



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNDE REPLASMAN TEDAVİSİNİN RETİNA
TABAKALARI ÜZERİNE ETKİSİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sena GÜLBAY EREN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Serek TEKİN

VAN-2021

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNDE REPLASMAN TEDAVİSİNİN RETİNA
TABAKALARI ÜZERİNE ETKİSİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sena GÜLBAY EREN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Serek TEKİN

VAN-2021

KABUL VE ONAY SAYFASI

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Dr. Öğrt. Üyesi Serek TEKİN danışmanlığında, Dr. Sena GÜLBAY EREN tarafından sunulan “B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNDE REPLASMAN TEDAVİSİNİN RETİNA TABAKALARI ÜZERİNE ETKİSİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince .../.../.....tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun .../.../..... tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları ihtisasım süresince iyi bir eğitim almam için çaba gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Muhammed BATUR, Doç. Dr. Erbil SEVEN, Dr. Öğr. Üyesi Serek TEKİN, Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Derda ÖZER ve Prof. Dr. Tekin YAŐAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Serek TEKİN'e bu çalışmaya değerli katkıları ve titiz incelemeleri için özellikle teşekkür ederim. Tez sürecimde istatistiksel veriler için desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Sadi ELASAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli yardımları ve sağladıkları aile ortamı için tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik personeline teşekkürü borç bilirim.

Her zaman olduğu gibi tezin hazırlanma aşamasında da bana destek olan sevgili eşim Önder ve kızım Zeynep Duru'ya teşekkür ederim.

ÖZET

B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNDE REPLASMAN TEDAVİSİNİN RETİNA TABAKALARI ÜZERİNE ETKİSİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: B12 vitamin eksikliği saptanan hastaların replasman tedavisi öncesi ve sonrası retina tabakalarında meydana gelen değişimleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dahiliye ve Hematoloji Polikliniğinde muayene olup, tetkiklerinde B12 vitamin eksikliği saptanan 61 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda detaylı göz muayeneleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde yapıldı. Optik koherenstomografi (OCT) çekimleri yapılarak retina tabakaları incelendi. OCT cihazının Enhanced Depth Imaging (EDI) modu kullanılarak koroidal bölgeden ölçümler alındı ve koroidvaskuler indeks (KVİ) hesaplandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $44,56 \pm 15,28$ (20-77) olup, 40 (%65.6)'ı kadın, 21 (%34,4)'i erkek idi. Makular bölge, ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve dış nükleer tabaka kalınlık ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel açıdan anlamlı derecede birbirinden farklı olmadığı ($p > 0,05$) bulundu. Tedavi öncesi dönemde ölçülen KVİ ortalamalarının 1. ay, 3. ay ve 6. ayda artış gösterdiği bulundu. Bu artışlar istatistik açıdan değerlendirildiğinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin istatistik açıdan anlamlı derecede artış gösterdiği görüldü. RNFL nazal, superonazal ve superotemporal kadrın kalınlık değerinin tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası 6. ayda istatistiksel açıdan anlamlı derecede artış gösterdiği bulundu.

Sonuç: B12 replasman tedavisi öncesi ve sonrasında retina tabakalarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Tedavi öncesi dönemde ölçülen KVİ değerinin tedavi sonrası dönemde istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı saptandı. Retina sinir lifi tabakasının nazal, superonazal ve superotemporal kadrın kalınlık değerinin tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası 6. ayda arttığı; temporal, inferotemporal, inferonazal kadranda ise tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. B12 vitamini replasman tedavisinin etkilerini açıklığa kavuşturmak için daha geniş serili ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: B12 eksikliği, Peripapiller sinir lifi tabakası, Spektral domain optik koherens tomografi, koroid vaskuler indeks

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF REPLACEMENT THERAPY ON RETINA LAYERS IN B12 VITAMIN DEFICIENCY BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Purpose:We aimed to examine the changes in retinal layers of patients with vitamin B12 deficiency before and after treatment.

Materials and Methods:Sixty-one patients who were examined in the Internal Medicine and Hematology Polyclinic of Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, and who were found to have vitamin B12 deficiency in their examinations were included in the study. Detailed ophthalmological examinations of the patients before and after the treatment in the 1st, 3rd and 6th months were performed in the Ophthalmology Outpatient Clinic of the Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine. Retinal layers were examined by performing optical coherence tomography (OCT) images. Using the Enhanced Depth Imaging (EDI) mode of the OCT device, measurements were taken from the choroidal region and the choroidal vascular index (CVI) was calculated.

Results: The average age of the patients was 44.56 ± 15.28 (20-77), 40 (65.6%) were female and 21 (34.4%) were male. It was found that the mean thickness of the macular region, ganglion cell layer, inner nuclear layer and outer nuclear layer were not statistically significantly different from each other ($p > 0.05$) before and after the treatment. It was found that the average CVI measured in the pre-treatment period increased in the 1st, 3rd and 6th months. When these increases were evaluated statistically, it was seen that the measurements before and after the treatment at the 1st month and the 6th month showed a statistically significant increase. RNFL nasal, superonasal and superotemporal quadrant thickness values were found to be statistically significantly increased in the 6th month after treatment compared to the pre-treatment period.

Conclusion: There was no significant change in retinal layers before and after B12 replacement therapy. It was found that the CVI value measured in the pre-treatment period increased significantly in the post-treatment period. The nasal, superonasal and superotemporal quadrant thickness values of the retinal nerve fiber layer increased in the 6th month after the treatment compared to the pre-treatment period; There was no significant difference between the temporal, inferotemporal and inferonasal quadrants before and after the treatment. Larger series and long-term studies are needed to clarify the effects of vitamin B12 replacement therapy.

Keywords: B12 deficiency, Peripapillary nerve fiber layer, Spectral domain optical coherence tomography, choroid vascular index

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLO LİSTESİ	VII
GRAFİK LİSTESİ.....	VIII
RESİM LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	X
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. B12 Vitamini	2
2.1.1. B12 Vitamini Kaynakları.....	2
2.1.2. B12 Vitamini Gereksinimi	3
2.1.3. B12 Vitamini Metabolizması.....	3
2.1.4. B12 Vitamininin Metabolik Fonksiyonları	4
2.1.5. B12 Vitamini Eksikliği	5
2.2. Retina.....	6
2.2.1. Retina Tabakaları.....	6
2.2.1.1 İnternal Limitan Membran (ILM)	8
2.2.1.2. Sinir Lifi Tabakası.....	8
2.2.1.3. Ganglion Hücre Tabakası.....	8
2.2.1.4. İçPleksiform Tabaka	8
2.2.1.5. İç Nükleer Tabaka	8
2.2.1.6. Dış Pleksiform Tabaka.....	9

2.2.1.7. Dış Nükleer Tabaka.....	9
2.2.1.8. Dış LimitanMembran.....	9
2.2.1.9.Fotoreseptör Tabakası (Koni ve basiller)	9
2.2.1.10 Retina Pigment Epiteli (RPE).....	10
2.2.2. Santral Retina	10
2.2.3. Periferik Retina	12
2.2.4. RetinalVaskuler Yapılar	12
2.2.5. Retina Tabakaları Analiz Teknikleri.....	13
2.2.5.1.Fundus Muayenesi.....	13
2.2.5.2. Fundus Fotoğraflama	14
2.2.5.3. Retina Kontur Analizi	14
2.2.5.4. Sinir Lifi Analizatörü (NFA)	15
2.2.5.5. Optik Koherens Tomografi (OCT).....	15
2.2.5.5.1. OCT'nin Avantajları.....	16
2.2.5.5.2. OCT'nin Dezavantajları	17
2.2.5.5.3. OCT'nin Diğer Kullanım Alanları.....	17
2.3. Koroid.....	17
2.3.1. Koroidal Bölgenin Görüntülenmesi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta Seçimi	19
3.2. Hastaların Muayenesi.....	20
3.3. İstatistik	24
4.BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	29
6. KAYNAKLAR.....	34
EKLER.....	41

TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Retina Tabakalarının Analizi.....	26
Tablo 2. Optik Sinir Başı Bölgesinin Analizi	27



