısmı da inhibe eder. Bu maddelere matriks proteinleri adı verilir (16).

Vasküler endotelin proliferasyonunu inhibe ve teşvik edici maddeler normalde bir denge durumunda bulunur. Bu denge, diyabette proliferatif olanların lehine bozulur. Bu işlemden, vasküler duvardaki matriks proteinlerinin yapısındaki değişim kadar, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) gibi birçok büyüme faktörü de rol oynar. VEBF, endotel hücre mitozunu ve damar geçirgenliğini arttırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresi VEBF sentezler. Hipoksi varlığında VEBF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEBF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskülarizasyona neden olur (4,17).

Yeni başlamış diyabette, endotelin-I ve nitrik okside bağlı retina kan akımı azalması ve oksidatif strese neden olan diğer faktörler, VEBF artışına ve hipoksik stimulusa yol açar. Bu duruma ek olarak, diyabetik retinada VEBF duyarlılığı bulunduğundan, VEBF etkisi ile nonproliferatif damarsal anormallikler de ortaya çıkar. İskemik

alanlarda beliren hipoksinin VEBF üretimini daha da arttırmasıyla bir kısır döngü gelişir. Retinopati ilerledikçe, endotelin-I'deki azalma ve nitrik oksitteki yükselme sonucunda retina kan akımı artar. Vasküler hasar yaygınlaştığında ve belirgin iskemi ortaya çıktığında, VEBF konsantrasyonları neovaskularizasyonu başlatmaya yeterli düzeye ulaşır (18,19).

### **Biyokimyasal değişimler sonucu ortaya çıkan hücresel değişimler (20-24)**

#### **A-Nonproliferatif Evre**

- Perisit hücresi değişimleri → mikroanevrizmalar
- Bazal membran kalınlaşması → permeabilite artışı
- Arteriyoller hyalinozis → arteriyol lümeninde daralma
- Venüler dilatasyon ve tortüozite değişimleri
- Retina komplikasyonları → sert eksudalar, mikrohemoraji
- Maküla değişimleri → maküla ödemi, iskemik makülopati

#### **B-Preproliferatif Evre**

- Vasküler değişimler → kapiller tıkanma
- Retina komplikasyonları → yumuşak eksudalar
- İntraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA)

#### **C-Proliferatif Evre**

- Vasküler değişimler → neovaskularizasyon
- Hemorajiler → preretinal, intravitreal
- Retina dekolmanı (traksiyona bağlı)

Retina arteriyollerinin üstündeki perisit hücrelerinin, kan şekeri yükselmelerine karşı zayıf olması, vücuttaki diğer hücrelerden önce etkilenmesine yol açar. Önce fonksiyonlarını kaybeden perisitler, daha sonra canlılıklarını yitirirler.

Bunun sonucunda, zayıflayan damar duvarından bir yandan lup şeklinde genişlemeler oluşur; diğer yandan, endotel üstündeki baskılayıcı etkinin ortadan kalkması ile de endotel hücrelerinin anormal proliferasyonu ortaya çıkar. Sonuçta kese ve lup şeklinde 2 tür mikroanevrizma ortaya çıkar. Endotel hücrelerinin anormal proliferasyonları ise mikroanevrizma, İRMA ve yeni damar oluşumlarına neden olur. Perisit kaybı, aynı zamanda bazal membran yapısını da etkiler (25,26).

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

- Endotel proliferasyonunu kontrol etmek
- Permeabiliteyi ayarlamak
- İskelet fonksiyonu

Endotel üstündeki kontrolün zayıflaması, endotel hücrelerinin anormal proliferasyonuna neden olduğu için yukarıda söz edilen komplikasyonlara yol açar. Permeabilitenin bozulması, anormal sızıntılar, sonuçta da retinada ödem ve sert eksudalar ile sızıntı tarzındaki hemorajilere neden olur. İskelet fonksiyonu bozulmaları ise venöz dilatasyon ve kıvrım artışlarıyla sonuçlanır (19,25).

#### **DR'nin Sınıflandırılması:**

DR alanında çok merkezli üç araştırma yürütülmektedir: Diabetik Retinopati Çalışma Grubu (DRS), Erken Tedavi DR Çalışma Grubu (ETDRS) ve Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışma Araştırma Grubu.

ETDRS'ye göre DR'nin sınıflandırılması şöyledir (27):

#### **A. Hafif ve Orta Non-Proliferatif DR (Zemin DR)**

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

### **B. Ciddi Non-Proliferatif DR (Preproliferatif DR)**

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

### **C. Proliferatif DR**

Diskte neovaskülarizasyon, retinal neovaskülarizasyon, preretinal veya vitreus içi hemoraji, fibrovasküler proliferasyon, iris ve iridokorneal açıda neovaskülarizasyon.

### **Maküla Ödemi**

#### ***Makülanın anatomisi***

Foveayı çevreleyen ve ganglion hücre katımın birden fazla nükleus katmanına sahip olduğu bölge *maküladır*. Sınırları belirgin değildir, horizontal çapı 5.5 mm kadardır.

Makülanın merkezindeki *fovea*, göz küresinin optik aksı üzerinde, optik sinir başından 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağıda yer alan yaklaşık 1.5 mm çapındaki bölgedir. Bu bölgede retina kalınlığı 0.25 mm kadardır ve iç retina yüzeyi incelmeye bağlı olarak konkavdır. Foveanın merkezine *foveola (foveal pit)* denir.

Foveola, foveanın merkezi olup burada retina kalınlığı 0.1 mm'ye kadar inmiştir. Kırmızı-yeşil konilerin dış segmentleri hariç hücrelidir. Mavi koniler ve kapillerler bulunmaz (28,29).

