

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK RETİNOPATİ İLE KAN SELENYUM DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet AKÇAY

KAHRAMANMARAŞ / 2009

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK RETİNOPATİ İLE KAN SELENYUM DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet AKÇAY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Bu araştırma, 2008/3-9B kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir

KAHRAMANMARAŞ / 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi içinde ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve engin tecrübelerinden faydalandığım, iyi niyet ve sonsuz hoşgörüsünü bizlerden esirgemeyen, yanında çalışmaktan gurur duyduğum çok değerli hocam, bölüm başkanımız Doç. Dr. Gökhan ÖZDEMİR'e derin minnet ve saygılarımı sunuyorum.

Asistanlığım boyunca, bilgi ve deneyimlerini sabır ve anlayışla bizlerle paylaşan Doç. Dr. Murat ÖZDEMİR'e özverili ve samimi katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Rotasyon eğitimi süresince bilgilerini benimle paylaşan Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, K.B.B Ana Bilim Dalı ve Nöroloji Ana Bilim Dalı hocalarıma teşekkür ederim.

Kendilerini tanımaktan ve aynı klinikte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum dostlarım Dr. Sedat KÖYLÜ, Dr. Hasan TEMİZDEMİR, Dr. Çağlayan AKSU ve Dr. Emre GÜMÜŞ, Dr. Harun GİZİR, Dr. Didem DİLSİZÖĞLU'na teşekkür ederim.

Bu günlere gelebilmem için maddi manevi hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan canım anneme, babama ve sevgili kardeşlerime teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince, desteğini sürekli hissettiğim, sevgili eşim Dr. Şeyma AKÇAY ile son yıllarda başıma gelen en güzel, en tatlı ve en anlamlı şey olan, canım kızım'a teşekkür ederim.

Tez çalışmama katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ali ÖZER, Doç. Dr. Metin KILINÇ, Dr. Yalçın ATLI ve eğitimim süresince birlikte olduğum tüm doktor, hemşire ve hastane çalışanlarına dostlukları için teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Embriyoloji ve Anatomisi.....	3
2.1.1. Retina embriyolojisi	3
2.1.2. Retina anatomisi.....	5
2.2. Diyabetik Retinopati.....	11
2.2.1. Epidemiyoloji	11
2.2.2. Patogenez	11
2.2.3. Diyabetik retinopati sınıflandırması.....	13
2.2.4. Nonproliferatif diyabetik retinopati	13
2.2.5. Nonproliferatif diyabetik retinopatiyi oluşturan lezyonlar.....	14
2.2.6. Maküla ödemi	15
2.2.7. Proliferatif diyabetik retinopati	16
2.3. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	18
2.3.1. Aktif oksijen türlerinin hücresel kaynakları	19
2.3.2. Retinanın serbest radikallere olan duyarlılığı.....	20
2.3.3. Antioksidanlar.....	22
2.3.4. Retina ve RPE'deki antioksidanlar.....	22

3. MATERYAL VE METOD	26
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
6. KAYNAKLAR.....	38
7. EKLER	44

TABLULAR

	Sayfa
Tablo I. Diyabetik retinopatinin klinik bulguları	18
Tablo II. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	29
Tablo III. Grupların klinik bulgularının karşılaştırılması	31
Tablo IV. Grupların biyokimyasal analiz sonuçları	32

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil-1: Diyabette serbest oksijen radikalleri oluşum nedenleri ve sonuçları	20
Şekil-2: Grupların GPx enzim aktivitelerinin grafik ile gösterimi	33
Şekil-3: Grupların kan selenyum düzeylerinin grafik ile gösterimi	34

KISALTMALAR

DR:	Diyabetik retinopati
DM:	Diyabetes mellitüs
RPE:	Retina pigment epiteli
ETDRS:	Diyabetik retinopati erken tedavi çalışması
NV:	Neovaskülarizasyon
NVD:	Disk neovaskülarizasyonu
NVE:	Retinada neovaskülarizasyon
FFA:	Fundus floresein anjiyografi
SOD:	Süperoksit dismutaz
CAT:	Katalaz
GSH-Px:	Selenyuma bağlı glutatyon peroksidaz
Gpx:	Glutatyonperoksidaz
SRV:	Santral retinal ven
SRA:	Santral retinal arter
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
NPDR:	Nonproliferatif diyabetik retinopati
PDR:	Proliferatif diyabetik retinopati
İRMA:	İntraretinal mikrovasküler anormali
Se:	Selenyum
NADPH:	Nükleotid adenin dinükleotid fosfat
RPE:	Retina pigment epiteli
GİB:	Göz içi basıncı
VKİ:	Vücut kitle indeksi

DIYABETİK RETİNOPATİ İLE KAN SELENYUM DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Diyabetik retinopati oluşumunda oksidatif stres ve antioksidanlar konusu son yılların en çok tartışılan ve araştırılan konularından birisidir. Bu çalışma diyabetik retinopati derecesi ile kan selenyum düzeyi arasındaki ilişkiyi ve selenyumun önemli bir parçası olduğu GPx enzim aktivitesini araştırmak üzere planlanmıştır. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalar arasında 15 PDR, 15 NPDR, 10 retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastası ve 10 diyabeti olmayan kontrol grubu olmak üzere toplam 50 olgu çalışma kapsamına alındı. Tüm bireylerde tam kanda GPx enzim aktivitesi ve kan selenyum analizi yapılarak gruplar karşılaştırıldı. Tam kanda GPx enzim aktivitesi PDR grubunda $58,84 \pm 38,00$ U/grHb, NPDR grubunda $63,0 \pm 37,7$ U/grHb, retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastaları grubunda $54,7 \pm 38,9$ U/grHb, kontrol grubunda $61,8 \pm 34,2$ U/grHb olarak saptandı. Kan selenyum düzeyi PDR grubunda $51,41 \pm 14,4$ µgr/l, NPDR grubunda $51,68 \pm 10,92$ µgr/l, retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastaları grubunda $57,69 \pm 11,57$ µgr/l, kontrol grubunda $51,73 \pm 13,40$ µgr/l olarak saptandı. PDR, NPDR, retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastaları ve kontrol grubu arasında tam kanda GPx enzim aktivitesi ve kan selenyum düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($P > 0,05$). Sonuç olarak, çalışmamızda diyabetik retinopatili ve retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında tam kandaki GPx enzim aktivitesi ve kan selenyum düzeyi açısından anlamlı fark yoktu.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, Oksidatif stres, Antioksidan, GPx, Selenyum

THE ASSOCIATION BETWEEN DIABETIC RETINOPATHY AND BLOOD SELENIUM LEVELS

ABSTRACT

The role of oxidative stress and antioxidants in development of diabetic retinopathy is one of the most discussed and examined issue in recent years. We intended to examine the association between diabetic retinopathy degree and blood selenium levels and Gpx enzyme activity in which selenium plays an important part. 50 patients referred to ophthalmology clinic Kahramanmaraş Sütçü İmam Hospital enrolled to this study, 15 of 50 were PDR, 15 of 50 were NPDR, 10 of 50 were non-retinopathic diabetic patients and 10 of 50 were non-diabetic control group. Gpx enzyme activity and blood selenium analysis were made in all participants and groups were compared. Gpx enzyme activity in whole blood samples for PDR, NPDR, nonretinopathic diabetic group and control group were $58,84 \pm 38,00$ U/grHb, $63,0 \pm 37,7$ U/grHb, $54,7 \pm 38,9$ U/grHb and $61,8 \pm 34,2$ U/grHb respectively. Blood selenium levels for PDR, NPDR, nonretinopathic diabetic group and control group were $51,41 \pm 14,4$ µgr/l, $51,68 \pm 10,92$ µgr/l, $57,69 \pm 11,57$ µgr/l and $51,73 \pm 13,40$ µgr/l respectively. There was no significant difference between GPx enzyme activity and blood selenium levels in PDR, NPDR, nonretinopathic diabetic patients and in control groups. As a result we did not find any significant difference between GPx enzyme activity and blood selenium levels when retinopathic, nonretinopathic diabetic patients and control groups compared.

Key Words: Diabetic retinopathy, Oxidative stress, Antioxidant, GPx, Selenium

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik retinopati görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik retinopati 20-74 yaş arasında körlüğün en sık nedenlerinden birisidir. DR günümüzde gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları içinde yaşa bağlı maküla dejenerasyonundan sonra ikinci, üretken çağdaki nüfus içinde ise birinci sırada körlük nedenidir (1). Tanının konmasından sonra 15 yıl içinde birçok hastada diyabetik retinopati proliferatif evreye ulaşmaktadır (2).

DR'nin patogenezi hala tam olarak açıklanamamış değildir, birçok araştırma halen devam etmektedir. Günümüzde periyodik izlem, erken tanı ve zamanında tedavi (fotokoagülasyon) ile DR'nin körlükle sonuçlanmasının önemli ölçüde azaltılabileceği bilinmektedir (3). Diyabetes mellitusün göze ait komplikasyonlarının tedavisinde medikal tedaviye ek olarak, cerrahi tedavi de yapılmaktadır. Pars plana vitrektomi diyabetik retinopati komplikasyonlarının tedavisinde en sık uygulanan cerrahi tedavidir (4).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (5).

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı moleküller olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasar hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma albumin, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır çinko ve selenyum gibi

eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (6).

Doku hasarının miktarı oluşan serbest radikaller ile antioksidan koruyucu sistem arasındaki dengeye bağlıdır. Serbest radikal hasarından koruyucu savunma vitamin E, vitamin C, betakaroten, glutatyon, ürik asid, bilirubin ve çeşitli metalloenzimler; glutatyon peroksidaz (selenyum), katalaz (demir) ve süperoksit dismutaz (bakır, çinko, manganez) gibi bazı proteinleri içerir (7,8).

Eritrositlerde GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesinde azalma hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Eritrositteki glutatyonperoksidaz'ın biyolojik olarak aktif olması için selenyum gereklidir. Uzun süreli selenyum eksikliğinde tüm vücut dokularında glutatyon peroksidaz aktivitesi azalır.

İnsan gözündeki en yüksek selenyum oranı RPE'dir. Bir gözdeki RPE hücresinde selenyum miktarı 100-400 ng retinadan 10 kat kadar fazla (40 ng). Ek olarak aynı kişide iki gözdeki selenyum oranı aynıdır. İnsan retinasında selenyum seviyesi yaşla sabit kalır fakat RPE'deki seviyesi yaşla artar (9).

İnsanlarda selenyum eksikliği nadir olmakla beraber, sadece çok düşük (20µg/gün'den daha az) selenyum miktarında görülürken ılımlı selenyum eksikliği daha geneldir ve genellikle düşük selenyum içeren topraklarda ortaya çıkması beklenir (10). Bununla birlikte ılımlı selenyum eksikliğinin kardiyovasküler hastalık, kanser, diyabetes mellitüs, karaciğer hastalığı gibi bazı hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11, 12).

