

Diabetik Retinopatili Hastalarda İris Neovaskularizasyonu Üzerine Etkili Risk Faktörleri

Ateş YANYALI¹, Deniz ÖZMEN¹, Yeşim BAYRAK¹, Hayrullah KARAAĞAÇ², Ahmet F. NOHUTÇU³

ÖZET

Amaç: Diyabetik retinopatili hastalarda, iris neovaskularizasyonu (İN) üzerinde etkili olan risk faktörlerini belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik retinopati nedeni ile kliniğimize başvuran İN'li 33 hastanın 51 gözü (Çalışma grubu) ve İN'si olmayan diyabetik retinopatili 754 hastanın 1508 gözü (Kontrol grubu) retrospektif olarak incelendi. İN'ye etkileri araştırılan faktörler yaş, cins, diyabetin başlangıç yaşı, diyabet süresi, diyabetin tedavi şekli, hemodiyaliz, glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesi, diyabetin tipi, diyabetik retinopati (DR) ve hipertansiyon (HT) varlığı idi. İN ve bu faktörler arasındaki çok değişkenli ilişki, lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Öte yandan, faktörlerin birbirinden bağımsız olarak İN üzerine etkilerinin incelenmesinde Ki-kare ve Student-t testleri kullanıldı.

Bulgular: Lojistik regresyon analizinde, İN oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı risk faktörlerinin, diyabetin tedavi şekli ve ilerlemiş diyabetik retinopati olduğu bulunurken ($p<0,05$), yaş, cinsiyet, HT, hemodiyaliz, diyabetin başlangıç yaşı, diyabet süresi ve diyabet tipinin İN üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0,05$). Faktörler birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde ise, yüksek HbA1c seviyesi, diyabetin tedavisinde insülin kullanımı, ilerlemiş diyabetik retinopati, diyabetin 30 yaş veya üstünde başlaması, tip 2 diyabet ve düşük görme seviyesinin (1/10 ve altı) İN'ye etkisinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu bulunurken ($p<0,05$), yaş, cinsiyet, HT, hemodiyaliz ve diyabet süresinin İN üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tartışma: Diyabetik retinopatisi olan hastalarda iris neovaskularizasyonu üzerine etkili olan risk faktörlerinin belirlenmesi, neovasküler glokom ve dolayısı ile diyabete bağlı körlük sıklığının azaltılması açısından önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER : Diyabetik retinopati, iris neovaskularizasyonu, diyabet

RISK FACTORS FOR NEOVASCULARISATION OF IRIS IN SUBJECTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

SUMMARY

Purpose: To determine the risk factors for neovascularisation of iris (NVI) in subjects with diabetic retinopathy.

1 Haydarpaşa Num.Eğt.ve Arş.Hast.,I. Göz Kliniği, Uzm.Dr.

2 Haydarpaşa Num.Eğt.ve Arş.Hast., I. Göz Kliniği, As.Dr.

3 Haydarpaşa Num.Eğt.ve Arş.Hast.,I. Göz Kli.Şefi Doç. Dr.

Methods: 51 eyes of 33 patients with NVI (Study group) and 1508 eyes of 754 patients without NVI (Control group), attending to our clinic due to diabetic retinopathy were retrospectively analyzed. Age, gender, age at the onset of diabetes, duration of diabetes, type of diabetes treatment, hemodialysis, hemoglobin A1c (HbA1c) level, type of diabetes, and presence of hypertension (HT) and diabetic retinopathy were the factors, which were evaluated for their effects on NVI. The multivariate-adjusted association between these factors and NVI was evaluated with logistic regression analysis. On the other hand, Chi-square and Student-t tests were used to investigate the independent effects of these factors on NVI.

Results: As analyzed by multiple logistic regression model, type of diabetes treatment and advanced diabetic retinopathy were found to be statistically significant factors for NVI ($p<0,05$); whereas, the effects of age, gender, age at the onset of diabetes, duration of diabetes, hemodialysis, HbA1c level, type of diabetes and HT were found to be statistically insignificant ($p>0,05$). On the other hand, when these the factors were investigated independently, high HbA1c level, insulin treatment, proliferative diabetic retinopathy, 30 years or older age at the onset of diabetes, type 2 diabetes and decreased visual acuity (1/10 and less) were statistically significant factors for NVI ($p<0,05$); whereas, age, gender, HT, hemodialysis and duration of diabetes did not have a statistically significant effect on NVI ($p>0,05$).