Retina, plazmadan '*kan-retina bariyeri*' denilen ve anatomik olarak 2 yerde lokalize sıkı-bağlantılar bariyeri ile ayrılmıştır;

1- Retina vasküler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar:

*İç Kan-Retina Bariyeri*

2- Retina pigment epiteli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar:

*Dış Kan-Retina Bariyeri*



Bu bariyerler, retinanın işlevlerini sürdürebileceği ortamın devamlılığını sağlamaktadırlar (30).

### ***Maküla Ödeminin Fizyopatolojisi***

Normalde ekstraselüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kan-retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstraselüler hacim genişler. Makülanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makülanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makülaya yerleşik olarak oluşan retina ödemi *maküla ödemi* denir (31).

İlk histopatolojik çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Kistler ışık mikroskopu ile rahatlıkla görülebilirler. Bunlar, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Zaman geçtikçe, daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat maküla deliğiyle sonuçlanabilirler (32). Daha sonraki çalışmalar, kan-retina bariyerinin bozulması sonucu artmış ekstraselüler sıvı hacminin, kistoid maküla ödemi neden olduğu görüşünü desteklemiştir.

### ***Maküla Ödeminin Etyopatogenezi***

Kan-retina bariyerlerinin bozulmasına yol açan mekanizmalar (33-35) şunlardır:

#### ***A. Metabolik Faktörler:***

Glikoz homeostazının değişmesi sonucu, i kan-retina bariyerinin bozulması ile fokal mikroanevrizmalardan ve anormal retina kapillerlerinden sıvı sızarak, maküлада fokal ya da diffüz kalınlaşmaya neden olurlar. Tso ve arkadaşları, bu olgularda retina pigment epitelinden de sızıntı olabileceğini göstermişler ve dış kan-retina bariyerinin rolünü tartışmaya açmışlardır (36).

### **B. İskemik Faktörler**

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

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

### **C. Mekanik Faktörler**

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

### **D. Hidrostatik Faktörler**

Malin HT'de olduğu gibi intavasküler basıncın artması ya da hipotonide olduğu gibi göz içi hidrostatik basıncın düşmesi hem i hem de dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve maküla ödeminde yol açar.

### **E. Enflamatuvar Faktörler**

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

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

#### ***F. Herediter Faktörler***

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

#### ***G. Toksik Faktörler***

Bazı ilaçların maküla ödemeine yol açabildiği tartışılmaktadır. En tipik örnek olan epinefrin, afak hastalarda muhtemelen prostaglandin sentez ve salınımını arttırarak iç kan-retina bariyerini bozmak suretiyle maküla ödemeine yol açmaktadır.

#### ***Maküla Ödeminin Tanısı***

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

- i. Oftalmoskopi
- ii. FFA (Fundus Floresein Anjiyografi)
- iii. OCT (Optik Koherens Tomografi)
- iv. Fundus Fotoğraflama
- v. Oküler Ultrasonografi

Klinik olarak ayrı bir önemi olan ‘*diyabetik maküla ödemi*’nin tanısında oftalmoskopi esas muayene yöntemidir. Gerek patofizyolojik ve gerekse tedavi yaklaşımı yönünden, diyabetik maküla ödemini *fokal* ve *diffüz* olarak ikiye ayırmak mümkündür. Fokal ödemde primer olarak mikroanevrizmalardan, daha nadir olarak da İRMA’dan kaynaklanan bir kaçak ve bu kaçağa bağlı lokalize retina kalınlaşma alanları mevcuttur. Diffüz ödem ise daha yaygın bir retina kalınlaşmasıdır ve tüm arka kutup boyunca yerleşik, anormal düzeyde geçirgen ve sıklıkla dilate kapillerlerden kaçak söz konusudur (37).

*KAMÖ* tanısı aşağıdaki kriterlerden en az birisinin bulunmasıyla konur (38):

- I. Maküla merkezini tutan retina kalınlaşması
- II. Maküla merkezine 500 mikron uzaklık içinde, komşuluğundaki retinada kalınlaşma ile birlikte sert eksuda varlığı
- III. Bir disk alanından daha geniş bir retina ödemi alanının, maküla merkezinden bir disk çapı mesafe uzaklığındaki alanın içine uzanım göstermesi

*KAMÖ* tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır ve retinanın FFA görüntüsünün bu tanıda yeri yoktur. FFA, ancak *KAMÖ* tanısı konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığını ekarte etmek için yapılır. *KAMÖ* tanısında görme keskinliğinin de kriter olmadığına dikkat çekmek gerekir. Vizyon tam bile olsa *KAMÖ* tanısı konulabilir (39,40).

### **Diyabetik Maküla Ödemi**

Diyabetik makülopati, nonproliferatif DR’de en büyük görme kaybı nedeni iken, tüm DR’lilerde vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir. Tüm diyabetik hastaların %10’unda maküla ödemi vardır ve bu olguların %40’ında maküla merkezi tutulur. Maküla ödemi nonproliferatif DR’de %3, preproliferatif DR

ve erken proliferatif retinopati evresinde %38, proliferatif DR aşamasında %71 oranında bildirilmiştir (3).

Maküla ödemi, genç başlangıçlı diyabetlilerde daha seyrek iken, erişkin başlangıçlılarda daha siktir. Erişkin başlangıçlılardan insüline bağımlı olanlarda makülopati görülme ihtimali en yüksek olup, tanı sırasında %5 oranında makülopati görülür (3,6). İnsüline bağımsız olanlarda makülopati riski biraz daha düşüktür.