GRAFİK LİSTESİ

Grafik

Sayfa

Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrası KVI ortalamalarındaki değişim..... 28



RESİM LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 1.B12 vitamininin ince barsaktan emilim mekanizması (Wolters ve ark.,2004)...	4
Resim 2. B12 vitamininin rol aldığı reaksiyonlar (Maralcan ve Ellidokuz, 2004).....	5
Resim 3. Retina tabakaları	7
Resim 4. Maküla anatomisi (Yanoff ve Dukker 2004)	11
Resim 5. OCT ile RNFL ölçümü.....	21
Resim 6.Arka segment OCT görüntülemesinin yapılması.....	21
Resim 7.KoroidVasküler İndeks (KVI) hesaplanması A) EDI OCT görüntüsünün Imagej programındaki görüntüsü, B) Koroidal alanın işaretlenmesi, C) Niblack eşik ayarı sonrası, D) Renk eşik ayarlamasında parlaklık ayarlaması yapıldıktan sonra, E) C ve D'deki resimlerin ROI yöneticisinde birleştirilmesi.....	23

KISALTMALAR

AdoCbl: Adenozilkobalamin

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EDI: Enhanced Depth Imaging

FAZ: Foveal avasküler zonu

HRT: Heidelberg Retina Tomografisi

ILM: İnternal limitan membran

KVİ : Koroidal vasküler indeks

MeCbl : Metilkobalamin

N: Nazal

NFA : Sinir Lifi Analizatörü

NI: Nazalinferior

NS: Nazalsuperior

OCT : Optik Koherens Tomografi

OHCbl :Hidroksikobalamin

Ort: Ortalama

RNFL : Retina sinir lifi tabakası

RPE :Retina pigment epiteli

SLO: Tarayıcı Laser Oftalmoskop

SS : Standart Sapma

T: Temporal

TI : Temporal inferior

TS:Temporalsuperior



1. GİRİŞ

B12 vitamini ‘Kobalamin’ adıyla da anılan bir vitamindir. İlk olarak 1940’lı yıllarda tanımlanmıştır ve pernisiyöz anemi tedavisinde kullanılmıştır. İnsan vücudunda üretilmeyen bir vitamindir. Bu sebeple beslenme aracılığıyla dışardan alınmalıdır. Sağlıklı ve dengeli beslenen bir kişide karaciğerde 2 mg ve vücudun diğer kısımlarında da 2 mg olmak üzere toplam 4 mg B12 vitamini depolanması mevcuttur. B12 vitamin eksikliği geliştiğinde bir süre bu depolardaki vitamin kullanılabilir. B12 vitamini hayvansal kaynaklı gıdalarda daha fazla oranda bulunmaktadır. Bu sebeple vejeteryan beslenme sonucu B12 eksikliği sık görülen bir durumdur. Beslenme faktörü dışında ileal bölgeden emilim bozukluğu, mide asit ortamını bozan faktörler, intrensek faktör eksikliği, gastrikdisfonksiyon gibi nedenlerle B12 vitamininin emilimi bozularak eksiklik tablosuna yol açabilir (Thomson ve ark., 2010; Pierce ve ark., 2012).

B12 vitamini eksikliğinde makrositer tipte anemi ve nöropsikiyatrik hastalıklar görülür. Birden fazla organ sistemini etkileyen B12 vitamini eksikliğinde tanı, serum B12 vitamini düzeylerine bakılarak konulur (Ocakçı, 2012). B12 vitamin eksikliğinde periferiknöropatiler, duyu ve davranış bozuklukları, optik atrofi, psikoz, hafıza bozuklukları gibi nöropsikiyatrik bulgular saptanabilir. Hastalar genellikle anemi bulguları ile hematoloji bölümüne veya sinir sistemi bozukları ile nöroloji/psikiyatri kliniklerine başvururlar. Tedavi oral veya parenteral yolla B12 replasmanı şeklinde yapılmaktadır.

Bu çalışmada B12 vitamin eksikliği saptanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası retina tabakalarında meydana gelen değişim incelenmektedir. B12 vitamini eksikliğinde görülen temel nöropatik değişikliklere serebral kortekste ve omuriliğin dorsal ve lateral kolonlarında meydana gelen demiyelinizasyondur. Bu sebeple hem duyu hem de motor sistemler etkilenmektedir (Langan ve Goodbred 2017).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. B12 Vitamini

B12 vitamini kobalamin olarak da bilinen suda eriyen bir bileşiktir. Yapısında kobalt iyonu içerir. Mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilir fakat insanlar tarafından sentezlenemez ve dışardan alınmalıdır. En önemli B12 vitamini kaynakları kırmızı et, karaciğer, peynir, süt ve yumurtadır. Bitkisel besinlerde B12 vitamini bulunmamaktadır (Coşkun 2003).

1926 yılında şiddetli anemi görülen kişilerin hayvan karaciğeri ile beslenerek tedavi oldukları görülmüştür. Karaciğer tüketimi ile meydana gelen bu durum uzun yıllar araştırılmış ve 1948 yılında B12 vitamini kristalize halde elde edilmiştir (Gözükara 2001). B12 vitamini yapısı ilk olarak 1956 yılında tanımlanmıştır. Santralde kobalt atomu içerir ve kobaltı çevreleyen tetrapirrol halkaları ile kobalta bağlı yan zincirlerden meydana gelmektedir. Tetrapirrol halka yapısı korrin halkası olarak adlandırılır. R grubuna bağlanan molekül grubuna göre isimlendirme yapılır. R grubu CN içerirse siyanokobalamin, OH içerirse hidrosikobalamin (OHCbl), CH₃ grubu olursa metilkobalamin (MeCbl), S-deoksiadenozil grubu olursa adenzilkobalamin (AdoCbl) olarak adlandırılır (Soysal 2001). Siyanokobalamin en sık kullanılan ticari formdur. AdoCbl ve MeCbl koenzim olarak kullanılan formlardır. Vücutta en çok bulunan form ise hidrosikobalaminidir (Lee ve ark., 1999).

2.1.1. B12 Vitamini Kaynakları

B12 vitamini bazı mikroorganizmalar tarafından üretilebilir ancak insanlar tarafından üretilemez ve dışarıdan alınması gerekmektedir. Ana kaynak hayvansal gıdalardır. Hayvansal besin tüketmeme ve vejeteryan tipte beslenme şekli sonucu B12 vitamin eksikliği sık görülmektedir. B12 vitamini en fazla karaciğerde bulunmaktadır.

Geviş getiren hayvanlarda kümes hayvanlarına göre daha fazla miktarda B12 vitamini bulunmaktadır. Süt çocukluğu döneminde ise en önemli kaynak anne sütüdür ve içeriğindeki haptokorrin sayesinde yüksek oranda B12 vitamini bağlar (Adkins ve Lönnerdal, 2003). B12 vitamini depo edilebilen bir bileşiktir, fazla alınması halinde vücutta depolanır.