Conclusion: In patients with diabetic retinopathy, it is important to determine the risk factors for neovascularisation of iris to decrease the incidence of severe visual loss due to neovascular glaucoma, and hence to diabetes. **Ret-vit 2001; 10 : 170 - 176.**

KEY WORDS : Diabetic retinopathy, neovascularisation of iris, diabetes

GİRİŞ

İris neovaskularizasyonu (İN), kapiller perfüzyon noksanlığına bağlı ciddi retinal hipoksi varlığında görülen ve sıklıkla neovasküler glokom ile sonuçlanan bir komplikasyondur. İris-te yeni damar proliferasyonu, hipoksik retinadan anjiojenik faktörlerin salınması ve bu faktörlerin aköz hümore yayılarak ön kamaraya geçmesi ile oluşur^{1,2}.

İN'nin diyabetik nüfusta %1-17 arasında görüldüğü bildirilmiştir³. İleri evre diyabetik retinopatisi olan, kan şekeri regüle olamayan ve düşük görme seviyesi olan olgularda İN görülme sıklığının arttığı çeşitli yayınlarda bildirilmiştir⁴⁻⁹. İN oluşumunda etkili olan fak-

törlerin bilinmesi, neovasküler glokom ve dolayısı ile diyabete bağlı körlük sıklığının azaltılması açısından önemlidir.

Bu çalışmada, retinopati saptanmış diyabetik hastalarda, iris neovaskularizasyonu üzerinde etkili olan risk faktörleri incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1996-Mayıs 2001 tarihleri arasında, diyabetik retinopati tanısı ile başvuran 787 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından ve diyabet polikliniğindeki kayıtlarından demografik özellikleri, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, uygulanan tedavi, diyabetik nefropati nedeniyle hemodiyalize girip girmedikleri ve glikolize he-

mogloblin (HbA1c) değerlerine ilişkin bilgiler elde edildi.

Diyabetik retinopatisi olan hastalar dikkatli bir biyomikroskopik muayene ile iki gruba ayrıldı. İris neovaskularizasyonu (Başlangıç aşama, ileri evre ve neovasküler glokomlu) olan birinci gruptaki olgular çalışma grubu olarak adlandırıldı. İris neovaskularizasyonu olmayan diyabetik retinopatili olgular ise kontrol grubu olarak tanımlandı. Çalışma grubunda 33 hastanın 51 gözü ve kontrol grubunda 754 hastanın 1508 gözü çalışma kapsamına alındı. Kliniğimize başvurmadan önce diyabetik retinopati nedeniyle panretinal laser fotokoagülasyon yapılmış hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Hastalar dahiliye polikliniğine gönderilerek hipertansiyon (HT) varlığı araştırıldı. HT tanısında sistolik tansiyonun 160 mmHg'den, diastolik tansiyonun 90 mmHg'den yüksek olması ölçüt olarak kabul edildi.

Hastaların ilk başvuruındaki en iyi görme keskinlikleri ve göz içi basınçları kaydedildi. Özellikle İN açısından ön segmentin biyomikroskopik muayenesi yapıldıktan sonra Goldman üç aynalı kontakt lensi ile iris ve açıda neovaskularizasyon varlığına bakıldı. +90 D nonkontakt lens ve Goldman 3 aynalı kontakt lensi ile yapılan fundus muayenesinde diyabetik retinopati evresine dikkat edildi. Hiçbir olguda iris floresein anjiyografi ve iris indosyanin yeşil anjiyografi yapılmadı.