Bu çalışma diyabetik retinopati derecesi ile kan selenyum düzeyi arasındaki ilişkiyi ve selenyumun önemli bir parçası olduğu GPx enzim aktivitesini araştırmak üzere planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyoloji ve Anatomisi

2.1.1. Retina embriyolojisi

2.1.1.1. Retina

Nörösensöryel retina veya nöral retina optik çukurun nöroektodermal hücrelerinin iç tabakalarından köken almaktadır. Bu tabakanın farklılaşması erken başlamaktadır ve fertilizasyondan sonraki 1. ay içerisinde mitotik aktivite sayıca çok hızlı çoğalan 3-4 sıra hücre üretmektedir. Nükleuslar promordial retinanın dış üçte ikisinde optik çukurun dış tabakalarına doğru yayılır. Bu bölge primitif zon olarak adlandırılır. Hücrelerin silyalı apeksleri dışa, hızla büzülen optik vezikül kavitesine doğru yönelir. Gelişen retinanın iç 1/3 lük bölümü başlangıçta nükleustan yoksun olup iç marjinal zon olarak adlandırılır ve sinir lifi tabakasına farklılaşır. Primitif ve marjinal zonlar gestasyonun 7. haftasına kadar izlenebilir.

Retina optik çukurun ortasından başlar, kademe kademe rime doğru periferik ilerler. Nöral ve glial hücreler eş zamanlı gelişir. Gestasyonun 5. haftasında gangliyon ve Müller hücreleri varsayılan hücreler dış nöroepitelyal tabakalardan vitreus kavitesine doğru göç ederler. Sonuç olarak nöroblastik hücrelerin çekirdekleri iç ve dış nöroblastik tabaka olarak adlandırılan 2 farklı tabakaya ayrılır. Bu 2 tabaka, daha sonra gestasyonun 9 ve 12. haftaları arasında iç pleksiform tabakayı oluşturacak Chievitz'in geçici sinir lifi tabakası olarak adlandırılan karışık hücre topluluğu tarafından ayrılır ve 9-12 haftalarda retinanın 4 ana horizontal tabakası ayırt edilemez hale gelmiştir.

Gangliyon hücreleri retinanın net olarak diferansiye olan ilk hücreleridir. Aksonal uzantıları ve dentritik uzantıları gestasyonun 6. haftası civarında gelişmeye başlar.

Müller hücreleri uzantıları, optik vezikülün iç bazal laminasından optik ventriküle doğru uzanır. Fotreseptörlerin genişleyip, koniler gibi morfolojik olarak ayrıştığı, bu hücrelerin komşu yan yüzeyleri ile Müller hücreleri uzantılarından oluşan kompleks dış limitan membranı oluşturur.

Fotoreseptörler nöroblastik hücrelerin en dış tabakalarından köken alır. Mitotik aktivite, dış nöroblastik tabakalarda 4-12. haftalarda fazla iken 15. gestasyon haftasıyla santral retinadan azalmaya başlar, konilerin farklılaşması muhtemel fovea bölgesinde başlar. Komşu retina RPE'ye invajine olmuş hücrelerin apekslerindeki silyalar kaybolur ve dış segmentlerin öncüleri kademeli olarak gelişir. Başlangıçta, silindirik sitoplazmik uzantılar retina pigment epiteli hücrelerinin apikal bölgelerine doğru uzanır.

Konilerin dış tabakalarının farklılaşması, uzantıların bazal membranlarında çok sayıda katlantının geliştiği 5. ayda başlar. Katlantılar plazma membranından ayrılır, yassılaştır, lameller diskler gibi horizontal hücrelerin gelişimine paralellik gösterir. Rodların hücre gövdeleri konilerin arasına arasına dağılmıştır ve ilk olarak periferel kromatin yoğunlaşması nedeni ile koyulaşmış nükleusları sayesinde tanınırlar. Rodların dış segmentleri gestasyonun 7. ayı boyunca gelişir.

Amakrin hücreler geniş, yuvarlak, soluk boyanan nükleusları ile tanınırlar. Gestasyonun 14. haftasında dış nöroblastik tabakanın iç sınırına saçılmıştır. Bipolar hücreler 23. haftaya dek diferansiye olmazlar. Bipolar dentritleri 25. hafta da dış plekisform tabakaya kadar uzanır.

2.1.1.2. Fovea

Fovea santral periferel retinanın gelişiminde odak noktası olduğu için bu bölgede, fotoreseptörlerin ve glial hücrelerin farklılaşması erken dönemde gerçekleşir. Değişik hücre tipleri, sinapslar, hücreler arası ilişkiler gestasyonun 15. haftasında oluşmaktadır. Gangliyon hücrelerin ve iç nükleer tabakalarında incelme 24-26. gestasyon haftalarında başlayarak maküla bölgesinde tesbit edilebilir ilk çöküntüyü oluşturur.

Foveal çukurcuk iç nükleer tabakanın belirgin incelmesinin sonucu olarak 7. ayda daha çıkıntılı hale gelir. Foveanın nazal ve temporal kısımlarında asellüler fibröz bir alan mevcuttur. Bu sıradaki konilerde; iç segmentlerin genişliğinde azalma, Henle lif tabakasının liflerinin uzamaya eşlik eder şekilde uzunluğunda artma gibi önemli değişiklikler gerçekleşmektedir. 8. ayda sadece 2 tabaka gonglion hücresi kalır ve foveoladaki iç nükleer tabaka laterale yerleşim nedeniyle

3 sraya kadar azalır. Doğumda, bipolar hücrelerin iç pleksiform tabakaya geçen aksonları; Chievitz'in çıkıntılı gecici tabakasını oluşturur. Tüm tabakaların foveal eğimin periferine doğru yer değiştirmesi sayesinde foveolada konilerin nükleuslarını açıkta bırakması doğumdan sonra 4. ayda gerçekleşir. Bununla birlikte foveanın elemanlarının yeniden şekillenmesi, Chievitz'in gecici tabakasının tamamen kaybolduğu 4 yaş civarına kadar devam eder (13).

2.1.1.3. Retina pigment epiteli

Altıncı gestasyon haftasına kadar, optik çukurun dış duvarlarını oluşturacak mitotik aktivite yalancı çok katlı silindirik epitelyum hücrelerinde devam eder.

RPE'nin farklılaşması arka kutupta başlar ve öne doğru uzanır ki gestasyonun 8. haftasında arkada yerleşmiş tek katlı hegzogonal silindirik hücre tabakasını oluşturur. Üçüncü ve 4. aylarda hücreler uzar, küboidal olur ve uç bağlantıları, lateral apikal sınırlar boyunca iyice gelişir. Bu aşamada retina pigment epitelinin tam olarak fonksiyone olduğu düşünülür. Doğumdan sonra globun gelişimine uyumda rol oynayacak olan RPE yüzey alanındaki artış, bağımsız hücrelerin genişlemesi ve büyümesi sayesinde sağlanmaktadır (14).

2.1.2. Retina anatomisi

Retina dıştan içe doğru 10 tabakaya ayrılmıştır:

1. Retina pigment epiteli (RPE) nöral retina ile koroid arasında uzanır.
2. Fotoreseptör tabaka koni ve basilleri içerir.
3. Dış limitan membran komşu fotoreseptörlerin yapışıklıkları ve Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur, gerçek bir membran değildir. Koni ve basiller bu membranı delerek geçerler. Bol miktarda fenestrasyonları vardır. Periferik retinadaki dış limitan membran ora serrata da pigment epiteli ile birleşir (14).
4. Dış nükleer tabaka koni ve basil çekirdeklerini içerir.
5. Dış pleksiform tabaka retinanın 1. sinaptik tabakasıdır. Foto reseptörlerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içerir. Maküla

bölgesinde basil ve konilerin aksonları daha uzun ve foveada oblik seyrettikleri için dış pleksiform tabaka daha kalın ve daha fibrözdür. Bu bölgeye Henle tabakası denir. Sistemik hipertansiyon gibi durumlarda lipid ve diğer kan ürünlerinin yıldız paterninde birikmesi Henle tabakasının bu özelliği nedeniyledir.

6. İç nükleer tabaka bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir.

7. İç pleksiform tabaka bipolar ve amakrin hücre aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir.

8. Gangliyon hücreleri tabakası gangliyon hücrelerinin nükleuslarından oluşur.

9. Sinir lifi tabakası gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur.

10. İç limitan membran gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından oluşur (15).

2.1.2.1. Retina pigment epiteli

Nöral retina ile koroid arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır ve fotoreseptör tabaka için hayati rol oynar. Retina pigment epitelinin en önemli görevleri; dış kan-retina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak, A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek, elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu, fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu, subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamaktadır (16).

Yeni doğanda 4-6 milyon RPE hücresi vardır ve göz yüzey alanı yaşla birlikte artmasına rağmen RPE hücrelerinin sayısı göreceli olarak daha az artar. Komşu RPE hücreleri birbirlerine zonula okludens ve zonula adherens olarak adlandırılan bağlantı kompleksleri ile bağlanırlar ve bu kompleksler dış kan-retina bariyerini oluştururlar. Zonula okludensler su ve iyonların serbest geçişini önlemektedirler (16).

2.1.2.2. Retina pigmentleri

Melanin: Melanozom adı verilen stoplazmik granüller içinde bulunurlar. Embriyolojik olarak RPE vücutta ilk pigment olan dokudur. Melanin serbest radikal

stabilizatörü olup toksinleri tutabilen ajandır. Potansiyel retinotoksik maddeleri de tutar. Melaninin optik yolların ve foveanın gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.

Lipofuskin: Lipofuskin yaşlanma ile birlikte biriken bir RPE pigmentidir. Lipofuskinin RPE hücreleri tarafından alınıp sindirilen fotoreseptörlerin dış segmentleri ya da fotopik veya oksidatif hasara uğrayan membran formasyonları olabileceği düşünülmektedir (16).

2.1.2.3. Nörosensoryal retina

- 1- Fotoreseptörler
- 2- Bipolar hücreler
- 3- Gangliyon hücreleri
- 4- Amakrin ve horizontal hücreler
- 5- Nöronlar dışında nöroglial hücrelere benzeyen destek hücreleri

Fotoreseptörler Koni ve basil olarak adlandırılan 2 tip fotoreseptör vardır ve bunlar RPE ile dış limitan membran arasında yer alırlar. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki segmenti vardır. Işığa duyarlı dış segment, mukopolisakkarit matriks ile sarılmış ve RPE apikal uzantıları ile temas halindedir. Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri ile RPE arasında sıkı bağlantılar ve diğer intersellüler bağlantılar yoktur. Bu iki tabakanın apozisyonundan sorumlu faktörler henüz tam anlaşılmamıştır, fakat aktif transportla ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

2.1.2.4. Maküla

Maküla arka kutupta bulunan yaklaşık 5 mm alandır. Maküla içindeki klinik önemi haiz noktalar fovea, foveola ve foveal avasküler zondur.

Fovea:

Maküla merkezindeki iç retinal satıhta yer alan çöküntüdür. Bu bölgenin çapı ortalama bir optik disk çapı kadardır (1,5 mm).

Foveola:

Foveanın merkez zeminini oluşturur. Burası retinanın en ince kısmı olup gangliyon hücresi ihtiva etmez.

Umbo:

Foveolanın tam merkezine rastlayan yerde çok küçük çöküntü alanı olup, normal gözlerin çoğunda foveolar refleye tekabül eder.

Foveal avasküler zon (FAZ):

Foveanın içinde ama foveolanın dışında bulunmaktadır. Çapının kesin uzunluğu kişiden kişiye değişkenlik gösterir ve lokalizasyonu net bir şekilde ancak floresein anjiyografiyle belirlenebilir.