2.1.2. B12 Vitamini Gereksinimi

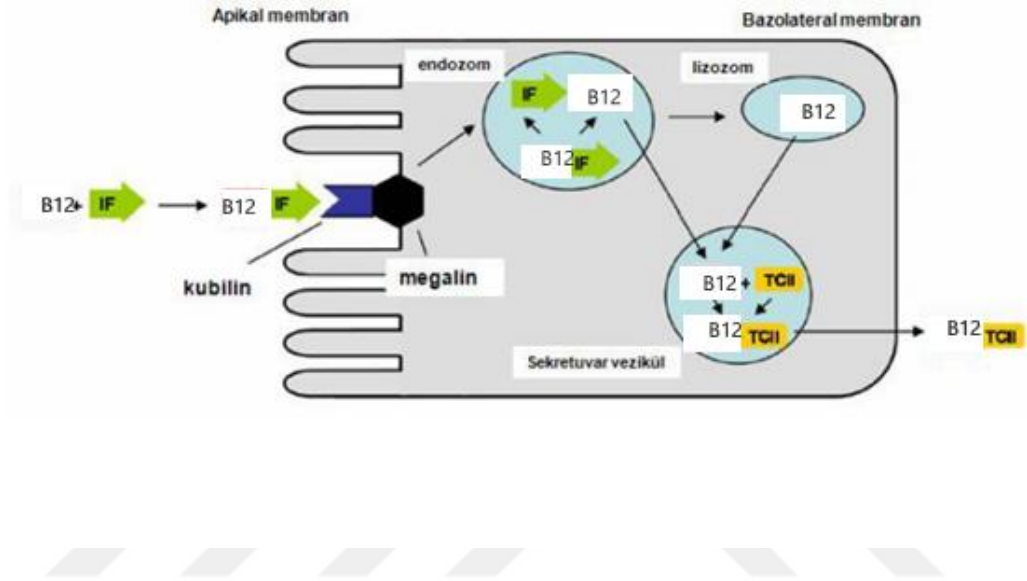
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pekçok ülkede B12 vitamini alımının 1 µg/gün'ün altında olduğunu belirlemiş ve yetişkinlerin 1 µg /gün B12 vitamini almasını önermiştir. Emzirme ve gebelik dönemlerinde ek olarak 0,4-0,5µg/gün alınmasını önermektedir.

Diyetle fazla alınan B12 vitamini vücutta depolanabilir. Karaciğerde depolanan B12 vitamininin yarı ömrü yaklaşık 400 gündür. Eksiklik tablosunun gelişmesi için 3-4 yıl geçmesi gerekmektedir (Kapadia 1995).

2.1.3. B12 Vitamini Metabolizması

B12 vitamini emiliminde aktif ve pasif mekanizmalar söz konusudur. Jejunum ve ileumdan pasif absorpsiyon meydana gelmektedir. Aktif absorpsiyon için ise intrinsik faktör olmalıdır. Fizyolojik düzeyde absorpsiyon aktif yolla meydana gelmektedir. Aktif absorpsiyon yolağına bakacak olursak midede B12 vitamini serbestleşir ve gastrik R proteini ile bileşik oluşturur. Duedonumda bu bileşik sindirilir ve B12 vitamini intrinsik faktöre bağlanır. İntrinsik faktör mide parietal hücrelerinden salgılanan bir moleküldür. İleumundistalinde B12 vitamini -intrinsik faktör kompleksi sindirime uğrar ve mukoza hücresine alınıp serbest kalan B12 vitamini taşıyıcı protein olarak transkobalamin 2'ye bağlanarak portal dolaşım yolu ile karaciğere taşınır (Şekil 1) (Dündar 2003).

Başlıca atılım yolu safra ile olmaktadır. Safrada bulunan B12 vitamini ince barsaklarda emilime uğrayarak enterohepatik dolaşıma girer. Emilime uğramayan ve kolondaki bakteriler tarafından sentezlenen miktar ise gaita yolu ile atılır. Az miktarda idrarla da atılım mevcuttur (Dündar 2003).



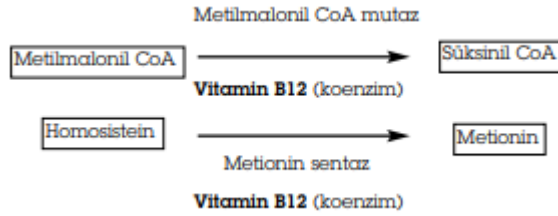
Resim 1. B12 vitamininin ince barsaktan emilim mekanizması (Wolters ve ark.,2004)

2.1.4. B12 Vitamininin Metabolik Fonksiyonları

B12 vitamini vücutta çeşitli reaksiyonlarda görevli bir vitamindir. En önemli görevi DNA yapımını desteklemektir. Eksikliğinde hematolojik ve nörolojik problemler sık görülür. Tedavide geç kalınması durumunda nörolojik açıdan kalıcı hasarlar gelişebilir.

B12 vitamini bağımlı iki önemli reaksiyon vardır. MetilmalonilCoA'dan süksinilCoA sentezi ve homosisteinden metionin sentezidir (Şekil 2). B12 eksikliği

durumunda bu yollar etkileneceğinden serumda metilmalonik asit ve homosistein artışı görülür.



Resim 2. B12 vitamininin rol aldığı reaksiyonlar (Maralcan ve Ellidokuz, 2004)

2.1.5. B12 vitamini Eksikliği

B12 vitamini DNA sentezinde rol aldığından dolayı eksiklik tablosunda kemik iliği ve barsak mukozası gibi hücreler başta olmak üzere hücre bölünmesinde sorunlar meydana gelir. Megaloblastik anemi, gastrointestinal semptomlar ve nörolojik semptomlar izlenebilir. Karaciğerde depo edilmesinden dolayı eksiklik belirti ve bulgularının görülmesi birkaç yıl sonra olur.

Belirti ve bulgulara bakacak olursak genel olarak halsizlik, iştahsızlık, huzursuzluk ve çocuklarda büyüme geriliği görülebilir. Hematolojik açıdan megaloblastik anemi, pansitopeni eşlik edebilir. Nörolojik sistem bulgusu olarak kas güçsüzlüğü, anormal hareketler, hafıza kaybı, depresyon, demans, havale, ataksi, felç, çocuklarda okul başarısında düşme ve optik atrofi görülebilir. Bunların dışında yutma güçlüğü, ishal/kabızlık, iştahsızlık, kısırlık veya tekrarlayan düşükler de izlenmiştir (Coşkun 2003; Oh ve Brown, 2003). Bu belirti ve bulguların izlendiği hastalarda tabloyu açıklayacak başka patoloji yoksa, B12 eksikliğinden şüphelenilmelidir.

Tanı için serumda B12 vitamini düzeylerine bakılır. B12 vitamini düzeyinin <200 pg/ml olması B12 vitamini eksikliğini gösterir. Ancak serum düzeyinde düşüklük saptanmaması eksiklik olmadığı anlamına gelmez. B12 vitamini

eksikliğinden şüphelenilen durumlarda plazma ve idrarda metilmalonik asit düzeyi ile plazma homosistein değerlerinin bakılması da tanı için önemlidir (Koç 2011).

Tedavi olarak oral veya parenteral yol seçilebilir. Malabsorbsiyon durumlarında parenteral yol önerilir. 100-1000 µg/gün intramuskuler veya subkutanbir hafta boyunca her gün uygulanır, ardından haftada 2 gün olacak şekilde 2 hafta, sonrasında da haftada 1 defa 1-2 hafta, en son ise aylık uygulama önerilir. Oral tedavi seçeneğinde ise 250-1000 µg/gün olarak 1 hafta boyunca her gün, takiben haftada 2 gün olarak 2 hafta süreyle, sonrasında ise haftada 1 kez 1-2 hafta süreyle ve en son dönemde ise aylık tedavi uygulanır. Çocuklarda ve hafif-orta düzeyde B12 vitamini eksikliği olanlarda kullanılabilir. İyileşme derecesi tedavi öncesi hastalık şiddeti ile ilgilidir.

2.2. Retina

Retina tabakası gözün en iç kısmında yer alan tabakadır. Embriyolojik olarak nöroektoderm dokusundan farklılaşır. İnce, şeffaf membran yapısındadır. Optik sinirden başlayarak ora serrataya kadar devamlılık gösterir ve kalınlığı her bölgede farklılık gösterebilir. Ora serrata bölgesinde 0.12 mm, optik sinir kenarında ise 0.56 mm kalınlığındadır.

Retina histolojik olarak 10 tabakadan meydana gelir. Oftalmoskopik açıdan ise santral ve perifer retina olmak üzere ikiye ayrılır. Santral retina bölgesinde makula ve arka kutup, periferik retinada ise ekvator, pars plana ve ora serrata bölümleri bulunur.