Diyabetik makülopati aşağıda belirtilen formlarda gelişir (38):

- Lipid birikintisiyle birlikte ya da lipid olmaksızın makülada sıvı birikimi. Bu birikim kistoid değişikliklerle birlikte de olabilir.
- İntraretinal sıvı birikimiyle birlikte ya da sıvı olmaksızın kapiller nonperfüzyon
- Makülada fibröz traksiyonun yol açtığı retina kırışıklıkları
- Retina hemorajileri
- Maküla deliği
- Bunların kombinasyonları

Diyabetik maküla ödeminin üç klinik belirtisi vardır: Retina kalınlaşması, sert eksuda birikintileri ve floresein sızıntıları. Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş bulunan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları, tek başına diyabetik maküla ödemi belirtisi sayılır. Ancak anjiografide saptanan her floresein sızıntısı, tek başına maküla ödemi bulgusu olarak kabul edilemez. Floresein sızıntıları, retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumlarına eşlik ettiği takdirde maküla ödeminin klinik bir belirtisi olabilir (4).

Diyabetik maküla ödeminin 3 farklı klinik şekli vardır:

#### I. Diffüz ödem

## II. Fokal ödem

## III. Mikst tip ödem

### **Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi:**

Maküla merkezini, yani foveal avasküler zonu (FAZ) da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz diyabetik maküla ödemi olarak tanımlanır.

Diffüz diyabetik maküla ödemi, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik ya da yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Bu tür ödemde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine diffüz olarak sızıntı yapan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lardır (4).

Diffüz maküla ödemi fokal ödemden ayıran önemli bir özellik, kan-retina bariyerindeki seçici difüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksuda birikintilerinin bu tür ödemde nadiren ortaya çıkmasıdır (38).

Diffüz ödemin diğer bir özelliği, makülada çoğu kez kistoid değişikliklerin varlığıdır. Farklı özelliklerinden birisi de, erken faz anjiogramda retina kapiller yatağının görünürlüğünün artmış olmasıdır. Anjiogramda tıkalı kapillerlerin yanı sıra, bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünürler.

Diffüz ödemde kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur (4,41).

### **Fokal Diyabetik Maküla Ödemi:**

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal

diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve İRMA'dan kaynaklanır; yani iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar (42).

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

Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır. Uzun süre fotoreseptörler tabakasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri, fibrozise yol açar ki; bu olgularda prognoz en kötüdür (43).

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ETDRS tarafından *KAMÖ* terimi tanımlanmıştır. *KAMÖ*, görme kaybı tehdidi taşıyan maküla ödemidir. Fokal tipteki bir diyabetik maküla ödeminin, *KAMÖ* olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki 3 ödem türünden birine uyması gerekir:

### **Klinik Anlamlı Maküla Ödemi (KAMÖ)**

- I. *FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması.*
- II. *FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.*
- III. *Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması (38,42).*

### **Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri:**

Diyabetik hasta popülasyonu araştırıldığında, diyabetik maküla ödemi prevalansı %10 olarak saptanmıştır. Bu oran diyabetin süresiyle doğrudan ilişkilidir ve 20 yılı aşkın diyabetlilerde prevalans %25'e yükselmektedir (44).

Diyabetik maküla ödemi prevalansının, diyabetin başlangıç yaşıyla yakından bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Otuz yaşından önce diyabet tanısı konmuş tip I diyabetli hastalarda, 15 yaşından önce maküla ödemi görülmez. Bu olgularda, 10. yıl sonunda maküla ödemi prevalansı %0.5 olarak bulunmuştur. Otuz yaşından sonra tanı konmuş ve insülin kullanan hastalarda diyabetik maküla ödemi insidansının 10. yıl sonunda %10 olduğu bildirilmiştir (45,46).

DR'li gözlerde, diyabetik maküla ödemi insidansı, retinopatinin şiddetiyle de doğrudan ilişkilidir. DR ilerledikçe, maküla ödemi insidansı da artar. Bir çalışmada, maküla ödemi insidansı hafif DR'de %3, orta-şiddetli nonproliferatif DR'de %38 ve proliferatif DR'de %71 olarak bulunmuştur (47).

Diyabetli bir hastada, makülopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen risk faktörleri çok çeşitlidir. Bu faktörler, sistemik ve göze ait faktörler olarak iki grupta incelenebilir.

### ***Sistemik faktörler:***

#### ***\*Diyabetin metabolik kontrolü:***

DR ve makülopatinin ortaya çıkışını ve prognozunu etkileyen en önemli sistemik faktördür. Bugün için, kan glikoz düzeyinin sıkı kontrolünün retinopati ve makülopati oluşumunu geciktirdiği ve mevcut retinopatinin progresyonunu yavaşlattığı tartışmasız bir şekilde kabul edilmektedir.

#### ***\* Diyabetin türü, süresi ve hastanın yaşı:***



Diyabetik makülopatinin seyrinin, 30 yaşından sonra diyabet tanısı konmuş ve insülin kullanan tip II diyabetli hastalarda, insülin kullanmayan tip I ve tip II diyabetli hastalara göre daha ağır olduğu bilinmektedir.

Diyabetik makülopati gelişme riski, diyabetin süresiyle doğrudan ilişkilidir ve diyabetin süresi uzadıkça, diyabetik makülopati gelişme riski de artar.

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

*\*HT, nefropati ve diğer sistemik faktörler:*

ETDRS ve WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study) raporlarına göre, sistemik HT ve yüksek sistolik kan basıncı DR ve makülopati gelişimi üstüne dolaylı etkide bulunan etmenlerdir. Diyastolik kan basıncı yüksekliği ise, özellikle tip II diyabetli hastalarda, diffüz maküla ödemi gelişimini hızlandıran, şiddetini arttıran ve tedavi sonrası prognozu olumsuz etkileyen çok önemli bir etmendir.