2.1.2.5. Perifer retina

Yakın, orta, uzak ve uç perifer olmak üzere 4 bölgeye ayrılır. Perifer retina ora serrataya yaklaştıkça inceliyor ve pars plana nonpigmente epitel ile devam eder. Ora serrata temporalde 2.1 mm, nazalde 0.7-0.8 mm genişliğindedir. Ora serrata nazalde temporal kadranla karşılaştırıldığında daha öndedir. Nazal ora, limbusun 6 mm arkasında, temporal ora ise 7 mm arkasındadır. Ekvator ora serratanın 6–8 mm arkasındadır ve maküla ekvatorun 18-20 mm arkasındadır. Ora serratadan optik sinire ortalama mesafe temporalde 32.5 mm, nazalde 27 mm ve üst ve altta 31 mmdir. Perifer retina patolojileri genellikle saat kadranına göre belirlenir (17).

2.1.2.6. Retinanın vasküler yapısı

Retina birim ağırlık başına oksijen tüketiminin yüksekliği açısından insan vücudundaki diğer dokulardan farklıdır. Bu metabolik dolaşımı sağlamak için iki ayrı dolaşım sistemi mevcuttur. Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımından, 2/3 iç kısmı ise santral retina arterinden beslenir. Bu iki sistemin anatomik ve fizyolojik ilişkileri tamamıyla farklıdır. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine izin verir. Retina dolaşımı daha düşük akımlı ancak daha sabit bir sistemdir ve daha fazla oksijen sağlar. Koroid dolaşımı hem besleyici hem de soğutucu sistem olarak görev yapar (18). Retina kan damarlarının otonom sinir sistemi inervasyonu yoktur. Özellikle CO₂ gibi metabolik ürünleri birikimi, pH değişiklikleri ve O₂ ihtiyacı retina dolaşımını etkileyebilir. Retina intrauterin 4. aya

kadar avaskülerdir.

Retinanın kendi gelişimini tamamlamasından sonra, intrauterin hayatın 4. ayında göz içinde mevcut olan hyaloid arterden başlamaktadır. Bu damar sistemi papilladan başlar ve vitreus içinde tek bir damar halinde lens arkasına doğru uzanır. Hyaloid arter çıkış yerinde ve arterin etrafında birikmiş bulunan hücreler, papilla etrafında ve retina içine doğru gelişen küçük damar tomurcukları papilladan periferde doğru her yönde retina içinde gelişerek retina damarlarını meydana getirirler. İntrauterin 6. ve 7. ayda arter, ven ve kapillerler derinlemesine iç nükleer tabakaya, ekvatora kadar uzanırlar. Sekizinci ayda ise damarlar ora serrataya kadar uzanır ve bu aşamada primitif kapiller ağ gelişir.

Postnatal 3. ayda retina damar yapısı erişkin düzeyine erişir. Santral retina arteri retina dolaşımı için esas kaynaktır, ancak normal gözlerin %25'inde diskin yanındaki küçük bir alan silioretinal arter tarafından beslenir (18).

Retina kan dolaşımı: Retina iki ayrı dolaşım sisteminden beslenir. Retina kan damarları ve üveal veya koroid kan damarları. Her ikiside internal karotid arterin dalı olan oftalmik arterden köken alır. Oftalmik arterin ana dalları santral retina arteri, arka siliyer arterler ve musküler dallardır (19). Tipik olarak arka siliyer arter medial lateral olarak mevcuttur fakat nadiren de üçüncü arka siliyer arter izlenir (20).

Mikroskopik anatomi: Retina kan damarları iç retina katlarını besler dış retina katları damarsızdır ve koryokapillerlerden difuzyonla beslenir. Retinadaki bu ikili dolaşıma rağmen, fonksiyonel olarak çok az etkileşim olur, sınır bölgesi dış pleksiform tabakadadır. Santral retina arteri, önemli anastomozları olmayan uç arterdir. Optik sinirden çıkmadan önce üst ve alt papiller arterlere, bu arterler de nazal ve temporal kadran dallarına ayrılırlar.

Genellikle ilk dalını verdikten sonra retina arterleri, internal elastik membran içermez ki bu arterler için kriterdir ve dolayısıyla arteriol terimi kullanmak daha doğrudur. İnsan retina damarlarının media ve adventisya tabakalarında sinir lifleri bulunmaz.

Retina venleri (başlıca venüller) iç retina tabakasında bulunur, nadiren ilişkili

arterlerle karışabilir. Bu iki damar birbirini çaprazladığında, arter, genellikle venin önünde seyrederek ve her iki damar ortak adventisyal örtü içerir. Retina venleri, optik sinir damarlarının ana afferent kanalı görevini de gören santral retina venine drene olur.

Kapillerler retina damar boyunca laminer ağlar şeklinde düzenlenmiştir. Vücudun diğer yerlerindeki kapiller ağda olduğu gibi, retina kapillerleri, tüm retina hücrelerine yeterli perfüzyon sağlamak için ağ konfigürasyonu yapar.

Daha geniş retina arter ve venlerinin her birinin çevresinde kapillersiz bölge mevcuttur. Fovea ve uzak retina periferinde retina kapillerleri yoktur. Fovea damarsız alanı 400-500 mikrometre çapındadır.

Retina kapillerleri 5-6 mikrometre çapındadır, endotel hücreleri ve onu çevreleyen perisitler olmak üzere iki tabakadan oluşur. Perisit: endotel oranı 1:1, genel olarak merkezi sinir sistemi ve vücudun diğer organları karşılaştırıldığında nispeten daha yüksektir. Kan-retina bariyerinin ana bileşeni retina kapiller endotel hücreleridir. Retina perisitleri, retina kan akımının kontrolünde direkt söz sahibidir ve aynı zamanda endotel hücre proliferasyonunu etkileyebilirler.

Kan retina bariyeri: Kan retina bariyeri retina damarları ve RPE'den oluşur. Bariyer fonksiyonu tüm suda çözünen moleküllerin hücreler arası geçişini kısıtlayarak bu moleküllerin retinaya girişini engelleyen sıkı bağlantılara bağlıdır.

RPE'deki mevcut patern, vitamin A gibi zorunlu besinlerin geçişine izin verip, atık maddelerin daha iyi atılabilmesine olanak tanır. Ek olarak koryokapillerlerin yüksek protein geçirgenliği, koroide, retinaya göre daha yüksek onkotik basınç oluşumuna neden olur. Osmotik basınçtaki mevcut farklılık, retina hücre dışı boşluğundan koroide sıvı absorpsiyonunu hızlandırır, bu retinanın RPE'ne bağlı kalmasına yardım eden bir mekanizma olabilir (21).

2.2. Diyabetik Retinopati

2.2.1. Epidemiyoloji

Diyabetik retinopatinin en iyi öngördürücüsü (habercisi, prediktörü) hastalığın süresidir. Beş yıl veya daha az bir süredir Tip 1 diyabet'i olan nadiren herhangi bir diyabetik retinopati delili gösterir. Buna karşın, 5-10 yıl diyabeti olanların % 27 sinde, 10 yıldan daha uzun süredir diyabeti olanların %71-90'ında diyabetik retinopatisi vardır. 20-30 yıl sonra insidans %95'e yükselir ve bu hastaların %30-50 sinde proliferatif diyabetik retinopatisi vardır. Tip 2 diyabetin tanısından 10 yıl sonra hastaların %67'sinde retinopati ve %10'unda PDR olduğu saptandı (22).

Proteinüri, yüksek kan üre nitrojen düzeyleri ve yüksek kan kreatinin düzeyleriyle açığa çıkan renal hastalık, retinopati varlığının mükemmel öngördürücüsüdür. mikroalbimünürisi olan hastalar dahi, retinopati gelişimi için yüksek risk altındadır. Sistemik hipertansiyon diyabetik retinopati için bağımsız risk faktörü olarak gözükmemektedir (23).

Gebeliğe retinopatisiz başlayan kadınlarda, nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) gelişimi riski yaklaşık %10'dur. Gebelik başlangıcında NPDR'si olan ve sistemik hipertansiyonu olan veya gelişenler, artmış hemoraji, ham pamuk lekeleri ve maküla ödemiyle ilerleme gösterme eğilimindedir. İyi ki doğumdan sonra mutad olarak bir miktar gerileme olur. Gebeliğin başlangıcında tedavi edilmemiş PDR'si olan olgular panretinal fotokoagulyasyon (PRP) ile tedavi edilmedikçe sonuç sıklıkla kötüdür (24).

2.2.2. Patogenez

Diyabetik retinopatiye neden olan nihai metabolik yol bilinmemektedir. Muhtelif teoriler mevcuttur.

2.2.2.1. Aldoz redüktaz

Aldoz redüktaz, şekerleri kendi alkollerine çevirir örneğin glukoz sarbitol'e galaktoz galaktitol'e çevrilir. Sarbitol ve galaktitol'ün, hücrelerden dışarı kolaylıkla difüze olamadıklarından, hücre içi konsantrasyonları artar. Ozmotik kuvvetler elektrolit dengesizliği ile sonuçlanan, suyun hücre içine difüz'e olmasına neden olur. Aldoz redüktaz retina perisitleri ve Schwann hücrelerinde de yüksek konsantrasyonda bulunduğu için bazı araştırmacılar diyabetik retinopatinin ve nöropatisinin aldoz redüktaz aracılı hasardan kaynaklandığını ileri sürmektedir. Tüm bu teorik faydalara rağmen, muhtemelen sistemik yan etkileri az, etkin bir aldoz redüktaz inhibitörünün hala geliştirilmesi gerekiyor olmasından olsa gerek, klinik araştırmalar, şu vakte değin, aldoz redüktaz inhibitörleriyle diyabetik retinopatinin ve nöropatinin insidansında bir azalma göstermeyi başaramamışlardır (25).

2.2.2.2. Vazoproliferatif faktörler

Şimdilerde, retinanın kendisinden, retina damarlarından ve retina pigment epitelinden salınan, neovaskülarizasyonu uyardıkları zannedilen vazoproliferatif faktörlere yoğun ilgi mevcuttur. Retina endotel hücrelerinin büyümesini invitro inhibe eden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), diyabetik retinopatide yer almakla suçlanmıştır. Hatırı sayılır düzeyde kanıtlar, VEGF'ün diyabetteki retina damar anormalliklerinde direkt rolü olduğunu ileri sürmektedir. Hayvan modelleri, VEGF ekspresyonunun, neovaskülarizasyonun gelişimi ve gerilemesiyle korele olduğunu ortaya koymuştur (26). VEGF konsantrasyonu PDR'li gözlerin vitreusunda NPDR'li gözlerle karşılaştırıldığında, daha yüksektir. VEGF inhibitörleri, hayvan modellerinde, hipoksiyle uyarılmış neovaskülarizasyonu baskılamada başarılı olmuşlardır (27).

2.2.2.3. Trombositler ve kan viskozitesi

Diyabette, trombosit fonksiyonlarında anormallikler eşlik eder. Diyabetteki trombosit anormalliklerinin ve kan viskozitesindeki değişikliklerin, aynı zamanda kendileri diyabetik retinopatiye eşlik eden, retinadaki fokal kapiller oklüzyon ve

fokal iskemi alanlarına neden olarak, diyabetik retinopati gelişiminde yer aldığı, kabul edilmiştir (28).

2.2.3. Diyabetik retinopati sınıflandırması

Diyabetik retinopatinin erken tanı ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi için iyi bir klasifikasyonun yapılması zorunludur. Günümüzde, ETDRS grubunun oluşturduğu, Airlie-House sınıflandırmasının geliştirilmesi ile elde edilen, diyabetik retinopatideki 19 lezyonu standart fundus fotoğraflarına göre ayrı ayrı derecelendiren sistem en uygun sınıflandırma olarak görülmektedir (29).