Diyabetik retinopati üç sınıfa ayrıldı:

1. Zemin Diyabetik Retinopati: (Hafif ve Orta Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati)

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

2. Preproliferatif Diyabetik Retinopati (Ciddi Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati)

4 kadranda görülen yaygın hemoraji ve mikroanevrizma, 2 veya daha fazla kadranda görülen venöz boncuklanma, 1 veya daha fazla kadranda görülen intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA)

3. Proliferatif Diyabetik Retinopati

Diskte neovaskularizasyon, retinal neovaskularizasyon, preretinal veya vitreus içi hemoraji, fibrovasküler proliferasyon

İris neovaskularizasyonuna etki eden faktörler olarak yaş, cinsiyet, HT, hemodiyaliz, diyabetin başlangıç yaşı, diyabet süresi, diyabetin tedavi şekli, HbA1c seviyesi, diyabetik retinopati evresi ve diyabet tipi ele alındı. İN ve bu faktörler arasındaki çok değişkenli ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Daha sonraki aşamada, bu faktörlerin birbirinden bağımsız olarak İN üzerine etkileri kare testi, HbA1c seviyesi ise Student-t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 787 hastanın 469'unu (%59,5) kadınlar, 318'ini (%40,4) erkekler oluşturuyordu. Yaşları 18 ile 75 arasında değişen hastaların 342'si (%43,5) 40-59 yaş arasında, 315'i (%40,0) 60-69 yaş arasında idi. Toplam 1574 olgunun 51'inde (%3,2) İN saptandı. 18 hastada tutulum bilateral idi. İN'si olan olguların 13'ünde (%25,4) neovasküler glokom tespit edildi.

Yaş, cinsiyet, HT, hemodiyaliz, diyabetin başlangıç yaşı, diyabetin süresi, diyabetin tedavi şekli, HbA1c seviyesi, diyabetik retinopati evresi ve diyabetin tipi ile İN arasındaki ilişkinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu faktörlerden diyabetik retinopati evresinin ($p=0,000$) ve diyabet tedavi şeklinin ($p=0,043$), İN üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yaş, cinsiyet, HT, hemodiyaliz, diyabetin başlangıç yaşı, diyabet süresi, HbA1c seviyesi ve diyabet tipinin İN üzerine etkileri ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0,05$).

HbA1c dışında yer alan faktörlerin, birbirinden bağımsız olarak İN üzerine etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu faktörlerden diyabetin tedavisinde insülin kullanımı ($p=0,000$), ilerlemiş diyabetik retinopati ($p=0,000$), diyabetin 30 yaş veya üstünde başlaması ($p=0,002$), tip 2 diyabet ($p=0,003$) ve düşük görme düzeyi ($p=0,000$) İN açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Yaş, cinsiyet, HT, hemodiyaliz ve diyabet süresinin İN üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 1. Etkisi araştırılan faktörler ile İN arasındaki çok değişkenli ilişki

	B	P*
YAŞ	0,489	0,087
CİNSİYET	0,040	0,916
HT	0,284	0,506
DİYALİZ	-5,694	0,725
DM.YAŞI	-1,784	0,348
DM.SÜRESİ	0,122	0,652
DM.TEDAVİSİ	0,418	0,043
HbA1c	0,136	0,406
RETİNOPATİ	1,910	0,000
DM TİPİ	0,406	0,831

*Lojistik regresyon

B: Regresyon Katsayısı, İN: İris neovaskularizasyonu, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus

HbA1c seviyesinin İN üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,003$) (Tablo3). Çalışma grubundaki 33 hastada ortalama HbA1c seviyesi $\%10,26\pm0,96$ iken, kontrol grubunda $\%9,75\pm0,96$ idi. İN'si olan olgularda HbA1c seviyesinin yüksek olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Diyabetik retinopati toplumda 20-65 yaşları arasında en sık görülen körlük nedenlerinden biridir¹⁰. Neovasküler glokom, diyabete bağlı körlüklerin $\% 5$ 'inden sorumludur. Neovasküler glokoma bağlı görme kaybı, ciddi oküler iskemi, altta yatan retina hastalığının ilerlemesi, glokomatöz optik sinir hasarı, katarakt gelişimi, korneal dekompanasyon ve fitizis bulbiden kaynaklanmaktadır¹¹⁻¹³. Çoğu geri dönüşümsüz olan bu komplikasyonlara bağlı görme kaybı sıklığını azaltmak, iris neovaskularizasyonlarının erken teşhisi ile mümkündür.