Diüretik kullanımı ve diyaliz de, renal yetmezliği olan hastalarda diyabetik maküla ödemi için önemli risk faktörleridir.

Bu faktörlerin dışında, kardiyovasküler hastalık, proteinüri, cinsiyet, sigara içimi, vücut ağırlığı gibi faktörler, makülopatinin ortaya çıkışında, zayıf da olsa etkili risk faktörleridir (4,7,43,46).

***Göze ait faktörler:***

Arka vitreus dekolmanı, glokom, karotid arter tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve YAG-laser kapsülotomi, santral ya da dal retina ven tıkanıklıkları, diyabetli bir

hastada, makülopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen göze ait risk faktörleridir (4,43,46).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1996-Ekim2004 tarihleri arasında, DR tanısı ile retina birimimizce takip edilen 788 hastanın 1576 gözü retrospektif olarak incelendi. KAMÖ'sü olan 382 hastanın 608 gözü çalışma grubu olarak tanımlandı. KAMÖ'sü olmayan DR'li 406 hastanın 812 gözü kontrol grubu olarak tanımlandı. DR ve görme keskinliği ile KAMÖ arasındaki ilişki değerlendirilirken, tek gözünde KAMÖ olan olguların, KAMÖ olmayan diğer gözleri de çalışma kapsamına alındı ve kontrol grubu 562 hastanın 968 gözünden oluşturuldu.

Kornea lökomu gibi ortam opasiteleri ve katarakt nedeniyle fundusun iyi değerlendirilemediği olgular ve maküla ödeminin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülen olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastaların demografik özellikleri, diyabetin türü, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, uygulanan tedavi, diyabetik nefropati nedeniyle hemodiyalize girip girmedikleri ve HbA1c değerleri ile ilgili bilgiler, hastaların dosyalarından ve diyabet polikliniğindeki kayıtlarından elde edildi. Hastalar dahiliye polikliniğine gönderilerek HT varlığı araştırıldı. HT tanısında sistolik tansiyonun 160 mmHg'den, diyastolik tansiyonun 90 mmHg'den yüksek olması ölçüt olarak kabul edildi.

Olguların düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri kaydedildi. Ön segmentin biyomikroskopik muayenesi ve +90 diyoptri non-kontakt lens ve Goldman üç aynalı kontakt lensi ile fundus muayenesi yapıldı. KAMÖ tanısı, fundus muayenesi ve fundus floresein anjiyografisiyle konuldu.

DR üç sınıfa ayrıldı:

### 1. Hafif ve Orta Non-Proliferatif DR (Zemin DR)

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

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

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

### 3. Proliferatif DR

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

Diyabetik maküla ödemi, aşağıdaki üç ödem tipinden birine uyduğu takdirde klinik bakımdan anlamlı kabul edildi:

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

DR'li hastalarda, KAMÖ üzerindeki etkileri araştırılan faktörler yaş, cinsiyet, diyabetin türü, diyabetin başlangıç yaşı, diyabet süresi, diyabetin tedavi şekli, hemodiyaliz, HT, HbA1c ve DR'nin evresi idi. KAMÖ ve bu faktörler arasındaki çok değişkenli ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu faktörlerin

birbirinden bağımsız olarak klinik anlamlı maküla ödemi üzerine etkileri ise Ki-kare ve Student-t testleri ile değerlendirildi.

## **BULGULAR**

Çalışma kapsamına alınan ve hepsinde bilateral DR olan 788 hastanın 468'ini (%59,4) kadınlar, 320'sini (%40,6) erkekler oluşturuyordu. Yaşları 18 ile 76 arasında değişen hastaların 658'i (%83,5) 40 ile 69 yaş arasında idi. 788 DR'li hastanın 382'sinde (608 göz) KAMÖ vardı. 36 hastada (%4,6) Tip I diyabet, 752 hastada (%95,4) ise Tip II diyabet mevcuttu.

Yaş, cinsiyet, diyabetin türü, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, diyabetin tedavi şekli, hemodiyaliz, HT, HbA1c ve DR evresinden oluşan faktörler ile KAMÖ arasındaki ilişkinin çok değişkenli lojistik regresyonla analizi Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu faktörlerden, DR evresi ve HbA1c'nin KAMÖ gelişiminde, etkili risk faktörleri olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Yaş, cinsiyet, diyabetin türü, diyabetin başlangıç yaşı, diyabet süresi, diyabetin tedavi şekli, hemodiyaliz ve HT'nin KAMÖ gelişimi üzerine etkileri ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ).

HbA1c dışındaki faktörlerin birbirinden bağımsız olarak KAMÖ gelişimi üzerindeki etkileri Tablo 2-10'da gösterilmiştir. Bu faktörlerden, sadece DR evresinin, KAMÖ gelişimi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. KAMÖ'sü olan 608 gözün 302'sinde (%49,7) zemin DR olduğu görüldü ( $p=0,000$ ). Kontrol gurubunda ise, 968 gözün 431'inde (%44,5) zemin DR, 450'sinde (%46,5) proliferatif DR vardı. Yaş, cinsiyet, diyabetin türü, diyabetin başlangıç yaşı, diyabet süresi, diyabetin tedavi şekli, hemodiyaliz ve HT'nin KAMÖ gelişimi üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1.** Risk faktörleri ile KAMÖ arasındaki ilişkinin çok değişkenli lojistik regresyonla analizi