Diyabetik retinopati; NPDR ve PDR olmak üzere iki grupta değerlendirilir. NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDR devresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur (30).

2.2.4. Nonproliferatif diyabetik retinopati

Lezyonların ağırlığına göre hafif, orta, ağır ve şiddetli olmak üzere klinik olarak dört alt grup içinde değerlendirilir.

1- Hafif NPDR: Retinopatinin başlangıç dönemidir. Mikroanevrizmalar, az sayıda ufak retina hemorajiler görülür. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %5, beş yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski %15'tir.

2- Orta NPDR: Mikroanevrizmalar ve/veya retinal hemoraji sayısı artmış, dört retinal kadranın en az birinde yaygın şekilde mevcuttur. Yumuşak eksüdalar, venöz boğumlanmalar ve İntraretinal mikrovasküler anormaller (İRMA) görülmeye başlamıştır. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %12-27, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR riski %33'dür.

3- Ağır NPDR: Mikroanevrizmalar, hemorajiler, venöz değişiklikler, İRMA tabloya hakimdir. Yumuşak eksüdalar da saptanır. Hemorajiler ve mikroanevrizmalar tüm retinal kadranda, venöz kalibrasyon değişiklikleri en az iki retinal kadranda, İRMA en az bir retinal kadranda saptanabilir düzeydedir. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %52, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski %60'tır.

4- Şiddetli NPDR: Ağır NPDR'nin daha yaygın ve daha yoğun şeklidir. Yaygın arterioler tıkanıklıklar, yumuşak eksüdalar, venöz değişiklikler ve özellikle İRMA yoğunluğu ve genişliğinde artış görülür. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %75'tir.

2.2.5. Nonproliferatif diyabetik retinopatiyi oluşturan lezyonlar

1. Mikroanevrizmalar: DR'nin ilk klinik bulgusudur. Retina kapillerlerden gelişir ve genellikle, tıkanmış kapiller bölgelerde bulunur. 12–125 mikron çapındadırlar. 125 mikrondan büyükleri kanama olarak adlandırılır. Küçük anevrizmalar kapiller duvarda perisit kaybının yol açtığı zayıflık ve keseleşme sonucu oluşur. Fundus floresein anjiyografide (FFA) mikroanevrizmalar boyanır, kanamalar boyanmaz (31).

2. Retina içi kanamalar: Mikroanevrizmaların yırtılması, dekompanse kapillerler ve İRMA'lar, retina kanamalarına neden olur. Bunların klinik görünümü retinada yerleştiği yere göre değişir. Dış pleksiform ve iç nükleer tabakalardaki kanamalar yuvarlak ve pençe şeklinde görülürken, yüzeysel sinir lifleri tabakasındakiler alev şeklinde görülür. Bu kanamalar 6 hafta ile 4 ay arasında rezorbe olur (32).

3. Sert eksüda: Sarı-beyaz renkte, keskin sınırlı, lipid/lipoprotein birikimleridir. Dış pleksiform tabakada yer alırlar. Kümeler halinde veya mikroanevrizmaları çevreleyen sirsine halkalar şeklinde olurlar. FFA'da drusen gibi boyayı maskeleyemezler. Kendiliğinden veya lazer tedavisi sonucu rezorbe olurlar. Kronik olarak sert eksüdalar sert plaklara dönüşerek diskiform tip skar oluştururlar (33).

4. Yumuşak eksüdalar: Atılmış pamuk görünümlü eksüdalar sinir fibrillerindeki küçük nekrozlardır. Bölgesel hipoksi sonucunda aksonlardaki iletimin yavaşlaması ile aksonlarda hücre artığı organeller birikir ve kistoid cisimler oluşur. Ortalama 6 haftada sinir lifi ve gangliyon hücre kaybına bağlı atrofik bir alan bırakarak iyileşirler. FFA'da hiperfloresans gösterirler.

6. Arteriollerde tıkanma: Önce uç arteriollerden başlar, sonra büyük arterioller tutulur. İplik gibi beyaz renkte tıkanmış damarlar gözlenir. Makülanın tutulumu geri dönüşümsüz görme kayıplarına neden olur (33).

7. Venöz bozukluklar: Diabette görülen venöz bozukluklar; venlerde boncuklanma, halka oluşumu, kılıflanma, ven civarında eksüdasyon ve ven tıkanıklıklarıdır. Venöz boncuklanma ven duvarında incelmeye birlikte olan fokal venöz genişleme alanlarıdır. Halka oluşumu, venin normal seyrinden sapmasıdır. Retina dal ve kök tıkanıklıkları diabetli kişilerde daha sık görülür (33).

8. İntra retinal mikrovasküler anormallikler (İRMA): İRMA arteriol ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı ve telenjektazik kanallardır. Yeni damar oluşumundan ziyade, var olan damarların endotelial proliferasyonu ve sonucunda nonperfüze alana doğru şant oluşumunu gösterirler. Çok sayıda İRMA varlığı NPDR'nin şiddetli dönemini ve kısa sürede hafif neovaskülarizasyon (NV) başlayacağını gösterir (34).

2.2.6. Maküla ödemi

Mikroanevrizmalardan, kapillerden ve İRMA'lardan sızan serum lipoproteinleri ve diğer plazma elemanları ekstrasellüler boşlukta birikerek maküla ödeme yol açarlar. Foveanın ödem ve/veya sert eksüdalar tarafından tutulması (diyabetik makülopati) diyabetik hastalardaki görme azalmasının en sık görülen sebebini oluşturur.

Sınıflama:

a) Fokal makülopati

Çepeçevre ya da kısmi halkalar şeklinde sert eksüdalarla birlikte bulunan, sınırları belirgin sızdırma alanlarıyla karakterizedir. Eksüdalar, perifoveal bölgeye karşı bir yatkınlık gösterir ve sızdıran mikroanevrizmalarla birlikte bulunurlar. Floresein anjiyografi, fokal sızıntı gösterse de, genellikle sızıntının kaynağını bulmak için yapılmasına gerek duyulmayacaktır.

b) Difüz makülopati

Dilate kapillerlerden genaralize sızıntı ile karakterizedir. Kistoid maküler

ödem, sıklıkla karşılaşılan bir bulgu olsa da arka plan diyabetik retinopatiye ait diğer belirtiler bulunmayabilir. Ağır vakalarda difüz retinal kalınlaşmaya bağlı olarak foveanın yerini tesbit etmek mümkün olmayabilir. Floresein anjiyografideki görünüm oftalmoskopik görünüme nazaran daha dramatiktir.

c) İskemik makülopati

Klinik olarak hemoraji ve eksüdaların başka yerlerde görülmesine rağmen, makülanın nisbeten normal görünümü eşliğinde azalmış görme keskinliği mevcudiyeti ile karakterizedir. Tam olarak kapsadığı alan ancak floresein anjiyografi ile ortaya koyulabilse de, iskeminin şiddeti ile görme keskinliği seviyesi arasında doğrudan bir korelasyon yokmuş gibi görünmektedir.

d) Mikst makülopati

Difüz maküler ödem ve iskeminin bir arada bulunuşuyla karakterizedir.

e) Klinik önem taşıyan maküler ödem

Aşağıda yer alan özelliklerin bir ya da bir kaçının mevcudiyetiyle tanımlanmaktadır:

a) Fovea merkezinden 500 mikron mesafe dahilinde retinal ödem

b) Komşuluğunda (500 mikron sınırların dışında olsa da) retinal kalınlaşmayla birlikte bulunan, foveaya 500 mikron mesafede yer alan sert eksüdalar

c) Herhangi bir kısmı fovea merkezine bir disk çapından daha az mesafede yer alan bir disk alanı boyutlarında (1500 mikron) veya daha büyük retinal ödem (35).

2.2.7. Proliferatif diyabetik retinopati

Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir. Esas bulgu olan neovaskülarizasyonlar retina yüzeyinde özellikle temporal kadranda ve optik disk üzerinde yerleşirler. Neovaskülarizasyonların özelliği, büzüşme yeteneği olan fibröz doku ile çevrili olmasıdır. PDR tanısı koyabilmek için retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumunun ve birlikte fibröz doku proliferasyonunun

olması şarttır (33).

PDR diyabetik popülasyonunun yaklaşık %5-10'unda görülür. Otuz yıllık diyabetik olguların yaklaşık %60'ında PDR mevcuttur. Ağır NPDR'si olan olgular PDR gelişme riski en yüksek olgulardır (33). Klinik olarak iki dönemde incelenir.

1- Erken PDR: Retinal neovaskülarizasyonlar ve minimal fibröz doku proliferasyonu ile karakterizedir.

2- Yüksek Riskli PDR: Neovaskülarizasyonlar vitreusa doğru ilerlemiş ve beraberindeki fibröz doku belirginleşmiştir. Bunlara preretinal ve vitre içi hemorajiler eşlik eder.

2.2.7.1. Klinik Bulgular

Neovaskülarizasyon: Neovaskülarizasyon (NV) Görünüm olarak araba tekerleği şeklinde veya belirgin radyal paterni olmayan düzensiz şekilli damarlardır. Son derece naziktirler, geçirgenlikleri fazladır ve mezenşim kaynaklı, kontraktıl özelliği olan (içerdiği fibroblastlar nedeniyle) fibröz bir doku tarafından sarılıdırlar. Başlangıçta belirgin olmayan bu fibröz doku, zamanla matlaşarak görünür hale gelir. NV, optik disk üstünde ve/veya retinanın herhangi bir yerinde gelişebilir. Retina yüzeyine yerleşen NV'ler sıklıkla arka kutupta ve ana temporal arkadlar boyunca lokalize olurlar. PDR'li olguların %15'inde NV optik disk üstünde veya bir disk çapı uzaklıktaki mesafede, %40'ında bu alan dışındaki retina yüzeyinde, %45'inde ise her iki bölgede yerleşim gösterir. PDR'nin geç evresinde bu damarlar gerileyebilir.

Hemoraji: DR'de hemoraji neovasküler dokudan kaynaklanır. İki tip hemoraji görülür. Retina önü hemoraji, mevcut vitreus dekolmanı boyunca dekole vitreus ile retina yüzeyi arasında yerleşim gösterir. Rezorbe olabileceği gibi, vitreusun içine de yayılabilir. Vitre içi kanama, ağır görme kaybına yol açar. Vitreus içine doğru büyüyen NV'e ya da oluşmuş retina önü kanamanın yayılmasına bağlı olarak gelişir. İlk vitreus kanamalarında olgunun durumuna göre ilk üç aylık sürede kendiliğinden rezorbsiyon beklenir. Laser tedavisinin uygulanmamış olması, kanama ile birlikte traksiyonel dekolmanın varlığı ve olgunun özel durumu (tek göz olması, genç olması) erken vitreoretinal cerrahiye gerektirir (36).

Vitreus dekolmanı: PDR'nin seyri sırasında vitreus dekolmanının gelişmesi, klinik seyrin değişmesine yol açar. Vitreusun veya fibrovasküler proliferasyonun kontraksiyonu vitreoretinal yapışıklığın yoğun olduğu bölgelerde retinanın dekolmanına yol açar. Nadiren proliferasyonun yanında tam kat retina yırtığı gelişebilir ve yırtıklı retina dekolmanının gelişimine yol açabilir. PDR'de total vitreus dekolmanı gelişirse, PDR involusyonel evreye girer (burned-out) ve nadir de olsa mevcut NV'lerin gerilemesine yol açar. Eğer maküla dekolman olmadan kalabilmişse, görme az da olsa korunabilir (37).