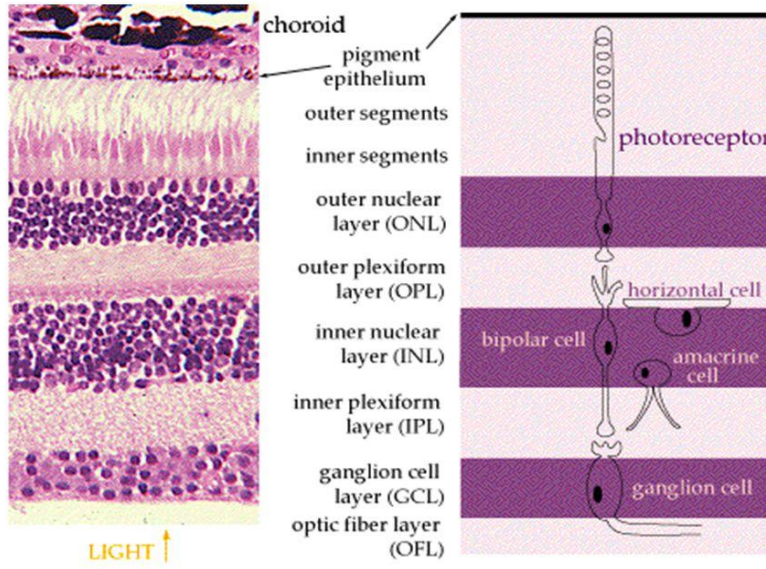
2.2.1. Retina Tabakaları

Histolojik olarak 10 tabakadan oluşmaktadır. İçten dışa doğru sıralama şu şekildedir (Şekil 3);

1-İnternal limitan membran (ILM)

2-Sinir lifi tabakası

- 3-Ganglion hücre tabakası
- 4-İçpleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka
- 6-Dış pleksiform tabaka
- 7-Dış nükleer tabaka
- 8-Dış limitan membran
- 9-Fotoreseptör tabakası (Koni ve basiller)
- 10-Retina pigment epiteli (RPE)



Resim 3. Retina tabakaları

2.2.1.1 İnternal Limitan Membran (ILM)

Retina iç yüzeyinde bulunur. Tip I kollagen, tip IV kollagen, fibronektin ve laminin içerir. Optik disk de dahil olmak üzere tüm retinal yüzeyi kaplar. Müller hücrelerinin ayaklı çıkıntılarında meydana gelmektedir.

2.2.1.2. Sinir Lifi Tabakası

Ganglion hücre aksonları, Müller hücre uzantıları, astrositler ve retinal damarları içeren tabakadır. Sinir lifi tabakasının kalınlığı optik diskten periferde doğru inceler. Superior ve inferior da kalın, nazal ve temporal bölgede ise incedir.

2.2.1.3. Ganglion Hücre Tabakası

Ganglion hücre gövdelerinin bulunduğu tabakadır. Ganglion hücrelerinin dendritik uzantıları iç pleksiform tabakaya, aksonları ise sinir lifi tabakasına uzanır (Choplin 2004). Ganglion hücre tabakası foveolada bulunmaz. Bipolar hücreler ile sinaps yaparak sinirsel iletimi sağlarlar.

2.2.1.4. İç Pleksiform Tabaka

Bu tabakada bipolar, amakrin ve ganglion hücreleri arasında oluşan sinapslar bulunur.

2.2.1.5. İç Nükleer Tabaka

İç nükleer tabakada horizontal, bipolar ve interpleksiform hücreler ile Müller ve amakrin hücreler yer alır.

2.2.1.6. Dış Pleksiform Tabaka

Fotoreseptör hücreler ile bipolar hücreler arasında kurulan sinapsların olduğu tabakadır. Retinada 2 mikron kalınlığa sahip iken fovea kenarında 50 mikron kalınlıkta izlenir.

2.2.1.7. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptör hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmalarının olduğu tabakadır.

2.2.1.8.Dış Limitan Membran

Gerçek bir zar yapısında değildir. Fotoreseptör hücrelerin iç segmentlerine müller hücrelerinin dış uzantıları arasında oluşan bağdan meydana gelmiştir.

2.2.1.9.Fotoreseptör Tabakası (Koni ve basiller)

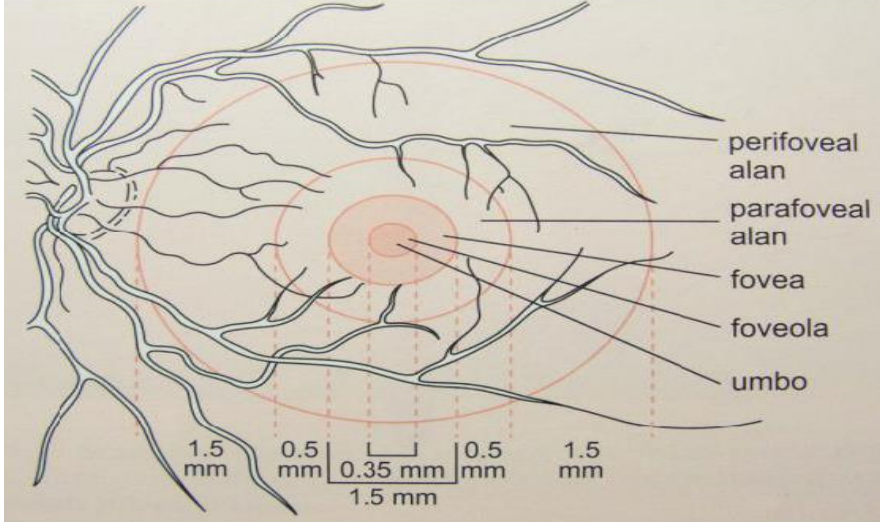
Fotoreseptör hücreler görme olayını başlatan hücrelerdir. Göz tarafından alınan görüntüyü nöral sinyallere çevirirler. Basil ve koni olmak üzere iki tip hücre bulunmaktadır. Basil hücreleri karanlık ortamlarda, koniler ise aydınlık ortamlarda fonksiyon görürler. Fovea bölgesinde basil hücresi bulunmazken koni hücresi en yüksek yoğunlukta bulunur. Koni hücreleri keskin görmeden sorumludur. Koniler merkezden perifere doğru azalırken basiller ise foveoladan 0,5 mm mesafeden başlayarak 5-6 mm uzaklıkta giderek yoğunlaşırlar.

2.2.1.10 Retina Pigment Epiteli (RPE)

Melanin pigmenti içeren hücrelerden meydana gelen, tek sıralı, kuboid hücrelerden oluşan bir tabakadır. Zonulaokludens adı verilen bağlantılar içerir. Koroid tabakasının bruch zarına yapışıktır. Zonulaokludensler sayesinde ışığın koroid tabakasına geçişini engeller. Bu bağlantılar sıvı ve elektrolitlerin pasif geçişini de engellediğinden dolayı sıvının subretinal bölgeye geçişi için enerji kullanılır. Bağlantıların sıkı olması nedeniyle dış kan retina bariyerini oluşturur. A vitamini metabolizmasında görevlidir ve rodopsin sentezini düzenler. Basil dış segmentlerinin fagositozunu sağlar. Oksijen difüzyonunda görevlidir. Fotoreseptör hücrelerin fonksiyonunu devam ettirmesinde önemli bir tabakadır. Merkezden periferde doğru gittikçe hücrelerin çapı artar. RPE hücreleri ve fotoreseptör hücreler arasında anatomik bir bağlantı bulunmaz, bu sebeple retina dekolmanı gibi olaylarda bu tabakalar kolayca birbirinden ayrılabilir.

2.2.2. Santral Retina

Makula temporal vasküler arkadlar ile çevrelenmiştir ve çapı yaklaşık olarak 5 mm'dir. Histolojik açıdan ganglion hücre tabakalarını içeren bölge olarak tanımlanır. Klinik olarak 5 kısımdan oluşur. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveamakulayı oluşturan bölgelerdir (Şekil 4).