Çalışmamızda olguların $\%3,2$ 'inde İN ve bunların da $\%25,4$ 'ünde neovasküler glokom saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, iris neovaskularizasyonu oluşumunda etkili risk faktörlerinin, diyabet tedavisinin şekli ve diyabetik retinopatinin evresi olduğu bulundu. Buna karşın yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hemodiyaliz, diyabetin başlangıç yaşı, diyabet süresi, HbA1c seviyesi ve diyabet tipinin İN için anlamlı risk faktörleri olmadıkları bulundu.

Çalışmamızda, faktörlerin İN üzerine etkileri birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, yüksek HbA1c seviyesi, diyabetin tedavisinde insülin kullanımı, ilerlemiş retinopati, diyabetin 30 yaş veya üstünde başlaması, tip 2 diyabet ve düşük görme seviyesinin İN için bağımsız risk faktörleri ol-

Tablo 2: Bağımsız risk faktörlerinin incelenmesi

		ÇALIŞMA GRUBU	KONTROL GRUBU	P*
YAŞ		18-39	2(%6,1)	26(3,4)
	0,757			
	40-59	12(%36,4)	330(%43,8)	
	60-69	14(%42,4)	301(%39,9)	
	70 ve üstü	5(%15,2)	97(%12,9)	
CİNS	Kadın	19(%57,6)	450(%59,6)	0,812
	Erkek	14(%42,4)	304(%40,3)	
HT	(+)	9(%27,3)	187(%24,8)	0,761
	(-)	24(%72,7)	567(%75,1)	
DM BAŞ. YAŞI				0,002
	30 yaşın altı	5(%15,2)	30(%3,9)	
	30 ve üzeri	28(%84,8)	724(%96,0)	
DM SÜRESİ	0-9	6(%18,2)	191(%25,3)	0,249
	10-19	17(%51,5)	427(%56,6)	
	20-29	8(%24,2)	119(%15,7)	
	30 ve üzeri	2 (%6,1)	17(%2,2)	
DM TEDAVİSİ				0,000
	İnsülin	21(%63,6)	235(%31,1)	
	OAD	12(%36,4)	511(%67,7)	
	Diet	(-)	8(%1,0)	
DİYALİZ	(+)	(-)	10(%1,3)	0,466
	(-)	33(%100)	744(%98,6)	
RETİNOPATİ				
	ZEMİN	—	732(%48,0)	0,000
	PREPROLİF	2(%3,9)	194(%12,7)	
	PROLİF	49(%96,1)	597(%39,1)	
DM TİPİ	Tip 1	5(%15,2)	31(%4,1)	0,003
	Tip 2	28(%84,8)	723(%95,8)	
GÖRME SEVİYESİ				0,000
	1/10 ve altı	31(%60,8)	422(%27,7)	
	1/10-5/10	9(%17,6)	282(%18,5)	
	5/10 ve üstü	11(%21,6)	819(%53,8)	

* Ki Kare testi

İN: İris neovaskülarizasyonu,
HT: Hipertansiyon,DM: Diabetes Mellitus,
OAD: Oral antidiyabetik

DM BAŞ. YAŞI: Diabetes Mellitusun başlangıç yaşı

Tablo 3: HbA1c seviyesinin iris neovaskularizasyonu üzerine etkisi

	N	Ortalama	Standart sapma (±)	P*
Çalışma grubu	33	10,26	0,96	0,003
Kontrol grubu	754	9,750	0,96	

* Student-t testi

HbA1c: Glikolize hemoglobin(%)

duğu bulundu. Buna karşın çalışmamızda, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hemodiyaliz ve diyabetin süresi birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde İN üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü.

Çalışmamızda ortalama HbA1c seviyesi, İN'li hastalarda %10,26±0,9 iken, İN'si olmayanlarda %9,75±0,9 olarak bulundu. İN'li hastalarda HbA1c seviyesinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada da, HbA1c seviyesinin diyabetik retinopatinin gelişimi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir⁴. Bu çalışmada, HbA1c seviyesi %8'in altındaki diyabetik hastalarla %8'in üstündeki diyabetik hastalar karşılaştırıldığında, HbA1c seviyesi %8'in altındaki hastalarda retinopati riski ve ilişkili komplikasyonların önemli derecede azaldığı görülmüştür.