Tablo 1: Diyabetik retinopatinin klinik bulguları

NONPROLİFERATİF DİYABETİK RTİNOPATİ	PROLİFERATİF DİYABETİK RTİNOPATİ	İLERİ DÖNEM DİYABETİK GÖZ
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mikroanevrizmalar ➤ Hemoraji <ul style="list-style-type: none"> • Mum alevi • Noktasal kanama ➤ İRMA ➤ Sert eksüda ➤ Venöz değişiklik <ul style="list-style-type: none"> • Dilatasyon • Boğumlanma • Tıkanma 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Neovaskülarizasyon <ul style="list-style-type: none"> • Disk (NVD) • Retina (NVE) ➤ Fibröz proliferasyon <ul style="list-style-type: none"> • Disk (FPD) • Retina(FPE) ➤ Hemoraji <ul style="list-style-type: none"> • Preretinal • Vitreus içi 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Retina dekolmanı ➤ Rubeozis iridis ➤ Neovasküler glokom

2.3. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Oksiradikaller veya tekli oksijen molekülleri doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girdiğinde lipid peroksitler oluşur. Bu hipoteze göre fosfolipid membran oksidasyonu hücre membranlarının geçirgenliğini artırır ve/veya iyon pompalarının membranlarını engeller. Bariyer fonksiyonunun bu kaybının ödeme, elektrolit balansında bozulmaya, hücre içi kalsiyumun yükselmesine sebep olduğu düşünülür. Bunların hepsi de hücre fonksiyonunun eksikliğine sebep olmaktadır.

2.3.1. Aktif oksijen türlerinin hücresel kaynakları

Serbest radikaller tek elektrona sahip atom ve moleküllerdir. Bu özellik onları diğer molekül türlerine göre oldukça reaktif yapmaktadır. Örneğin serbest radikal, serbest oksijen varlığında doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmektedir. Bu da yağ asit hidroperoksitlerinin hızlı formasyonuna sebep olmaktadır. Geçirgenliği artan membranlar elektrolit bozukluğuna sebep olmaktadır. Bazı serbest radikal normal hücre fonksiyonunda da görülürken doku tahribinin önemli sebepleri olarak düşünülmektedir.

Oksijen türevli serbest radikaller ve onların metabolitleri birçok şekilde aerobik organizma içinde üretilmektedir. Normal metabolizma için gerekli olan oksijen genellikle hücre içi sistemler tarafından mitokondrideki sitokrom oksidaz gibi tetraelektron (4 elektron) redüksiyonuna dönüşür.

Sonunda reaktif ara sızıntı olmaksızın su olarak atılır. Bununla birlikte metabolize olmuş oksijenin küçük bir kısmı dördü bağların birer elektron adımlarında yetersiz redüksiyona dönüşmektedir. Bu adımların her birinde oksijen azalan ajandan bir elektron alır ve oldukça reaktif ara ürünler şekillenir.

.Süperoksit serbest radikali (O_2^-)

.Hidrojen peroksit (H_2O_2)

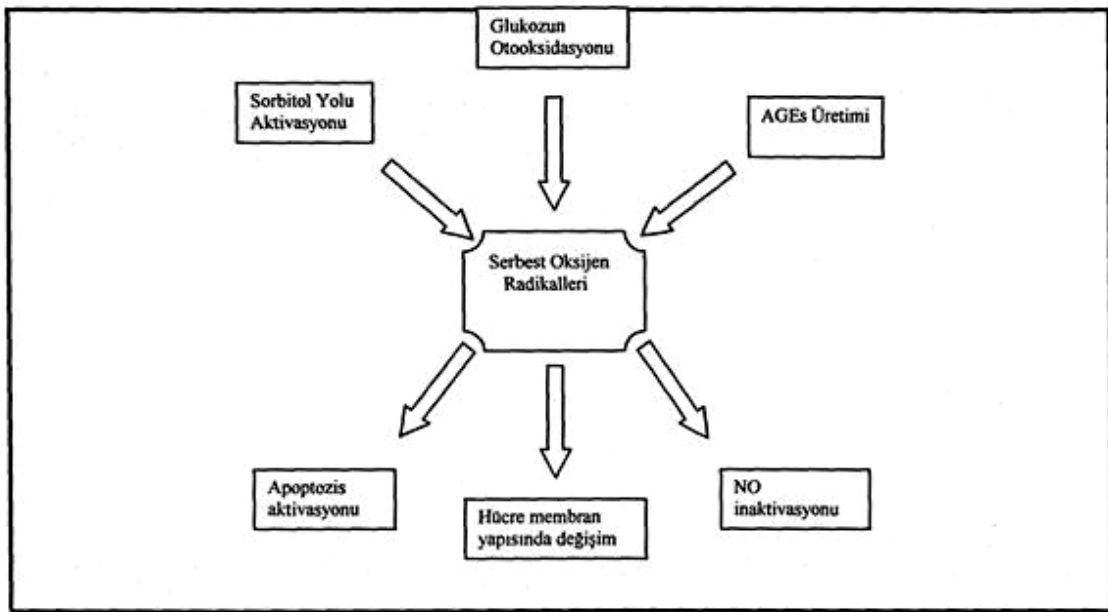
.Hidroksil radikali (OH^-)

Eğer detoksifiye edici enzimler tarafından yakalanmamışsa bazı reaktif türler kendi enzim yerlerinden sızar ve proteinler, membran lipidleri, DNA gibi diğer yapıların zarar görmesine sebep olabilir. Süperoksit sadece mitokondriyal elektron transport sistemler içinde üretilmez aynı zamanda ksantin ve ksantin oksidaz sistemler gibi bazı enzimatik reaksiyonlar içinde de oluşur. Enzimle katalize süperoksit dismutasyonu hidrojen peroksit oksizomlar tarafından doğrudan üretilir. Ayrıca mevcut serbest demir (Fe) süperoksit ve hidrojen peroksitten hidroksil radikal oluşumunu katalize edebilir. Demir ve bakır gibi diğer katalitik metaller glutatyonu içeren birkaç molekülün enzimatik olmayan oksidasyonunu hızlandırır.

Aktifleşmiş oksijen cinslerinin diğer kaynakları prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanların enzimatik sentezi ile üretilen ürünleri içerir. Bu bileşiklerin sentezi lipooksijenaz enzimi araşidonik asit hidroperoksit veya siklo oksijenaz enzimi siklik

peroksit oluşumu ile başlar. Fagositlerin NADPH oksidaz sistemi özellikle iltihabi reaksiyonlarda aktif oksijen cinslerini açığa çıkarır. Oksijen radikal üretimi iyonizan radyasyon ve karsinojenik bileşikler dahil bir çok kimyasal ve ilacın metabolizması ile ilgilidir.

Şekil 1: Diyabette serbest oksijen radikalleri oluşum nedenleri ve sonuçları



2.3.2. Retinanın serbest radikallere olan duyarlılığı

Deneysel data retina fotoreseptörleri hiperbarik oksijen, demir yüklenmesi veya vitreus içine yağ hidroperoksiti enjeksiyonu gibi oksidatif dejenere olduklarını göstermiştir. Retina olağan dışı oksidatif savunmaların zayıfladığı durumlarda da dejenere olur. Retina yağ peroksidasyonuna birkaç karakteristik özelliğine bağlı olarak daha hassastır, bunlardan 4 tanesinden bahsedilecektir:

1. Vertebralılarda retina rod dış segmentleri çoklu doymamış yağ miktarının fazla olmasından dolayı oksijen hasarına uğrarlar. Fosfolipidleri tipik olarak

tabiattaki en yüksek çoklu doymamış yağ asiti olan % 50 mol dokosaheksaenoik asit içerir. Çoklu doymamış yağ asitleri içerdikleri çiftli bağların oranı kadar peroksidasyona hassas oldukları gösterilmiştir.

2. Rod iç segmentleri içerdikleri aktive oksijen cinslerini kaçırabilen mitokondriden zengindir.

3. Işıkla karşılaşma tekli oksijenle başlatılan foto-oksidasyonu tetikler ve RPE anahtar rol oynayabilir.

4. Koroid ve retina damarlarındaki mükemmel oksijenasyon oksidatif hasar riskini artırır. İnvitro ortamlarında test edilen vertebralı retinası tüm diğer dokulardan (adrenal bez dahil) her miligramında en az 7 kat fazla oksijen tüketir. Oksijen basıncı koroidde en yüksektir ve mitokondrinin yüksek metabolik ihtiyacından dolayı iç segmentlerde düşer. Retina aydınlatıldığında oksijen tüketimi düştüğü rapor edilmiştir

RPE test edilen tüm cinslerde endoplazmik retikulum ile doludur ve antioksidan enzimlerden zengindir. Pigmente hayvanlarda RPE ışık tuzağı olarak fonksiyon gören melanin granülleri içerir. Melanin genellikle fotoprotektif olarak düşünülse de göz dokusunda ışık hasarından korunmadaki rolü anlaşılammıştır. Bulgulara göre RPE diyetdeki antioksidan eksikliğine hassastır ve ışıkta aktifleşen melanin fototoksiteyi artırabilir. Eğer bir RPE hücresi ölürse, o RPE hücresi tarafından desteklenen çok sayıda fotoreseptör hasarlanır veya ölür.

Günlük yaşamda karşılaşılabilen yoğun ışık retina için fototoksiktir. Kornea bazı UV radyasyonu emse bile genç insanların retinaları 350-400 nm marjında (genç lensler bu dalga boylarını geçirirler) belli miktarda ışığa maruz kalırlar. Lens yaşla sarılaşır ve yaşlılarda geçirilen dalga boyu 430 nm ye çıkar. Yaşlı lens 400 nm altındaki ışığın neredeyse tamamını emdiği için yaşlılarda hiç veya çok az UV retinaya ulaşır.

UV ışığa ek olarak, mavi ışık (400-500 nm) retinaya zarar verebilir (mavi ışık hasarı). Retinadaki fotoreseptörler özellikle mavi ışık hasarına hassastır, hücre ölümü ve retina hasarına neden olabilir. (38, 39).

2.3.3. Antioksidanlar

Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere antioksidan savunma sistemleri olarak adlandırılan mekanizmalar vardır. Antioksidan sistem aracılığıyla serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede tutulmakta, böylece organizmanın bu bileşiklerden etkilenmesi engellenmektedir. Serbest radikallerle antioksidanlar arasındaki hassas denge korunamadığı durumlarda hücre hasarına kadar giden birçok patolojik durum ortaya çıkmaktadır. Antioksidanların ilk belirlenen etkileri zar yapısından bulunan lipidlerin peroksidasyonunu karşı koruması olmuştur. Bunun sonucu olarak, antioksidanlar lipid peroksidasyonunu engelleyen moleküller olarak tanımlanmıştır. Günümüzde antioksidanların tanımı lipidlerin yanında proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar gibi diğer hedef molekülleri koruyucu etkileri içerecek şekilde genişletilmiştir.

Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma; reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi, radikal reaksiyonlarının sona erdirilmesi, radikal oluşumunun sınırlandırılması ve hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesi olmak üzere 4 ana yolla gerçekleşmektedir (40).

2.3.4. Retina ve RPE'deki antioksidanlar

Biyolojik sistemlerde serbest radikal yakalanması, tekli oksijen yok edilmesi ve hidroperoksitlerin enzimatik indirgenmesi gibi birkaç antioksidan mekanizma gösterilmiştir. Vertebralılarda karakterize olan antioksidanlar için selenyum, GSH, selenyuma bağlı glutatyon peroksidaz (glutatyon-S-transferaz), E vitamini ve keratenoidler vardır. Vertebralılarda ayrıca süperoksit dismutaz, katalaz, askorbat, melanin antioksidan rolü rapor edilmiştir (41).