Resim 4. Maküla anatomisi (Yanoff ve Dukker 2004)

- a. Fovea:** Santral retinada iç yüzeyde bulunan ve çukurluk oluşturan bölgedir. Optik sinir başının 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda bulunur. Fovea çapı 1,5 mm'dir. Retina tabakası foveada incelerek ortalama 0,25 mm kalınlıkta izlenir. Fovea kenarında ise retina kalınlığı yaklaşık 0,55 mm'dir. Fovea kenarı retina tabakasının en kalın olduğu bölgedir. Fovea santralinde fotoreseptör hücre olarak sadece koniler bulunur ve bu bölgede koni hücreleri yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. Fovea bölgesinde sinir lifi tabakası, iç pleksiform tabaka ve ganglion hücre tabakası bulunmaz. Foveada 0,4-0,5 mm'lik santral bölgede kapiller yoktur, bu bölge sadece koroidden beslenir.
- b. Foveola:** Fovea santralinde bulunan ve sadece koni hücrelerinin oluşturduğu çukur bölgedir. 350 mikron çapında ve 150 mikron kalınlığındadır. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir alan ile çevrilmiştir. Bu kapillerler 250–600 mikron boyutunda foveal avasküler zonu (FAZ) meydana getirirler. Foveola merkezine umbo adı verilmiştir. En keskin görmeyi sağlayan bölge umbodur ve çapı 0,15-0,2 mm'dir.
- c. Parafovea:** Fovea etrafındaki 0,5 mm genişliğinde alandır. İç retinal tabakalarda, özellikle gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabakada hücrelerde artış

mevcuttur. Bu bölgede retinanın 4–6 tabaka ganglion hücresi, 7–11 tabaka bipolar hücre içerdiği izlenir. Koni basil hücre oranı 1:1'dir.

d. Perifovea: Makula bölgesinin periferik zonudur. Parafoveayı çevreler, 1,5 mm genişliğindedir. Çok sayıda ganglion ve bipolar hücre içermektedir. Koni basil hücre oranı 1:2'dir.

2.2.3. Periferik Retina

a. Ekvator: Arka kutup ve ora serrata arasında bulunan 3 mm genişliğindeki bölgedir. Bu bölgede karanlık adaptasyonu sağlayan basiller çoğunluktadır. Gözün çevresi ekvatorunda 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

b. Ora Serrata: Retina ile siliyer cisim arasında bulunan bölgedir. Limbustanzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 5 mm olarak izlenir. Ora serrata nazalde 0.7-0.8 mm, temporalde 2.1 mm genişliğindedir. Retinanın en periferindeki bölgesidir. Daha periferde, korpus siliyarenin pars planasında sonlanır. Ora serratada fotoreseptör hücre bulunmaz.

c. Pars Plana: Ora serrata ile silyer cismin pars pilikatası arasında bulunan bölgedir.

2.2.4. Retinal Vasküler Yapılar

Retinada ikili beslenme şekli mevcuttur. Dış ve iç olarak iki adet kan-retina bariyeri izlenir. Oftalmik arter dallarından posterior ve anterior siliyer arterlerle beslenen koroidin en iç tabakası, vasküler ağı koryokapillaristir, bu bölgede kapiller yapıda

fenestrasyonlar mevcuttur. Retina tabakalarından dış pleksiform tabaka, pigment epiteli ve fotoreseptör tabakası koryokapilları beslenmektedir.

Koryokapilları venöz drenajı ise dört kadranda bulunan vorteks venleri yoluyla oftalmik vene doğrudur. RPE hücreleri arasındaki bağlantılar ise dış kan-retina bariyerini oluşturur.

Oftalmik arterin dalı santral retinal arter ise optik sinir içinde seyrederek göze girer ve lamina kribrosa seviyesinde internal elastik lamel kaybolur, böylece intraretinal seyreden santral retinal arter histolojik olarak arteriol yapısında izlenir. (Apaydın 2001). Santral retinal arter ve ven dalları İLM'nin hemen altında yerleşirler. Damarsal yapılarda İLM incedir ve retina-vitre arasında sıkı bağlantılar mevcuttur. Retinal arter ve venlerden uzanan kapiller damarlar kapiller ağ meydana getirirler. Bu ağdan retinanın 2/3 iç yüzeyi beslenir. Kapiller ağ endotelindeki sıkı bağlantılar, perisit ve glial hücreler iç kan-retina bariyerini oluşturur.

Venöz drenaj ise santral retinal ven aracılığıyla olur.

2.2.5. Retina Tabakaları Analiz Teknikleri

Optik sinir içinde veya sinir lifi tabakasında bulunan akson miktarını tespit eden bir teknik henüz bulunmamaktadır bu nedenle aksonların in-vivo sayılabilmesi mümkün değildir. Günümüzde indirekt yöntemlerle akson miktarına yönelik bilgi edinilebilmektedir.

2.2.5.1. Fundus Muayenesi

Retina sinir lifi tabakası internal limitan membran tabakasının altında yer alır ve daha önde odaklanabilen kısa dalga boylu ışık kullanılarak ayırt edilebilir. Biyomikroskop yardımıyla sinir lifi tabakası görüntülenebilir. Yeşil filtre kullanıldığında görüntüleme kolaylaşmaktadır. Bu yöntem nispeten kolay ve ucuzdur. Ancak bilgiler depolanamaz ve gözlemciye bağlı farklılıklar olabilir.

2.2.5.2. Fundus Fotoğraflama

Yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Basit kameralar ile iki boyutlu olabileceği gibi stereoskopik fundus kameraları ile üç boyutlu görüntüler de alınabilir. Normal gözlerde sinir lifi tabakası diske doğru çizgisel tarzda uzanır ve ince çizgilenme şeklinde görülür. Sinir lifi kaybı varsa bu çizgilenmeler olmaz, koyu renkli görünüm izlenir. Sinir lifi kayıpları fokal veya diffüz olabilir. Fokal kayıplar daha erken belirlenebilir. Bu yöntemin güvenilirliği fotoğraf kalitesine bağlıdır.

2.2.5.3. Retina Kontur Analizi

Diğer yöntemlere göre daha objektiftir. Retina konturları üç boyutlu olarak belirlenir ve retina genellikle birden çok kesitle görüntülenir. Görüntüler birleştirilir ve kontur haritası oluşturulur.

2.2.5.4. Sinir Lifi Analizatörü (NFA)

Uzun dalga boyunda polarize diode (780 nm) lazer kullanılır. 65536 noktadan ölçüm alabilen cihaz 20x20, 10x10 ve 15x15 derecelik alanlar için 0,7 saniyede tarama yapabilir. Renklendirilmiş harita olarak görüntü alınabilir. Pupıl dilatasyonu yapılması şart değildir.

2.2.5.5. Optik Koherens Tomografi (OCT)

İlk olarak Masssachusettes TeknolojiEnstitüsü'nden JG Fujimoto tarafından tanımlanmıştır. İlk ticari cihaz ise 1996'da "Humphrey Zeiss" firması tarafından yapılmıştır. 1991 yılının başından itibaren teknolojik gelişmelerle birlikte göz hastalıklarında da kullanılmış ve yeni yöntemler de geliştirilmiştir. Bunlar:

Zeiss/Meditec firması tarafından üç jenerasyon OCT (I, II, III)

OTI ve Nidek firmasından SLO/OCT

Zeiss/Meditec firmasından ön segment görüntülenmesi (VİSANTE) olup, zamanla farklı firmalar tarafından değişik cihazlar da geliştirilmiştir.

Dokuları kesitsel olarak görüntüler ve yüksek çözünürlüklüdür. Non-kontakt ve non-invaziv bir yöntemdir. Dokuların yapıları arasındaki optik yansıma farklılıklarına dayanarak görüntü elde edilir. Görüntüleme için B mod ultrasonogafide ses kullanılırken OCT'de ışık kullanılmaktadır.

OCT'de dalga boyu 800-840 nm arasında değişen kızılötesi ışık kullanılır. Kısa koherens uzunluğundaki diode ışığı, OCT görüntüleme yönteminin ideal longitudinal çözünürlüğünü sağlamaktadır. Görüntüler transvers olarak 20 µm, aksiyel planda ise retinadan koroide doğru 10 µm çözünürlükle alınır. Slit-lamp biyomikroskoba uyarlanmış bir sistem kullanılır. Cihazda bulunan 78 diyoptrilik lens ile ışınlar retinaya düşürülür. Kişinin cihazda bulunan ışığa bakması istenerek bakışları sabitlenir ve retinal alanlar taranır.