<i>KAMÖ</i>	<i>B</i>	<i>P*</i>
-------------	----------	-----------

Yaş	0,150	0,166
Cinsiyet	0,197	0,187
Diyabetin türü	-0,072	0,920
Diyabetin başlangıç yaşı	0,550	0,446
Diyabet süresi	-0,097	0,365
Diyabet tedavisi	-0,123	0,147
Hemodiyaliz	0,117	0,852
HT	0,118	0,487
HbA1c	0,168	0,035
DR evresi	-0,294	0,001

\*Lojistik regresyon, B: Regresyon katsayısı

KAMÖ gelişiminde, DR evresi ve HbA1c'nin etkili risk faktörleri olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 2.** Yaş faktörünün bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi

*\*Ki-kare testi*

KAMÖ	Yok N (%)	Var N (%)	p*
YAŞ			0,150
18-39	19 (%4,7)	9 (%2,4)	
40-59	184 (%45,3)	159 (%41,6)	
60-69	156 (%38,4)	159 (%41,6)	
70 ve üzeri	47 (%11,6)	55 (%14,4)	

**Tablo 3.** Cinsiyet faktörünün bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi

KAMÖ	Yok N (%)	Var N (%)	p*
CİNSİYET			0,305
Kadın	248 (%61,1)	220 (%57,6)	

Erkek	158 (%38,9)	162 (%42,4)
-------	-------------	-------------

*\*Ki-kare testi*

**Tablo 4.** Diyabet türünün bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi

KAMÖ	Yok N (%)	Var N (%)	p*
DM TİPİ			0,129
Tip I	23 (%5,7)	13 (%3,4)	
Tip II	383 (%94,3)	369 (%96,6)	

*\*Ki-kare testi*

**Tablo 5.** Diyabet başlangıç yaşının bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi

KAMÖ	Yok N (%)	Var N (%)	p*
DM BAŞLANGIÇ YAŞI			0,086
30 yaşın altı	23 (%5,7)	12 (%3,1)	
30 ve üzeri	383 (%94,3)	370 (%96,9)	

*\*Ki-kare testi*

**Tablo 6.** Diyabet süresinin bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi

KAMÖ	Yok N (%)	Var N (%)	p*
DM SÜRESİ			0,055
0-9	109 (%26,8)	89 (%23,3)	
10-19	213 (%52,5)	231 (%60,5)	
20-29	70 (%17,2)	57 (%14,9)	



30 ve üzeri	14 (%3,4)	5 (%1,3)
-------------	-----------	----------

*\*Ki-kare testi*

**Tablo 7.** Diyabet tedavisinin bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi

KAMÖ	Yok N (%)	Var N (%)	p*
DM TEDAVİSİ			0,986
İnsülin	131 (%32,3)	125 (%32,7)	
Diyet	4 (%1,0)	4 (%1,0)	
OAD	271 (%66,7)	253 (%66,2)	

*\*Ki-kare testi*

**Tablo 8.** Hemodiyalizin bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi

KAMÖ	Yok N (%)	Var N (%)	p*
HEMODİYALİZ			0,679
(+)	5 (%1,2)	6 (%1,6)	
(-)	401 (%98,8)	376 (%98,4)	

*\*Ki-kare testi*

**Tablo 9.** Hipertansiyonun bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi

KAMÖ	Yok N (%)	Var N (%)	p*
HT			0,423
(+)	97 (%23,9)	100 (%26,2)	
(-)	309 (%76,1)	282 (%73,8)	

*\*Ki-kare testi*

**Tablo 10.** DR evresinin bağımsız olarak KAMÖ üzerine etkisi

KAMÖ	Yok N (%)	Var N (%)	p*
DR evresi			0,000
Zemin	431 (%44,5)	302 (%49,7)	
Preproliferatif	87(%9,0)	110 (%18,1)	

Proliferatif	450 (%46,5)	196 (%32,2)
--------------	-------------	-------------

*\*Ki-kare testi*

HbA1c düzeyinin, KAMÖ gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,019$ ) (Tablo 11). KAMÖ'sü olan 382 hastada ortalama HbA1c seviyesi  $9,92\pm 0,90$  ve KAMÖ'sü olmayan 406 hastada  $9,43\pm 1,04$  idi.

**Tablo 11.** HbA1c'nin KAMÖ gelişimi üzerine etkisi

	N	Ortalama	Standart Sapma ( $\pm$ )	P*
KAMÖ (-)	406	9,428	1,035	0,019
KAMÖ (+)	382	9,918	0,896	

*\* T Testi*

Görme keskinliği ile KAMÖ varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,000$ ) (Tablo 12). Bu anlamlılığın, kontrol grubundaki 968 olgunun 616'sında (%63,6) görme keskinliğinin 5/10 ve üzerinde olmasından kaynaklandığı görüldü. Çalışma grubunda ise olgular, üç grup görme keskinliği arasında yaklaşık eşit olarak dağılmıştı. KAMÖ'sü olan 608 olgunun 197'si (%32,4) 1/10 ve altında, 196'sı (%32,2) 1/10-5/10 arasında ve 215'i (%35,4) 5/10 ve üzerinde görüyordu.

**Tablo 12.** KAMÖ'sü olan ve olmayan olgularda görme seviyeleri

Görme Seviyesi	KAMÖ (-)	KAMÖ (+)	TOPLAM	p*
1/10 ve altı	257 (%26,6)	197 (%32,4)	454 (%28,8)	0,000

---

1/10-5/10	95 (%9,8)	196 (%32,2)	291 (%18,5)
5/10 ve üzeri	616 (%63,6)	215 (%35,4)	831 (%52,7)
TOPLAM	968 (%100)	608 (%100)	1576 (%100)

---

\* *Ki-kare testi*

## **TARTIŞMA**

Gelişmiş toplumlarda bir yandan diyabetin görülme oranının giderek artması, diğer yandan da modern tedavi yöntemleriyle diyabetlilerde yaşam süresinin uzatılması, DR ve buna paralel olarak da diyabetik makülopati görülme sıklığını arttıran en önemli faktördür (4). Diyabetik hastalarda görme kaybının ana nedeni maküla ödemi. Maküla ödemi, diyabetik toplumun yaklaşık %10'unda ve 20 yılı aşkın diyabeti olan hastaların yaklaşık %30'unda görülür (44).