2.3.4.1. Selenyum

Selenyum (Se) 1957'de memeli biyokimyasında rolü olduğu tanımlanan bir eser elementtir. Bununla birlikte, selenyumun insan beslenmesi için gerekli olduğu, 1979 yılında Çin'li araştırmacıların Çin'in Keshan coğrafik bölgesinde düşük

selenyum konsantrasyonuyla Keshan hastalığı arasındaki ilişkiyi keşfedinceye kadar bilinmiyordu. Keshan hastalığı konjestif kardiyomyopatidir ve primer olarak 2-10 yaş arasındaki çocuklarla premenopozal kadınları etkilemektedir.

25 ökaryotik selenoprotein tanımlanmıştır (42). Bununla birlikte 30 ile 50 arasında memeli selenoprotein olduğu düşünülmektedir. Selenoproteinlerin yaşamdaki önemi Sec-tRNASec geni eksik farelerin erken embriyonik ölümü ile gösterilmiştir. Bilinen selenyum içeren proteinler 3 gruba ayrılmıştır (43).

- i) Proteine spesifik olarak katılmamış Se içerenler
- ii) Proteine spesifik olarak bağlanmış Se içerenler
- iii) Genetik olarak selenosistein şeklinde kodlanmış Se içerenler.

Selenoproteinlerin çeşitli biyolojik süreçlerde kritik rol oynadığı bilinmektedir ve bunların birkaçı antioksidan savunma ile ilgilidir. Örneğin 4 glutatyon peroksidaz arasında sitozolik glutatyon peroksidaz ilk tanımlanan selenoproteindir ve hücreleri hidrojen peroksidi, serbest yağ asit hidroperoksitleri ve fosfolipid hidroperoksitleri azaltarak hücreyi peroksidatif hasara karşı korur (43).

Selenyum çok sayıda biyolojik fonksiyona sahiptir ve en önemlisi antioksidan etkisidir. Bu etkisi, selenosistein formunun tiyoredoksin (Txn) redüktazlar ve GPx'ların aktivitesinde bulunmasındandır. Düşük selenyum durumunda bu enzimlerin aktivitesi bu nedenle azalmaktadır. Txn redüktazlar ve GPx'lar protein seviyelerinin azalmasından da etkilenmektedir fakat bu etkilenme daha ziyade içerdiği selenyum miktarıdır (44,45).

2.3.4.1. Selenyum, glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon-s-transferaz

Peroksid-dekompozisyonu mekanizması ile antioksidan etki sağlayan bir dizi enzim tanımlanmıştır. Örneğin selenyuma bağlı glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve bir kaç glutatyon-S-Transferaz (GSH-S-Ts) enzim grubu organik hidroperoksitleri indirgeyebilir. GSH-Px ayrıca H₂O₂ substrat'ı olarak aktiftir fakat GSH-S-Ts grubu H₂O₂ üzerinde etkisizdir. Tüm bu enzimler, enzimatik reaksiyon ile GSSG'ye çevrilen GSH'a ihtiyaç duyarlar. Heksoz monofosfat yolu enzimleri GSSG'nin GSH

redüktaz ile indirgenmesi için gerekli olan NADPH'ı üretir. İnsan ve hayvan retinalarında hem GSH-Px hem de GSH-S-Ts aktivitesi ölçülmüştür. İnsan retinası ayrıca substrat olarak 4-hidroksialkenallerden faydalanan ve böylece diğer bir koruyucu mekanizmayı oluşturan GSH-S-Ts aktivitesi gösterir (45).

2.3.4.3. E vitamini

E vitamini serbest radikalleri yakalayarak propagasyon adımını sonlandırır ve oto-oksidasyon reaksiyonunu böler. Normal diyetle yetiştirilen farelerin retinasındaki E vitamini miktarı 215 ile 325 ng arasındadır. Mikrodiseksiyon yapılan vertebralı gözlerinde E vitamini miktarları hakkındaki ayrıntılı bir çalışma, RPE'nin fotoreseptörlere göre E vitamininden zengin ve fotoreseptörlerinde diğer tüm göz hücrelerine göre E vitamininden zengin olduğunu göstermiştir.

Postmortem insan gözlerinde yapılan çalışmalar RPE'inde E vitamini seviyesinin retinadan daha fazla olduğunu bulmuştur. Dahası, insan retina hücrelerindeki E vitamini seviyesi yaşamın 6. dekadına kadar yaşla artar ve sonra azalır (46).

2.3.4.4. Süperoksit dismutaz ve katalaz

Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksitin hidrojen perokside dismutasyonunu katalize eder. Retinadaki katalaz aktivitesi hakkında bilgiler sınırlıdır. Tavşanda toplam retinal katalaz aktivitesi ölçülebilir fakat çok düşük düzeydedir.

2.3.4.5. Askorbat

Askorbat (C vitamini) serbest radikal reaksiyonlarını sonlandırmada E vitamini ile sinerjistik hareket eder. C vitamini serbest radikalleri yakaladığı zaman oluşan zeaksantin radikalleri ile reaksiyona girdiği düşünülmektedir. E vitamini radikalleri sonra normal E vitaminine rejenere olur. Bu rejenerasyonda oluşan C vitamini radikalleri elektron alıcı olarak NADH'I kullanan NADH redüktaz ile indirgenir. Pek çok cinste göz dokularındaki askorbik asit oranı diğer dokulardan daha fazladır (47).

2.3.4.6. Keratenoidler

Biyolojik sistemlerde keratenoidlerin (ksantofiller) değişik rolleri olduğu düşünölmektedir. Retinanın foveasında kromatik aberasyonların sınırlanması ve tekli oksijenin yok edilmesi gibi. Beta karoten A vitamini öncüsüdür ve düşük oksijen basıncında serbest radikalleri yakalayabilir. Postmortem insan retinalarında, maköladaki sarı pigmenti oluşturduğu gösterilmiştir. Makölada Henle lif tabakasında 2 keratenoid lutein ve zeaksantin karışımı bulunur. İnsanlarda zeaksantin ana olarak foveada yoğunlaşmıştır, buna karşılık lutein retinada dağılmıştır (48,49).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 2009 ve Haziran 2009 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalar arasında 15 proliferatif diyabetik retinopatili hasta (PDR grubu), 15 nonproliferatif diyabetik retinopatili hasta (NPDR grubu), 10 retinopatisi olmayan Tip 2 diyabetli hasta (retinopatisiz grubu), 10 diyabeti olmayan kontrol grubu olmak üzere toplam 50 olgu çalışma kapsamına alındı. Çalışma için Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı. Çalışmaya katılan hastalardan imzalı onam formu alındı.

Olgular tam bir oftalmolojik muayeneden geçirildiler. Snellen eşeli kullanılarak tashihli ve tashihsiz görme keskinlikleri tespit edildi. Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Olguların ön segment muayeneleri biyomikroskopa yapıldı. Siklopentolat %1 damlatılarak pupil dilatasyonu sağlandı. Direkt oftalmoskopiye takiben Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı. Renkli fundus fotoğrafı ve fundus floresin anjiyografisi çekildi (Topcon ImageNet, Japonya).

Olgular, diyabetik retinopati tipleri açısından 3 gruba ayrıldı. Birinci grup proliferatif diyabetik retinopatili 15 hastayı, ikinci grup, nonproliferatif diyabetik retinopatili 15 hastayı ve üçüncü grup retinopatisi olmayan 10 hastayı kapsayacak şekilde oluşturuldu. Airlie House sınıflandırmasının modifiye şekli gözden geçirilerek, diyabetik retinopatinin varlığının ve şiddetinin belirlenmesinde, kapiller kayıp ve dilatasyon, arter anormallikleri, retina ve maküler alanda ödem ve hemorajiler, sert ve yumuşak eksüdaların varlığı, makülada kistoid değişiklikler, retinal hemorajiler, diskte ve/veya disk harici retina alanlarında neovaskülarizasyon varlığı, retina önünde ya da vitreus içinde fibroproliferatif materyalin bulunması dikkate alındı. Ayrıca refraksiyon kusuru dışında hastalığı olmayan 10 gönüllüyü kapsayacak şekilde dördüncü kontrol grup oluşturuldu.

Göz içi basıncı 11-21 mmHg arasında olmayanlar, glokom anamnezi olan ya da glokom tiplerinden herhangi birisinin saptandığı olgular, fundusun görüntülenmesini engelleyecek ortam opasitesi olanlar (nefelyon, lökom, katarakt vb.), diyabetik retinopati dışında retina patolojisi olanlar (yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retinitis pigmentosa, retinal skar, dejeneratif miyopi vb.), Tip 1 diabetüs mellitüs, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar gibi diyabetes mellitüsün makrovasküler komplikasyonlarına sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Antioksidan vitamin ve mineral takviyesi alanlar çalışmamıza alınmadı.

Örnek toplanması ve saklanması: Hasta ve kontrol grubu oturmuş pozisyonda iken ön kol kübital venden 10 ml venöz kan içinde herhangi bir katkı maddesi olmayan vacutainer tüpe alındı. Alınan kanlar 30 dk oda ısısında bekletildikten sonra 4000 rpm' de 15 dak. santrifüj edildi. Serum örnekleri ependorf'a koyularak -20 derecede derin dondurucuda selenyum ölçümü yapılabileceği kadar saklandı.

GPx (Glutasyon peroksidaz): GPx aktivitesi kanda Beutler yöntemiyle saptanmıştır (50). GPx tam kandan çalıştı. Kan 1/20 distile su ile sulandırılır. 10 mikrolitre sulandırılmış kan üzerine 100 mikrolitre tris- EDTA 20 mikrolitre Glutasyon 100 mikrolitre glutasyon redüktaz 100 mikrolitre NADPH ve 660 mikrolitre distile su ekleyip 37 santigrad derecede 10 dakika inkübe edip 10 mikrolitre t-bütilhidroperoksit koyup 340 nm de okuduk. Birde bu sulandırılmış kandan 10 mikrolitre alınıp 2,5 mL drabkin ekleyip 546 nm de köre karşı okutuldu. Bu şekilde hemoglobin değeri elde edildi.

Selenyum ölçümü: Selenyum ölçümü için örnekler % 5'lik triton x 100 ile dilue edildi. Matrix düzenleyici olarak Pd (paladyum) ve Mg(NO₃)₂ (magnezyum nitrat) karışımı kullanıldı. Standartlar 10, 20, 30, 40 ug/L konsantrasyonlarda hazırlandı. örnekler grafit küvet kullanılarak atomik absorpsiyon spektrofotometresinde çalışıldı ve standart eğriye göre konsantrasyonları değerlendirildi.

İstatiksel analiz: Tüm istatiksel hesaplamalar bilgisayar istatistik paket programı SPSS (versiyon 8,00) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirme

yapılırken Ki-kare, Kruskal-Wallis testi, Mann Whitney U testi kullanıldı. Kantitatif değerler ortalama değer \pm standart sapma (OD \pm SS) olarak belirtildi. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 15 proliferatif diyabetik retinopatili hasta (PDR grubu), 15 nonproliferatif diyabetik retinopatili hasta (NPDR grubu), 10 retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastası (retinopatisiz grup), 10 sağlıklı kontrol grubu (kontrol grubu) olmak üzere 50 kişi çalışma kapsamına alındı. Olguların yaşları 40–78 yıl arasında olup 20'si erkek, 30'u kadın idi.