Diyabetin metabolik kontrolü ile diyabetik retinopati ve ilişkili komplikasyonlarda azalma olduğu bildirilmiştir^{4,5}. Bu çalışmalarda yoğun insülin tedavisi ile diyabet regülasyonu yapılan hastalarda, diyabetik retinopati ve ilişkili komplikasyonlarda azalma olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda İN'li 33 hastanın 21'i (%63,6), İN'si olmayan 754 hastanın 235'i (%31,1) insülin kullanıyordu. İN oranının insülin kullanan hastalarda yüksek olması, diyabet polikliniğimizde insülinin kan şekeri regülasyonu yapılamayan hastalara başlanmasından ve insülin tedavisine rağmen bu hastalarda HbA1c seviyesinin yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir.

Proliferatif diyabetik retinopatisi olan olgularda retinal iskemi daha fazla olduğu için iris neovaskularizasyonunun daha sık görülmesi doğaldır. Çalışmamızda İN'li 51 olgunun 49'unda (%96,1), İN'si olmayan 1523 olgunun 597'sinde (%39,1) ise proliferatif diyabetik retinopati saptandı. Zemin diyabetik retinopatili hiçbir olguda İN görülmezken, İN'si olan olguların 2'sinde (%3,9) preproliferatif diyabetik retinopati tespit edildi. Başka bir çalışmada da, İN'li olguların %10,2'sinde preproliferatif diyabetik retinopati, %89,8'inde proliferatif diyabetik retinopati saptandığı bildirilmiştir¹⁴.

Çalışmamızda, İN'li olguların 31'ini (%60,8), İN'si olmayanların ise 422'sini (%27,7) 1/10 ve altında gören olgular oluşturuyordu. Yapılan çeşitli çalışmalarda, İN sonrası görülen neovasküler glokomda görsel prognozun kötü olduğu gösterilmiştir⁶⁻⁹.

Sonuç olarak, yüksek HbA1c seviyesi, diyabetin tedavisinde insülin kullanımı, ilerlemiş diyabetik retinopati, diyabetin 30 yaş veya üzerinde başlaması, tip 2 diyabet ve görme keskinliğinin 1/10 ve altında olması iris neovaskularizasyonu için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda iris neovaskularizasyonu üzerine etkili olan risk faktörlerinin bilinmesi, neovasküler glokom ve dolayısı ile diyabete bağlı körlük sıklığının azaltılması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kack PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT: Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989, 246:1309-1312
2. Leung DW, Cachianes G, Kunang WJ, Goeddel DV, Ferrara N: Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989,245:1306-1309
3. Brodell LP, Olk RJ, Arribas NP et al: Neovascular glaucoma: a retrospective analysis of treatment with peripheral panretinal cryotherapy. *Ophthalmic Surg* 1987, 18:200-206
4. Diabetic Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insülin dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995, 113:36-51
5. Diabetic Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes control and complications trial. *Ophthalmology* 1995, 102:647-661
6. Spencer R, McMeel JW, Franks EP: Visual outcome in moderate and severe proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1981, 99(9):1551-4
7. Rand LI, Prud'homme GJ, Ederer F, Canner PL: Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report No. 10. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985, 26(7):983-91
8. Fong DS, Ferris FL, Davis MD, Chew EY: The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS Report No.24. *Am J Ophthalmol* 1999, 127:137-141
9. The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the diabetic retinopathy study. *Arch Ophthalmol* 1979, 97:654-655
10. Kanski JJ: *Clinical Ophthalmology*, Third edition. Oxford, Butterworth-Heinemann Ltd. 1994, 344-357
11. Tsai JC, Feuer WJ, Parrish II RK, Grajewski AL: 5-Fluorouracil filtering surgery and neovascular glaucoma. Long-term follow-up of the original study. *Ophthalmology* 1995, 102:887-93
12. Sidoti PA, Dunphy TR, Baerdveldt G, et al.: Experience with the Baerveldt glaucoma implant in treating neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1995, 102:1107-18
13. Krupin T, Kaufman P, Mandell AI, et al.: Long-term results of valve implants in filtering surgery for eyes with neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983, 95:775-82
14. Bayraktar Z, Alacalı N: Diabetik hastalarda gelişen iris neovaskülarizasyonunda tedavi. *T Oft Gaz* 2001, 31:284-289