Spectral domain ve time domain OCT cihazları bulunmaktadır. Time domain OCT retinanın farklı tabakalarından gelen yansımaları ölçmek için referans aynanın mekanik hareketlerine bağlı çalışır ve saniyede 400 A tarayabilir. Spectral domain OCT'de ise sabit bir referans ayna bulunur ve retinanın tüm tabakalarından aynı anda görüntü alabilmek için yüksek kapasiteli spektrometre bulunur. Saniyede 28000 A tarama yapabilir.

Spectral domain OCTnin diğer bir üstünlüğü ise görüntü çözünürlüğüdür. Yüksek tarama hızı sayesinde time domain OCT'de meydana gelebilecek görüntü artefaktlarını ortadan kaldırır. Tarama hızının artması görüntüde göz hareketlerine bağlı

oluşacak artefaktları azaltması açısından önemlidir. Hastalarda dilatasyona gerek olmadan çekim yapılabilmesi de avantajdır.

Görüntüler b mod ultrasonografideki gibi gri tonlarında veya kırmızıdan maviye değişen tonlarda renklendirerek de izlenebilir. Renklendirme ile retina katmanları birbirinden daha iyi ayırt edilmektedir. Hiperreflektif dokular (sinir lifi tabakası, retinapigment epiteli, fotoreseptör tabaka) kırmızı, hiporeflektif dokular (vitreus, dışnükleer tabaka) ve ışığı absorbe eden dokular (vaskuler yapılar, hemoraji) ise siyah-mavi tonlar ile yansıtılır. Bu iki nokta arasında bulunan katmanlar ise kırmızı ile mavi arasında bulunan diğer renklerle yansıtılır (Mumcuoğlu ve ark., 2008).

2.2.5.5.1. OCT'nin Avantajları

Retina sinir lifi tabakası (RSLT) ölçümü için referans düzleme ihtiyaç duyulmaz. Ölçüm yapıldığında gözün aksiyel uzunluğu veya refraktif durumu ölçümü etkilemez. Hızlı ölçüm yapılır ve tekrarlanabilirliği yüksektir.

2.2.5.5.2. OCT'nin Dezavantajları

OCT cihazı aksiyel yöndeki hareketleri düzeltebilir ancak transvers yöndeki hareketleri düzeltemez (Puliafito ve ark., 1996). Katarakt gibi durumların varlığında kaliteli görüntü almak zorlaşır. Fiksasyon yapamayan hastalarda alınan görüntülerin sonuçları suboptimaldir. Ölçüm yapılırken dilatasyon gerekebilir.

2.2.5.5.3. OCT'nin Diğer Kullanım Alanları

Maküla ödemi, optik sinir druzeni, epiretinal membran, maküler hole, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi patolojilerde ve ön segment yapılarının değerlendirilmesinde kullanılabilir.

2.3. Koroid

Skleranın iç yüzeyindeki ince, kahverengi tabakaya verilen isimdir. Optik sinir ile siliyer cisim arasında uzanır. Oldukça yoğun vasküler yapıya sahiptir (100 gr doku başına yaklaşık 800-2000 ml/dk). Tüm oküler kan akımının %85'i koroid üzerinden olmaktadır. Koroid tabakası retinanın dış katmanlarının beslenmesini ve ısı regülasyonunu sağlar. Arteryel dolaşım ön siliyer arterlerin rekürren dalları ile kısa ve uzun arka siliyer arterler tarafından sağlanır. Venöz drenaj ise vorteks venleriyle olur. Koroid tabakaları içten dışa doğru: Bruch membranı, koryokapillaris, orta büyüklükte koroid damarları (Satler tabakası), büyük koroid damarları (Haller tabakası)'dır. Bruch membranı ise; RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillaris bazal membranından oluşur. Koroid bölgesinin sinirsel uyarımı ise nazosiliyer sinirin dallarından uzun siliyer sinirler ile siliyer ganglion kaynaklı siliyer sinirler ile olur. Koroid kalınlığı endojen nitrik oksit seviyesi, perfüzyon basıncı, intraokuler basınç, endojen katekolamin seviyesi gibi faktörlerden etkilenir. Günümüzde koroid kalınlığı ölçümü OCT teknolojisinin gelişimiyle sağlanmıştır. Normal koroid kalınlığının foveada 200-300 µm civarında olduğu bilinmektedir. Normal gözlerin koroid kalınlığı yaş ilerledikçe ve aksiyel uzunluk arttıkça azalır. Ayrıca maküla bölgesindeki koroid kalınlığı nazalde daha incedir (Entezari ve ark., 2018).

2.3.1. Koroidal Bölgenin Görüntülenmesi

Son zamanlarda yeni gelişmeler sayesinde Enhanced Depth Imaging (EDI) tekniğiyle koroid görüntüleri rahatlıkla elde edilebilmektedir (Wong ve ark., 2011; Gupta ve ark., 2018).

OCT'nin yaklaşık 2 mm'lik bir görüntüleme aralığı vardır. İncelenen retina dokusu bu tutarlılık geçidine girdiğinde bir girişim sinyali elde edilebilir, ancak sinyal yoğunluğu derinlik yönünde zayıflar. Sonuç olarak yüksek kaliteli görüntü elde etmek için retina dokusunu üst görüntüleme aralığına getirmek önemlidir (Wu and Alpizar-Alvarez, 2013; Narendran ve ark., 2018).

Genellikle, derinlik yönünde sinyal zayıflamasını önlemek ve retinanın görselleştirme sinyalini arttırmak için, referans yüzey vitröz tarafa ayarlanır; bununla birlikte, tersine çevrilmiş ayna görüntüsü yüzeyinin referans yüzeyi koroidal taraftadır. Bu ayna görüntüsü, tarama sırasında OCT objektif lensi hastanın gözüne yaklaştığında görüntüleme çerçevesinde belirir (Wong ve ark., 2011). Bu ayna görüntüsünde retina sinyal yoğunluğu yüksek olmamakla birlikte koroid sinyal yoğunluğu artar. Bu ayna görüntüsünün ortalama 100 tarama yapılırken, benek gürültüsü kaldırılır ve koroid ve lamina cribrosa görselleştirmesi belirgin şekilde iyileştirilir. Bu görüntüleme yöntemi, Spaide ve ark. tarafından rapor edilmiştir ve gelişmiş derinlik görüntüleme (EDI) olarak bilinir (Spaide ve ark., 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dahiliye ve Hematoloji Polikliniğinde muayene olup, tetkiklerinde B12 vitamin eksikliği saptanan 61 hasta çalışmaya alındı. Çalışmada değerlendirilen hastaların göz muayeneleri ve ölçümleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde yapıldı. Çalışma için Van YYÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Tarih: 13.02.2019 Sayı:01) onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde yürütüldü.

Çalışmaya toplam 61 hasta dahil edildi. Dahil edilen 61 hastanın sol gözleri (toplam 61 göz) değerlendirildi. Tüm hastaların gözlerine tam bir oftalmolojik muayene yapıldı.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- B12 vitamin eksikliği saptanan ve replasman tedavisi uygulanan 18 yaş üstü hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Kornea patolojisi olan (skar vb.) hastalar,
- Kornea anomalilerine predispozan olabilecek sistemik kollajen doku hastalığı olan hastalar ile şüpheli veya aşikâr kornea ektazisi (keratokonus, pellucid marjinal dejenerasyon vb.) olan hastalar,
- Travmaya bağlı katarakt gelişen hastalar,
- Kornea endotel hastalığı (Fuchs' distrofisi vb.) olan hastalar.
- Ek sistemik hastalığa bağlı göz tutulumu olan hastalar