Tablo II: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametreler	PDR grubu (n=15)	NPDR grubu (n=15)	Retinopatisi olmayan DM grubu (n=10)	Kontrol (n=10)	P değeri
Yaş (Yıl) (OD±SS) (min-maks)	59,5±6,2 51-71	58,5 ±12 40-76	60,9 ±9 50-78	52,5±7,2 40-62	P>0,05
Cinsiyet	5 E(%33) 10 K(%66)	4E(%26,7) 11K(%73,3)	4E(%40) 6K(%60)	7E(%70) 3K(%30)	P>0,05
VKİ (OD±SS) (min-maks)	31,5±4,4 25,3-38,7	30,3±3,6 25,0-38,7	33,3±5,0 26,8-40,6	28,1±4,1 20,7-34,6	P>0,05
DM Süresi (Yıl) (OD±SS) (min-maks)	13,8±4,7 5-21	11,0±8,2 1-30	7,5±6,2* 1-20	**	P<0,001
HT Süresi (Yıl) (OD±SS) (min-maks)	5,6 ±7,1 0-21	5,9±9,0 0-35	5,8±4,6 0-15	1,0±3,2* 0-10	P<0,001
Not: VKİ(vücut kitle indeksi), E: erkek, K: kadın, OD±SS: Ortalama değer±standart sapma, min-maks: minumum-maksimum değer , *: bu grup diğerlerinden farklı , ** bu grupta DM olmadığından karşılaştırmadan çıkarıldı, cinsiyet karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı, yaş, VKİ(vücut kitle indeksi), DM süresi, HT süresi karşılaştırmasında grupların karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi metoduna göre yapıldı. Ardından anlamlı fark bulunduğu durumlarda farkın kaynağını saptamak için post-hoc test olarak Mann-Whitney U testi uygulandı.					

Tablo II'de görüldüğü gibi gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve VKİ (vücut kitle indeksi) açısından anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). Diyabet süreleri açısından PDR, NPDR ve retinopatisi olmayan DM grubu olmak üzere üç grup karşılaştırıldı. PDR ve NPDR grupları arasından fark yokken ($P>0,05$), retinopatisi olmayan DM grubu ile bu iki grup arasında fark vardı ($P<0,001$). HT süreleri açısından PDR, NPDR, retinopatisi olmayan DM grupları arasından fark yokken ($P>0,05$), bu üç grup ile kontrol grubu arasında fark vardı ($P<0,001$).

Tablo III: Grupların klinik bulgularının karşılaştırılması

parametreler	PDR grubu (n=15)	NPDR grubu (n=15)	Retinopatisi olmayan DM grubu (n=10)	Kontrol (n=10)	P değeri
GK (Sağ Göz) (OD±SS) (min-maks)	0,25±0,25* 0,01-0,8	0,69±0,24 0,2-1,0	0,89±0,19 0,5-1,0	1,00±0,0 1,0-1,0	P<0,001
GK (Sol Göz) (OD±SS) (min-maks)	0,24±0,17* 0,02-0,5	0,73±2,00 0,3-1,0	0,88±2,1 0,4-1,0	1,00±0,0 1,0-1,0	P<0,001
GİB (mmHg, sağ) (OD±SS) (min-maks)	14,5±2,0 12-18	14,5±1,8 12-18	15,8±1,5 14-19	14,6±2,1 12-18	P>0,05
GİB (mmHg, sol) (OD±SS) (min-maks)	14,5±1,5 12-18	14,7±1,5 13-18	16±1,2 15-18	14,7±1,9 12-8	P>0,05
Not: OD±SS: ortalama değer±standart sapma, min-maks: minimum-maksimum değer, *: bu grup diğerlerinden farklı, grupların karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi metoduna göre yapıldı. Ardından anlamlı fark bulunduğu durumlarda farkın kaynağını saptamak için post-hoc test olarak Mann- Whitney U testi uygulandı.					

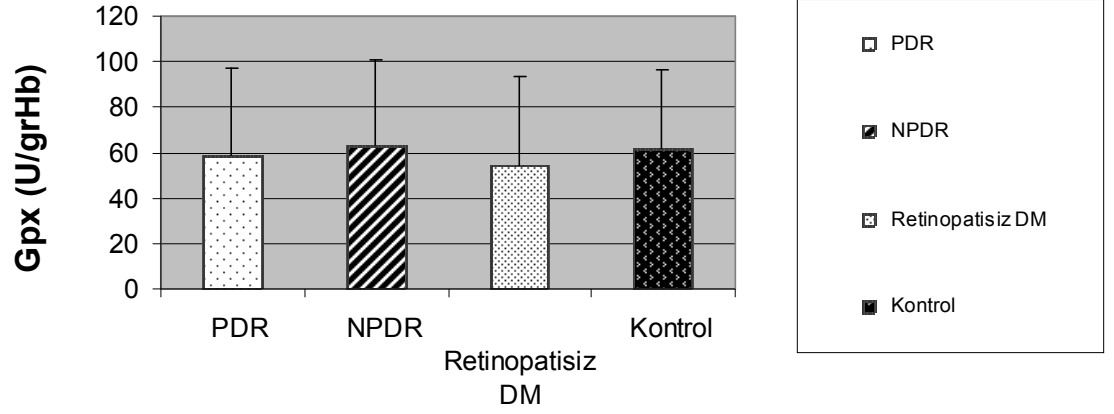
Tablo III'de görüldüğü gibi her iki gözde GİB açısından gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$). Her iki gözde görme keskinlikleri PDR grubunda diğer gruplardan farklı ($p<0,001$), NPDR grubu, retinopatisi olmayan DM grubu ve kontrol grubu arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo IV: Grupların biyokimyasal analiz sonuçları

parametreler	PDR Grubu (n=15)	NPDR Grubu (n=15)	Retinopatisi olmayan DM grubu (n=10)	Kontrol (n=10)	P değeri
GPx (U/grHb) (OD±SS) (min-maks)	58,84±38,0 21,20-153,5	63,0±37,7 12,10-144,3	54,7±38,9 12,10-144,5	61,8±34,2 22,9-122,4	P>0,05
Se (µgr/l) (OD±SS) (min-maks)	51,41±14,4 33,69-78,01	51,68±10,92 73,56-43,50	57,69±11,57 44,47-79,86	51,73±13,40 29,01-72,00	P>0,05
Not: OD±SS: Ortalama değer±standart sapma, min-maks: minimum-maksimum değer, grupların karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi metoduna göre yapıldı.					

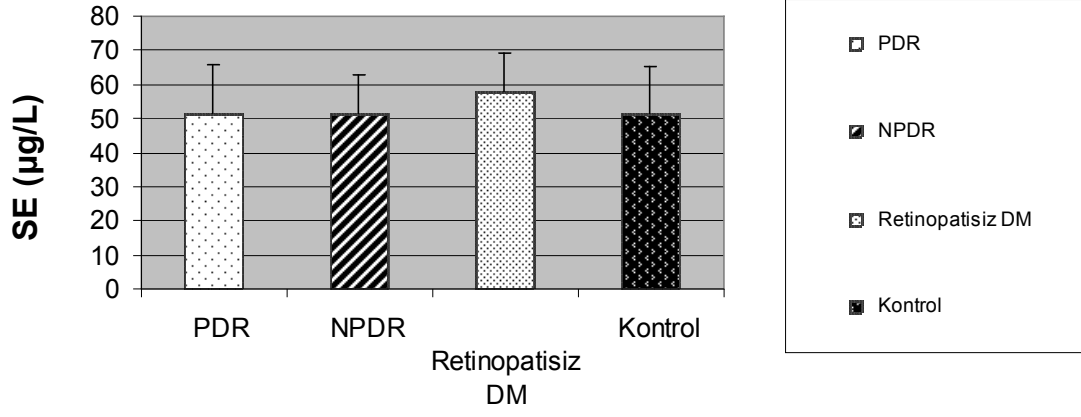
Tablo IV'te görüldüğü gibi grupların GPx enzim aktivitesi benzer olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grupların kan selenyum düzeyi benzer olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Şekil 2: Grupların GPx enzim aktivitelerinin grafik ile gösterimi ($p>0.05$).



Not: PDR: proliferatif diyabetik retinopati, NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati, Retinopatisiz DM: Retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastaları, Kontrol: Sağlıklı kontrol grubu

Şekil 3: Grupların SE düzeylerinin grafik ile gösterimi (p>0.05).



Not: PDR: proliferatif diyabetik retinopati, NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati, Retinopatisiz DM: Retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastaları, Kontrol: Sağlıklı kontrol grubu

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda diyabetik retinopatisi olan ve olmayan Tip 2 DM hastalarında kan selenyum düzeyini ve selenyumun önemli bir parçası olduğu GPx enziminin kandaki aktivitesini değerlendirdik. Diyabetik retinopatinin bazı bireylerde çok hızlı ilerleme gösterirken, bazı bireylerde sakin seyretmesi, retinopati gelişiminde kan şekeri düzeyi dışında başka faktörlerin de rol aldığını düşündürmektedir. İlerlemede multifaktöryel etkenler etkili olsa da son yıllarda oksidatif stresin başlıca rol oynadığı düşünülmekte ve bu yönde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Yanko ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Tip 2 diyabet hastalarında diyabetik retinopati görülme sıklığı diyabetin ortaya çıkışından 11-13 yıl sonra %23'tü, 16 yıl veya daha fazla yıl sonra %60'tı ve ortaya çıkışından 11 veya daha fazla yıl sonra hastaların %3'ünde PDR vardı (51).

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diyabet Control and Complications Trial) kan glukoz düzeylerini yakın takip eden (günde dört ölçüm=sıkı kontrol) Tip 1 diyabetli hastaların, konvansiyonel takiple (günde 1 ölçüm) tedavi edilen hastalardan çok daha iyi olduğunu çok çarpıcı şekilde ortaya koymuştur. İlkinde konvansiyonel tedavi grubuyla karşılaştırıldığında, herhangi bir retinopati gelişmesi (primer önleme grubu) hızında %76 ve gelişmiş olan retinopatinin ilerlemesi (sekonder değerlendirme grubu) hızında %54 azalma mevcuttu. İleri retinopati için oysa, en sıkı kan glukoz kontrolü bile ilerlemeyi engellemeyebilir. Sıkı tedavinin değeri Tip 2 DM hastaları için de gösterilmiştir (52).

Tip 2 DM hastaları vasküler ve diğer komplikasyonların gelişiminde artan bir riske sahiptir. Oksidatif stres bu komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Artan oksidatif stress nedeniyle oluşan serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan enzimler (SOD, CAT, GSH-Px) ile yok edilmektedir. Diyabetes mellitüsta en önemli problem glokozun metobolize edilememesi, kanda birikmesi, enerji üretiminde lipidlerin kullanılması ile zararlı serbest radikallerin artmasıdır (53).

Glutasyon seviyesini korumada en temel iki besin selenyum ve sistein aminoasitidir. Vücutta en yaygın selenyum formu, glutasyon peroksidaz yapısında bulunan selenosisteindir. Memelilerde toplam vücut selenyumunun % 40'ı selenoenzim formundadır.