Diyabetik maküla ödeminde ekstraselüler sıvı, retinanın iç nükleer ve Henle tabakalarında birikir. İntravasküler kompartmandan kaynaklanan ekstraselüler sıvının, damar dışına çıkmasındaki en önemli mekanizma kan-retina bariyerinin bozulmasıdır. Hem iç kan-retina bariyeri, hem de dış kan-retina bariyeri etkilenebilir. Kan-retina bariyerinin yıkılmasındaki mekanizma, occludin ve ZO-1'i içeren 'tight-junction' proteinlerindeki değişikliklerdir. Bu değişikliklere neden olan biyokimyasal ajan vasküler VEBF olabilir. VEBF'nin üretilmesine neden olan biyokimyasal uyarı hiperglisemidir; ancak bunun hangi yolla olduğu açık değildir (48). Yapılan bir çalışmada, ödem oluşumunu azaltmak için kan-retina bariyerinin sıvıyı aktif geri emme fonksiyonunda kompensatuar artış olduğu; ancak, kan-retina bariyerinden olan ciddi sızıntı karşısında, bu kompensatuar artışın ödemi önlemede yetersiz kaldığı gösterilmiştir (49).

Sadece Tip I diyabetikleri ele alan bir çalışmada, maküla ödeminin 14 yıllık sıklığı %26 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, maküla ödemi ve proliferatif DR gelişiminde etkili faktörlerin, HBA1c düzeyi ve DR evresi olduğu bildirilmiştir (7). Wisconsin çalışma grubuna göre maküla ödeminin 4 yıllık sıklığı, genç başlangıçlı diyabetiklerde %8,2, diyabeti geç başlayan ve insülin kullanan olgularda %8,4 ve diyabeti geç başlayan ama insülin kullanmayan olgularda ise %2,9'dir (50). Çalışmamızda, diyabetin süresine ve diyabetin türüne bakılmaksızın tüm olgular ele

alındığında, KAMÖ sıklığı %61,42 (1576 gözün 968'i) olarak bulundu. Bu oran kistoid maküla ödemi olan olgular da dahil edildiğinde (66 göz) %65,61'e yükselmektedir. Çalışmamızda maküla ödemi sıklığındaki bu yüksek oran, olgularımızın %72,46'sında diyabet süresinin 10-29 yıl arasında olmasına, hastaların göz polikliniklerine hastalıklarının geç evrelerinde başvurmalarına, düzenli takiplerini yaptırmamalarına ve glisemi kontrollerinin iyi olmamasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, KAMÖ gelişimi üzerine etkili olan faktörlerin HbA1c düzeyi ve DR evresi olduğu bulundu. Buna karşın, yaş, cinsiyet, diyabetin türü, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, diyabetin tedavi şekli, hemodiyaliz ve HT'nin KAMÖ gelişimi için anlamlı risk faktörleri olmadıkları bulundu.

Bu çalışmada, faktörlerin KAMÖ gelişimi üzerine etkileri birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde ise, DR evresinin ve HbA1c seviyesinin klinik anlamlı maküla ödemi gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. KAMÖ'sü olan olguların %49,7'sinde zemin DR tespit edilirken, KAMÖ'sü olmayan olgularda bu oran %44,5 idi. Her iki grupta da preproliferatif DR oranı diğerlerine nazaran düşüktü (Çalışma grubunda %18,1 ve kontrol grubunda %9,0). HbA1c seviyesinin KAMÖ üzerine olan anlamlı etkisi, KAMÖ'sü olan olgularda HbA1c seviyesinin daha yüksek olmasına bağlı idi. Ortalama HbA1c düzeyi, KAMÖ'sü olan olgularda %9,9 bulunurken, KAMÖ'sü olmayan olgularda %9,4 olarak bulundu. Öte yandan çalışmamızda, yaş, cinsiyet, diyabetin türü, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, diyabetin tedavi şekli, hemodiyaliz, HbA1c düzeyi ve HT'nin, birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, KAMÖ gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü.

Yapılan bir çalışmada, yüksek kan basıncı olan hastalarda, diffüz maküla ödemi gelişme riski 3,2 kat daha fazla olarak bulunmuştur (51). Aynı çalışmada, erişkin başlangıçlı diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, vitreomaküler adezyon ve ilerlemiş retinopatili olguların, artmış diffüz diyabetik maküla ödemi riski ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür. Başka çalışmalarda da, DR'nin ve maküla ödeminin gelişiminde yüksek kan basıncının rolü olduğu bildirilmiştir (52,53). Çalışmamızda, HT'nin KAMÖ gelişimi için anlamlı risk faktörü olmadığı bulundu.