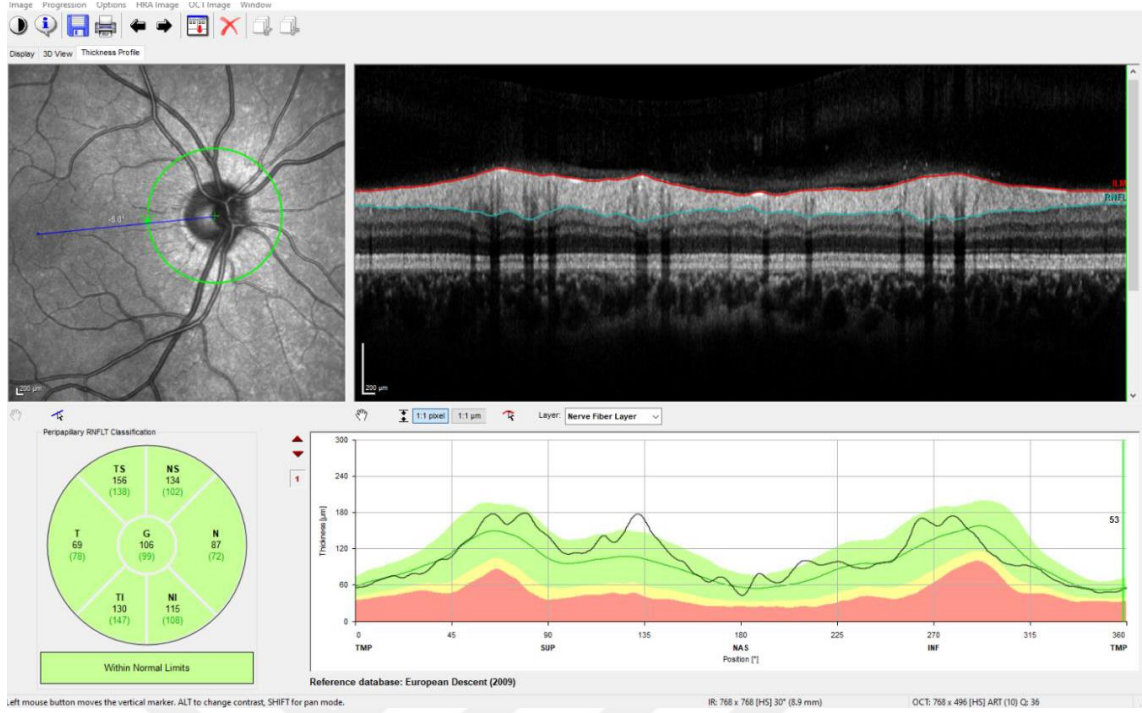
- Glokom, üveit ve retina hastalığı olan hastalar
- Herhangi bir göz içi cerrahi geçiren hastalar
- Göz travması öyküsü olan hastalar
- Ek ilaç ve vitamin kullanımı olan hastalar

3.2. Hastaların Muayenesi

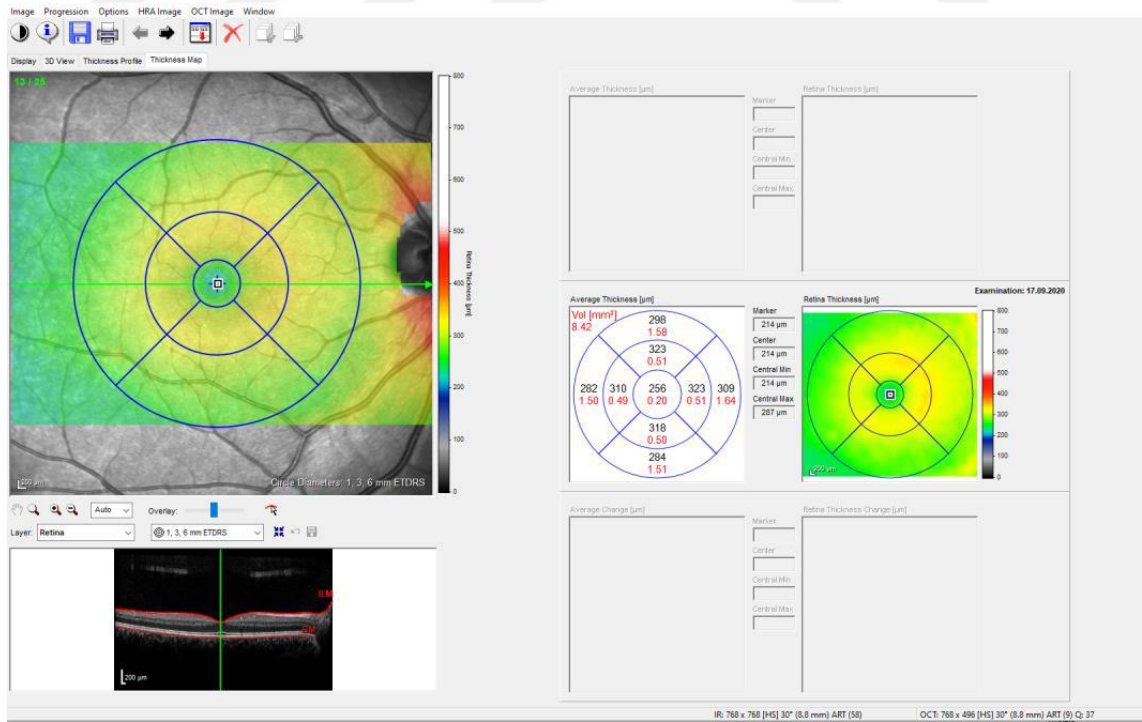
Çalışmaya alınan tüm olgulardan ayrıntılı anamnez alındı ve cinsiyeti, yaşı, sistemik hastalıkları sorgulandı. Hastalara otorefraktometrik ölçümler yapıldı. Olguların Snellen eşeli ile düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinlikleri kaydedildi. Ön segment muayeneleri biyomikroskopik olarak değerlendirildi. Göz içi basınçları Goldmann Aplanasyon Tonometresi ile ölçüldü.

Fundoskopik muayene için +90 Diyoptri (D) nonkontakt lens kullanılarak arka segment muayenesi yapıldı ve organik patoloji açısından detaylı arka segment muayenesi gerçekleştirildi.

Optik koherens tomografi(Spectralis® OCT, Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) kullanılarak RNFL kalınlığı ölçüldü. Ölçüm için “Fast RNFL protokolü” kullanıldı. Bu işlemde 3,46 mm’lik çaplı halka, optik disk santraline yerleştirilerek her birinde 256 A-tarama olan ardışık üç çember ortalama 1,92 saniyede tarama yapmaktadır. Tüm gözler için altı kadrana (nazal (N), temporal (T), nazal inferior (NI), nazal superior (NS), temporal superior(TS), temporal inferior (TI)) ait sinir lifi kalınlıkları mikron olarak saptandı (Resim 5). Makuler bölgeden geçen kesitler değerlendirilerek retina tabakaları incelendi ve kalınlıkları mikron olarak saptandı (Resim 6).