Uzun yıllar sadece yüksek toksik ve karsinojen özelliğiyle bilinen selenyum, yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik sistemler için önemli ve faydalı bir element olarak değerlendirilmiştir. Selenyumun mitokondrilerde ATP sentezinde, koenzimlerin biyosentezinde ve bazı immunolojik olaylarda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Serbest radikalleri nötralize etmede kullanılan glutasyon bileşiklerinin seviyesinin intrasellüler olarak yükseltilmesinde, ilave edilen glutasyon etkili değildir. Bu koruyucu bileşiklerin düzeylerinin artırılmasında en etkili faktörler; prosistein, N-asetilsistein ve selenyumdur (54).

Glutasyon peroksidaz eritrositlerde en kuvvetli antioksidandır. Glutasyon peroksidaz yetersizliği selenyum eksikliği sonucu olabilir. Çünkü selenyum bu enzimin bir integral parçasıdır. Çeşitli araştırmacılar tarafından diyabetli hastalarda serum glutasyon peroksidaz aktivitesinin azalmış olduğu rapor edilmektedir (55, 56).

Çalışmamızda PDR, NPDR, retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastaları ve kontrol grupları arasında tam kanda GPx enzim aktivitesinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bazı çalışmalarda bizimkinde olduğu gibi diyabetik hastalarda eritrosit GPx aktivitesiyle diyabetik retinopatinin evresi arasında ilişki saptanmamıştır (57, 58). Kesavulu ve ark. GPx aktivitesini mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetiklerde daha düşük bulmuşlardır (59). Seghrouchni ve ark. diyabetik hastalarda GPx seviyesinde ise kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulmuşlardır (60).

Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında bu maddenin eliminasyonu GPx enzimi tarafından sağlanırken, yüksek hidrojen peroksit konsantrasyonlarında ise katalaz enzimi tarafından yapılır. Literatürdeki çoğu verilere bakıldığında GPx enziminin aktivitesinin artmaması veya değişmemiş olması, DM vakalarında genellikle yüksek hidrojen peroksit oluştuğu ve bu enzimin yerine katalaz enzim aktivitesinin artmış olabileceği düşünülebilir (54, 61, 62).

Literatürdeki diğer çalışmalara baktığımızda kan selenyum düzeyinin diyabetli hastalarda selenyum seviyeleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış çalışmalar olmasına rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi diyabetik retinopatisi olan hastaların retinopatisiz Tip 2 DM hastaları ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmalar yoktur. Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda kan selenyum seviyesinin arttığı (63) azaldığı (64,65) değişmediği (66) rapor edilmiştir. Bu çalışmalara baktığımızda Kljai ve arkadaşları diyabetli hastalarda kan selenyum ve eritrosit glikojen seviyesini kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında diyabetik hastalarda kan selenyum seviyesinde azalma tespit etmişler (64). Bazı çalışmalar da bizim çalışmamızda olduğu gibi diyabetli hastalarda kan selenyum seviyesini kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında diyabetli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır (66).

Diyabetik hastalarda oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasında oluşan dengesizlik diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında rol alabilmektedir. Son yıllarda diyabetik retinopati tedavisinde önerilen medikal tedavi seçenekleri ile umut verici gelişmeler bildirilmektedir. Diyabetik hastalarda iyi kan şekeri ve lipid regülasyonunun yanı sıra antioksidan vitamin ve mineral tedavisiyle diyabetik retinopati gelişiminin geciktirilebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda diyabetik retinopatili ve retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında tam kandaki GPx enzim aktivitesi ve kan selenyum düzeyi açısından anlamlı fark yoktu.

Antioksidan savunmanın durumu çok komplikedir. Muhtemelen antioksidan sistemdeki diğer enzim ve enzimatik olmayan antioksidanlarda da değişiklikler olmaktadır. Diyabetik retinopatinin gelişiminde selenyumun ve oksidatif stresin rolünü belirlemek için daha büyük hasta gruplarında iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmanın birden çok merkezde ve büyük hasta gruplarında yapılmasının, Türk hasta popülasyonundaki gerçek durumu göstermesi açısından yararı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. L Esperance FA Jr. Diabetic retinopathy. *Med Clin North Am* 1978; 62:767-785.
2. Patz A, Smith RE. The ETDRS and Diabetes 2000. *Ophthalmology* 1991; 98:739-740
3. Bayraktar Z. Diyabetik retinopati, in: Özkan S, Akar S. s. 1-12, baskı Dilek ofset, İstanbul 2000.
4. Smiddy WE, Flynn HW. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophtalmol* 1999; 43:491-507
5. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool *Redox Report* 2004; 9:145-152.
6. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49:1341-1348.
7. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage protective role of antioxidant nutrients *FASEB J.* 1987; 1:441-445.
8. Brown NAP, Bron AJ, Harding JJ, et al. Nutrition supplements and the eye. *Eye* 1998; 12:127-133
9. Tripathi BJ, Tripathi RC, development of human eye in: Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ eds. *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit.* 8th ed. London: Chapman&Hall 1997.
10. Holben D, Smith A. The diverse role of selenium within selenoproteins; a review. *J Am Dietetic Assoc* 1999; 99:1-16.
11. Allan C, Lacourciere G, Stadtman T. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Ann Rev Nutr* 1999; 19:1-14.
12. Novarro-Alarcon M, Lopez-Martinez M. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Sci Total Environ* 2000; 249:347-371.

13. Tripathi RC, Wond M. The eye In: Basic and clinical science course fundamentals and Principles of Ophthalmology Section 2 2005; 144-145.
14. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The Eye ball 2nd ed 1998; 132-213.
15. Tripathi RC, Wond M. The eye In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2 1999; 47-92.
16. Marmor MF. The retinal pigment epithelium Jn: Yanoff M, Duker JS editors. Ophthalmology Mosby 1999; 8:21-24.
17. Schubert HD. Structure and function of neural retina Jn: Yanoff M, Duker J Seditors. Ophthalmology Mosby 1999; 8:1-14.
18. Sigelman J. Surgical anatomy of the retina. Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery. Little Brown and company, Boston / Toronto 1984; 3-65.
19. Hayreh SS. The ophtalmic artery, part 3. braches Br J Ophthalmol 1962; 46:212-47.
20. Weiter 2, Ernest T. Anatomy of the choroidal vasculature Am J Ophthalmol 1974; 78:583-90.
21. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. Physiol Rev 1975; 55:383-417.
22. Klein R, Klein b, Moss S, et al. The Wisconcin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophtalmol 1994; 112:1217-28.
23. Klein R, Klein B et al. Epidemiologi of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 1992; 15:1875-9.
24. Rosenn B, Miodovnic M, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:1214-8.
25. Frank RN. The aldol reductase cotroversy. Diabetes 1984; 43:169-72.
26. Pierce E. Foley E, Smith L. regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity Ophthalmogy 1996; 114:1219-28.

27. Adamis A, Shima D, Telentino M, et al. inhibition of VEGF prevents retinal ischemia associated iris neovascularization in non-human primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:66-72.
28. Colwell J, Winocour P, Halushka P, et al. Do platelets have anything to do with diabetic mikrovascular disease? *Diabetes* 1983; 32:14-9.
29. ETDRS Report Number 10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House classification. *Ophthalmology* 1991; 98:786-806.
30. Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, Bursell S, Guyer D, et al. Diabetic retinopathy. *Retina-Vitreous- Macula WB*. Saunders Co 1999; 316-329.
31. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961; 66:366-72.
32. Friendwald JS. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1950; 33:1199.
33. Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1989; 38:1203- 1206.
34. Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy, *Ophthalmology* 1989; 91:1440-1446.
35. Jack J Kanski MD. *Kanski Clinical Ophthalmology* 1999; 469-470.
36. Patz A. Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:715-743.
37. Davis MA. Proliferative diabetic retinopathy Jn: Ryan S editors. *Retina* vol.2. St.Louis: CV Mosby CO 1989; 367-402.
38. Yang NN, Bryant HU, Hardikar S, Sato M, Galvin RJS, et al. Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor~3 gene expression in rat bone: a potential mechanism for estrogen- or raloxifene mediated bone maintenance, *Endocrinology* 1986; 137:2075-2084.
39. Shaban H, et al. A2E and blue light in the retina: the paradigm of age related macular degeneration. *Biol Chem* 2002; 383:537-545.
40. Sparrow JR, Volmer-Snarr HR, Zhou J, et al. A2E-epoxides damage DNA in retinal pigment epithelial cells. Vitamin E and other antioxidants inhibit A2E –epoxide formation. *J Biol Chem* 2003; 278:18207-18213.

41. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994; 74:139-162.
42. Behne D, Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins. *Annu Rev Nutr* 2001; 21:453–473.
43. Flohe L, Gunzler, WA, Schock HH. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett* 1973; 32:132–134.
44. Holben D, Smith A. The diverse role of selenium within selenoproteins; a review. *J Am Dietetic Assoc* 1999; 99:1-16.
45. Berggren M, Mangin J, Gasdaska J, Powis G. Effect of selenium deficiency on Rat Thioredoxin Reductase Activity. *Biochem Pharm* 1999; 57:187-193.
46. Friedrichson T, Kalbach HL, Buck P. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. *Curr Eye Res* 1995; 14:693-701
47. Delamere NA. Ascorbic acid and the eye. In: Harris JR, ed. *Subcellular Biochemistry, Volume 25; Ascorbic acid: Biochemistry and Biomedical Cell Biology*. New York: Plenum Press 1996; 313-329.
48. Khachik, Bernstein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis sci* 1997; 38:1802-1811.
49. Mayne ST. Beta-carotene carotenoids, and disease prevention in humans. *FASEB J* 1996; 10:690-701.
50. Beutler E. *Red Cell Metabolism. A manual of biochemical methods*. 2nd edition, Grune and Stratton Inc. New York 1975; 102-114.
51. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson C, et al. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle aged and elderly diabetic men *Br J Ophthalmol* 1983; 67:759-65.
52. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS33. *Lancet* 1998; 352:837-53

53. Giagliano D, Ceriello A, Paolissa G. diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases. The role of oxidative stres, *Metobolism* 1995; 44:363-368
54. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri, s. 125-157, Mimoza Yay, Konya 1995.
55. Memişogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func* 2003; 21:291-296.
56. Komosin´ska-Vassev K, Olczyk K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 68:207-216.
57. Kowluru RA, Kern TS, Engerman RL. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. IV. Antioxidant defense system. *Free Radical Biology & Medicine* 1997; 22:587-592.
58. Gürler H, Vural H, Yılmaz N et al. The role of oxidative stress in diabetic retinopathy. *Eye* 2000; 14:730-735.
59. Kesavulu MM, Giri R, Kameswara B. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes and Metabolism* 2000; 26:387-392.
60. Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, et al. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta* 2002; 321:89-96.
61. Blum J, Fridowich I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1985; 240:500-508.
62. Selwam R, Anuradha CV. Lipid peroxidation and antiperoxidative enzyme changes in erythrocytes in diabetes mellitus. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 1998; 25:268-272.
63. Ashour M, Salem S, Hassaneen H, El-Gadban H, Elwan N, Awad A, Basu K: Antioxidants status and insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). *J Clin Biochem Nutr* 1999; 26:99-107.

64. Kljai K, Runje R. Selenium and glycogen levels in diabetic patients. *Biol Trace Elem Res* 2001; 83:223-229.

65. Kruse-Jarres JD, Rukgauer M. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J Trace Elem Med Biol* 2000; 14:21-27.

66. Navarro-Alarcon M, Lopez-G de la Serana H, Perez-Valero V, Lopez-Martinez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ* 1999; 228:79-85.