Wisconsin çalışma grubunun bir çalışmasında, diyabeti 30 yaşından önce tesbit edilen ve insülin kullanan olgularda, diyabetin uzun süredir var olması, proteinüri varlığı, diüretik kullanımı, erkek cinsiyet ve yüksek HbA1c seviyesinin maküla ödemi riskini arttırdığı; diyabeti 30 yaşından sonra tesbit edilen olgularda ise, diyabetin uzun süredir var olması, yüksek sistolik kan basıncı, insülin kullanımı, yüksek HbA1c seviyesi ve proteinüri varlığı gibi faktörlerin maküla ödemi riskini arttırdığı gösterilmiştir (53). Aynı çalışmada, diyabet süresinin, maküla ödemi gelişiminde önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda, diyabet süresinin KAMÖ üzerinde etkili bir faktör olarak bulunmamasının sebebinin, hastaların diyabet polikliniklerine geç başvurmaları ve diyabet tanısının geç konulmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Başka bir çalışmada ise, sistolik ve diastolik kan basıncı, proteinüri, vücut-kitle indeksi, ırk, başlangıçta retinopati varlığı ve antihipertansif kullanımının KAMÖ riskini anlamlı derecede etkilemediği ileri sürülmüştür (6). Bu çalışmaya göre, KAMÖ için anlamlı risk faktörleri teşhis anında ileri yaşta olma, erkek cinsiyet ve yüksek HbA1c seviyesidir .

Çalışmamızda, KAMÖ varlığı ile görme keskinliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. KAMÖ'sü olan olguların %35,4'ünde görme keskinliği 5/10 ve üzerinde

iken; KAMÖ'sü olmayan olguların %63,6'sında görme keskinliği 5/10 ve üzerinde bulundu. 8 yaşın üzerindeki insüline bağımlı diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada, retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasında görme fonksiyon testleri arasında bir fark olmadığı; ancak, insüline bağımlı diyabetiklerde renkli görme ve kontrast duyarlılığın, sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede bozulduğu ileri sürülmüştür (54). Kliniğimizde, insüline bağımlı olmayan DR'li hastalarda, görme keskinliği üzerinde etkili olan risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, HbA1c seviyesi, KAMÖ ve DR evresi, istatistiksel olarak anlamlı ciddi görme kaybına yol açan faktörler olarak bulunurken; yaş, cinsiyet, diyabetin süresi, hemodiyaliz, diyabetin başlangıç yaşı, HT, diyabetin tedavi şekli, glokom ve iris neovaskülarizasyonunun ciddi görme kaybı üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamsız bulundu (55).

OCT, görme keskinliği ile yakın ilişki gösteren bir parametre olan maküla kalınlaşmasını, objektif, duyarlı ve kantitatif olarak ortaya koyabilen bir tekniktir (56). Otani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmayla, maküla ödeminin OCT paternleri ortaya konulmuştur. Prospektif bir çalışmayla, diyabetik maküla ödemi olan 42 hastanın 59 gözü ile kontrol grubu olarak 10 normal olgunun 10 normal gözü çalışmaya dahil edilmiş ve rutin oftalmolojik muayenenin ardından 1.3 saniyelik tarama zamanıyla OCT taraması yapılmıştır. Bu çalışmada, en iyi görme keskinliğinin farklı tomografik özelliklere bakılmaksızın, retina kalınlığı ile yüksek derecede korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (57). Çalışmamızda da, KAMÖ varlığı ile görme keskinliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. KAMÖ'sü olan olguların %64,6'sında görme keskinliği 5/10'un altında bulundu.

## SONUÇLAR

1. Diyabetin süresine ve türüne bakılmaksızın tüm olgular ele alındığında, KAMÖ sıklığı %61,42 olarak bulundu. Bu oran, kistoid maküla ödemi olan olgular da dahil edildiğinde %65,61'e yükseldi.



2. KAMÖ varlığı ile görme keskinliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. KAMÖ'sü olan olguların %35,4'ünde görme keskinliği 5/10 ve üzerinde iken; KAMÖ'sü olmayan olguların %63,6'sında görme keskinliği 5/10 ve üzerinde bulundu.
3. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, KAMÖ gelişimi üzerine etkili olan faktörlerin HbA1c düzeyi ve DR evresi olduğu bulundu ( $p<0,05$ ).
4. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, yaş, cinsiyet, diyabetin türü, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, diyabetin tedavi şekli, hemodiyaliz ve HT'nin KAMÖ gelişimi için anlamlı risk faktörleri olmadıkları bulundu ( $p>0,05$ ).
5. HbA1c seviyesinin KAMÖ üzerine olan anlamlı etkisi, KAMÖ'sü olan olgularda HbA1c seviyesinin daha yüksek olmasına bağlı idi. Ortalama HbA1c düzeyi, KAMÖ'sü olan olgularda %9,9 bulunurken, KAMÖ'sü olmayan olgularda %9,4 olarak bulundu.
6. HbA1c dışındaki faktörlerin birbirinden bağımsız olarak KAMÖ gelişimi üzerindeki etkileri incelendiğinde, bu faktörlerden sadece DR evresinin, KAMÖ gelişimi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. KAMÖ'sü olan 608 gözün 302'sinde (%49,7) zemin DR olduğu görüldü ( $p=0,000$ ).
7. HbA1c dışındaki faktörlerin birbirinden bağımsız olarak KAMÖ gelişimi üzerindeki etkileri incelendiğinde, yaş, cinsiyet, diyabetin türü, diyabetin başlangıç yaşı, diyabet süresi, diyabetin tedavi şekli, hemodiyaliz ve HT'nin KAMÖ gelişimi üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak, DR'li hastalarda DR evresinin ve yüksek HbA1c seviyesinin KAMÖ gelişimine yol açan bağımsız risk faktörleri olduğu ve KAMÖ'sü olan olguların çoğunluğunda zemin DR'nin var olduğu görüldü. Bu nedenle, oftalmologlar rutin göz muayeneleri sırasında, diyabeti kısa süredir var olan ve DR'si

çok ilerlememiş olan olgularda bile, görmeyi tehdit eden KAMÖ'nün var olabileceğini her zaman akılda tutmaladırlar. Diyabetik hastalarda görmeyi azaltabilecek KAMÖ gibi lezyonların erken tanı ve tedavisi, iyi bir glisemi kontrolü kadar önemlidir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Cahil M, Halley A, Codd M. Prevalance of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years. Br J Ophthalmol 1997;81:218-222.

2. Aiello LM: Diagnosis, Management and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema. In: Principles and Practice of Ophthalmology 1995; 747-760.
3. Fong DS, Ferris FL, Davis MD. ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. Am J Ophthalmol 1999;127:137-161.
4. Bayraktar MZ, Ergin MM, Or M, Subaşı M, Menteş J, Özkan SS, Müftüoğlu G, Akar S. Diyabetik Makülopati ve Tedavisi. Diyabetik retinopati. Özkan Ş, Akar S. İstanbul. Dilek Ofset. 2000:23-36.
5. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The incidence of vision loss in a diabetic population. Ophthalmology 1988;95:1340-1348.
6. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. Ophthalmology 1995;102:1170-1176.
7. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. Ophthalmology 1998;105:1801-1815.
8. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort. Neurology 1992;817-824.
9. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults. Surv Ophthalmol 1980;24:335-610.

10. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;12:1217-1228.
11. Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, et al. Barış/Appleton,Lange. 1993:225-236.
12. Kador PF, Akagi Y, Terabayashi H et al. Prevention of pericycle ghost formation in retinal kapilleries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1099-1102.
13. Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1301-1309.
14. Barnet AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* 1993;223-227.
15. Aiello LM, Northrup J, Keyt B, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-1544.
16. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Elevated vascular permeability factor vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eye with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;80:241-245.
17. Allen C, Clermont MS, Lloyd LP, et al. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo: A potential role for VEGF in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;124:433-446.

18. Luty GA, McLeod DS, Derges C, et al. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol* 1996;114:971-977.
19. Peter J, Folberg R, Hin A, et al. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;80:241-245.
20. Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. In: Ryan Sed. *Retina V*. 12 St Louis. CV Mosby 1990;6:327-366.
21. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retnopati ve tedavisi. Ed: Günalp İ. *Oftalmoloji* 1993;2:16-29.
22. Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1984;93:1440-1446.
23. Shimizu K, Kobayaski Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1981;88:601-612.
24. Erunwald JE, Dupant J, Riva CE. Retinal hemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1996;80:327-331.
25. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1991;98:823-833.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Report no:7. Early treatment diabetic retinopathy study design and baseline characteristics. *Ophthalmol* 1991;98:741-745.
27. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Report no:10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an

- extension of the modified Airlie House classification. *Ophthalmol* 1991;98:786-806.
28. McDonnell JM. Ocular embryology and anatomy. In Ryan SJ, *Retina*, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989;1:13-16.
  29. Ogden TE. Topography of the retina. In Ryan SJ, *Retina*, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989;2:32-36.
  30. Cunha-Vaz JG. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier: II. Breakdown of the blood-retinal barrier by injury. *Br J Ophthalmol* 1966;50:454.
  31. Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, *Retina*, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989;2:81-88.
  32. Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papil-edema following cataract extraction: a fluorescein funduscopy and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646-661.
  33. Jampol LM. Aphakic cystoid macular edema: a hypothesis. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1134-1135.
  34. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmol* 1983;90:1301-1317.
  35. Thomas JV, Gragoudas ES, Blair NP. Correlation of epinephrine use and macular edema in aphakic glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1984;96:625-628.
  36. Tso MOM. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmol* 1982;89:902-915.

37. Olk JR, Lee CM. the role of fluorescein angiography in diabetic retinopathy. In Duane's Ophthalmology-Foundation Volume-Ch 113D-CD-ROM Edition 1998.
38. Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP. Diabetic Retinopathy. Retina. Vitreous. Macula. WB Saunders Co. Toronto, 1999:316-344.
39. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report no. 19. Arch Ophthalmol 1995;113:1144.
40. Özkan Ş. Maküla ödeminin tanısı. Retina-Vitreus 2000;8;7-17.
41. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. Retina 2000;20:121-125.
42. Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. Retina. The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto. 1994:1277-1318.
43. Bayraktar MZ. Diyabetik maküla ödemi ve tedavisi. Maküla hastalıkları. TOD Ankara Şubesi XXI. Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2001:119-128.
44. Gaudric A, Massin-Korobelnik P. Diabetic maculopathy: classification, epidemiology, spontaneous outcome, treatment. Diabetes Metab 1993;19:422-429.
45. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy III. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102:527-532.

46. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy II. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
47. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmolgy* 1995;102:7-16.
48. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223-232.
49. Sander B, Larsen M, Moldow B, et al. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:433-438.
50. Klein R, Moss SE, Klein BEK, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmolgy* 1989;96:1501-1510.
51. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:170-175.
52. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989;149:2427-2432.
53. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.



54. North RV, Farrell U, Banford D, et al. Visual function in young IDDM patients over 8 years of age. A 4-year longitudinal study. *Diabetes Care* 1997; 20:1724-1730.
55. Yanyalı A, Bayrak Y, Karaağaç H, et al. İnsüline bağımlı olmayan diyabetik retinopatili hastalarda görme keskinliği üzerine etkili risk faktörleri. *T Oft Gaz* 2003;33:134-141.
56. Kloizman TP, Pakter HM, Schuman JS, et al. Ophthalmic Diagnosis Using Optical Coherence Tomography. In Schuman, MD. *Ophthalmic imaging and diagnostics. Ophthalmolgy Clinics of North America*. 11,3, September 1998.
57. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688-693.