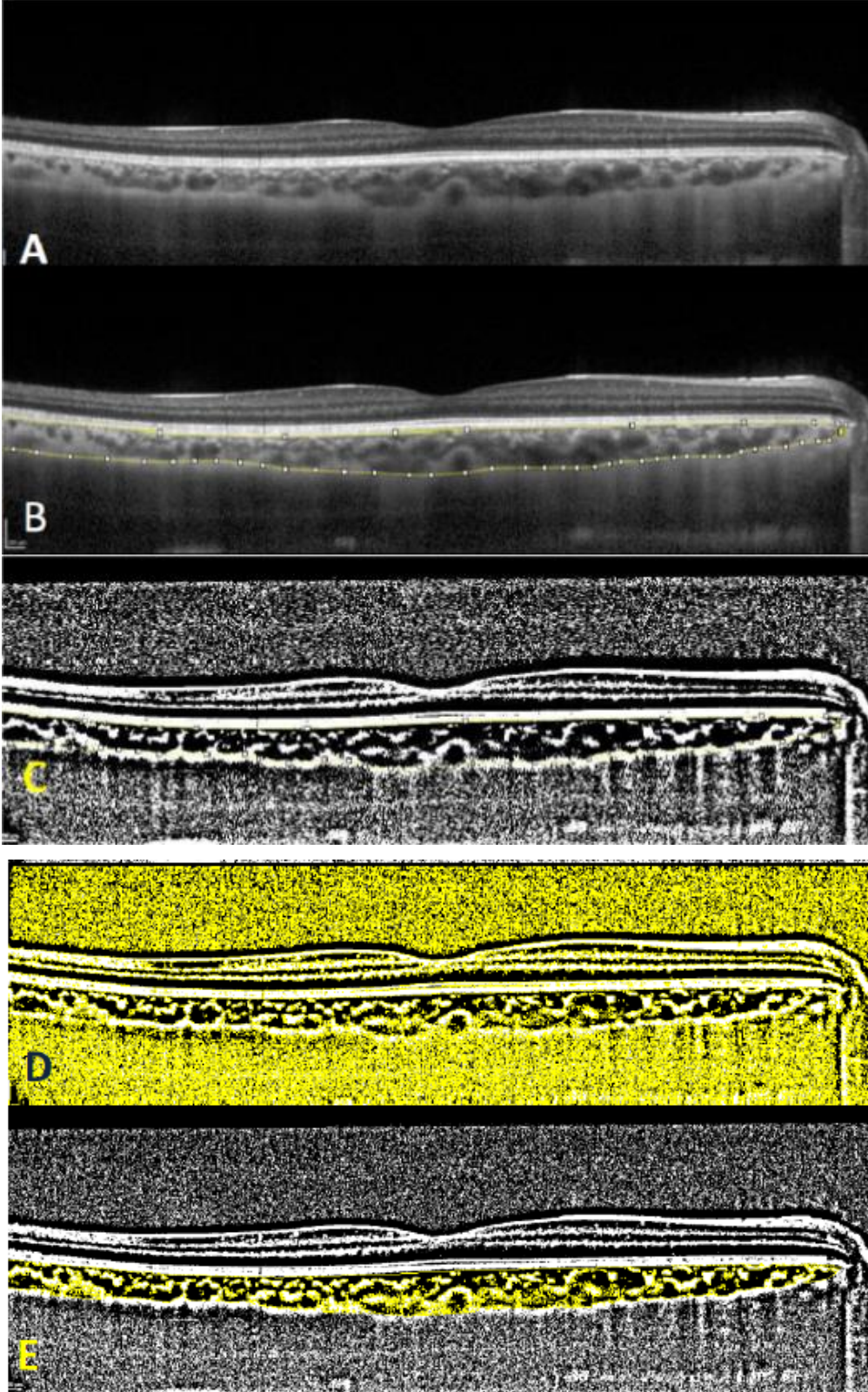


Resim 5. OCT ile RNFL ölçümü.



Resim 6. Arka segment OCT görüntülemesinin yapılması.

Koroidal bölgeden ölçümler alınarak koroidal vasküler indeks (KVİ) hesaplandı. KVİ ölçümleri için cihazın EDI modunda elde edilen görüntüler kullanıldı. Analiz için üç OCT kesiti alındı. İlk kesit merkezi foveal bölgeden geçen kesit idi. Diğer kesitler ise ilk alınan kesitin üstündeki ve altındaki alanlara ait idi. Agrawal ve ark. tarafından daha önce açıklandığı gibi, bu çalışma KVİ analizi için kamuya açık yazılım ImageJ programını kullandı (Agrawal ve ark., 2016). İlk adımda kullanılacak olan kesit programa yüklendi. Yüklenen görüntünün sol alt bölümündeki ölçeğin piksel uzunluğu kalibre edildi ve görüntü 8 bitlik formata dönüştürüldü. Otomatik yerel eşik ayarından Niblack eşik ayarı seçildi. Bu işlem koroid skleral ara yüzünün mükemmel şekilde tahminini elde etmek için gerekiyordu. Çokgen aparatı, OCT görüntülerinin tüm uzunluğu üzerinden ilgilenilen bölgeyi (Region of Interest: ROI) seçmek için kullanılarak koroid-RPE kesişimi boyunca ve koroid-skleral bölge kesişimi boyunca arada kalan bölge seçildi. Koyu piksel alanları vasküler kanalları ve açık piksel alanları ise ikili görüntüdeki koroidin stromasını temsil eder. Seçilen alan, ROI yöneticisine kaydedildi. Renk eşiği vaskulariteyi ortaya çıkarmak için ayarlandı. Parlaklık bölümünde bulunan ilk çubuk sıfıra ayarlandı ve ikinci çubuk 250'ye ayarlandı. Seçim işleminden sonra ikinci ölçüm de ROI yöneticisine yüklendi. Ortaya çıkan ikinci ölçüm de programa kaydedildi. Sonrasında kompozit alanı ölçmek için iki ölçüm seçildi ve birleştirildi. Son olarak, ilk ve son alanlar ROI yöneticisi aracılığı ile seçildi ve ölçülerek kayıt edildi. Üçüncü alanı birinci alana böldükten sonra, KVİ ölçümü elde edildi. Üç EDI-OCT taramasının tümü, yukarıda açıklanan teknik kullanılarak analiz edildi ve daha sonra ortalama değer, tek bir sonuç olarak istatistiksel analiz için kullanıldı.



Resim7.Koroid Vasküler İndeks (KVI) hesaplanması A) EDI OCT görüntüsünün Imagej programındaki görüntüsü, B) Koroidal alanın işaretlenmesi, C) Niblack eşik ayarı sonrası, D) Renk eşik ayarlamasında parlaklık ayarlaması yapıldıktan sonra, E) C ve D'deki resimlerin ROI yöneticisinde birleştirilmesi.

Hastaların her başvurusunda tam bir oftalmolojik muayenenin yanısıra bu cihazlar ile ölçümler B12 replasman tedavisi öncesinde, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda yapıldı ve ölçümler kaydedildi.

Tüm ölçümler prospektif olarak deneyimli tek bir teknisyen tarafından yapıldı.OCT (Spectralis® OCT, Heidelberg, Almanya) cihazında başı sabitlenen hastalardan düz bakmaları istenerek fiksasyon sağlandı ve kornea santralinden geçecek şekilde (rezolüsyonu X aksında 10.84 µm/piksel Z aksında ise 3.87 µm/pixel) seri çekimler yapıldı.OCT cihazının EDI modu kullanılarak KVI ölçümü için gerekli olan EDI OCT çekimleri yapıldı.Çekim aralarında hastalardan gözlerini kırpmaları istendi. Bu esnadahastanın başının dik ve aynipozisyonda olmasına özen gösterildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) analizi en az %80 ve Tip-1 hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov (n>50) ve Skewness-Kurtosis testleriyle bakılmış; ölçümler normal dağılıma uyduğundan dolayı parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama ve standart sapma; kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.Tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılmasında “Eşleştirilmiş (Paired) T-testi” kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi%5 olarak alınmış ve analiz için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen katılımcıların yaş ortalaması $44,56 \pm 15,28(20-77)$ yılıdır. Olguların 40 (%65.6)'ı kadın, 21 (%34,4)'i erkekti.

Vakaların B12 ortalaması tedavi öncesi $147,49 \pm 34,11$, tedavi sonrası 1. ay $596,40 \pm 198,61$, 3. ay $411,88 \pm 377,35$ ve 6. ay $482,55 \pm 547,13$ idi. Tedavi sonrası 1. ayda ($p=0,015$) ve 3. ayda ($p=0,02$) ölçülen B12 ortalamalarının tedavi öncesine göre yüksek olduğu bulundu.

Tablo 1'de tedavi öncesi ve sonrasındaki retina tabakaları ve KVI parameterelerindeki değişim gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında, optik sinir başı kadranlarındaki RNFL kalınlık değişimi Tablo 2'de verilmiştir.

Tedavi öncesi dönemde ölçülen KVI ortalamasının, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda arttığı bulundu. Bu artışlar tedavi öncesine göre, tedavi sonrası 1. ayda ($p=0,029$) ve 6. ayda ($p=0,008$) anlamlı iken, 3. ayda ($p>0,05$) anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası 6. ayda RNFL nazal ($p=0,022$), superonazal ($p=0,004$) ve superotemporal ($p=0,035$) kadranlarda istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı.

Tablo 1. Retina Tabakalarının Analizi

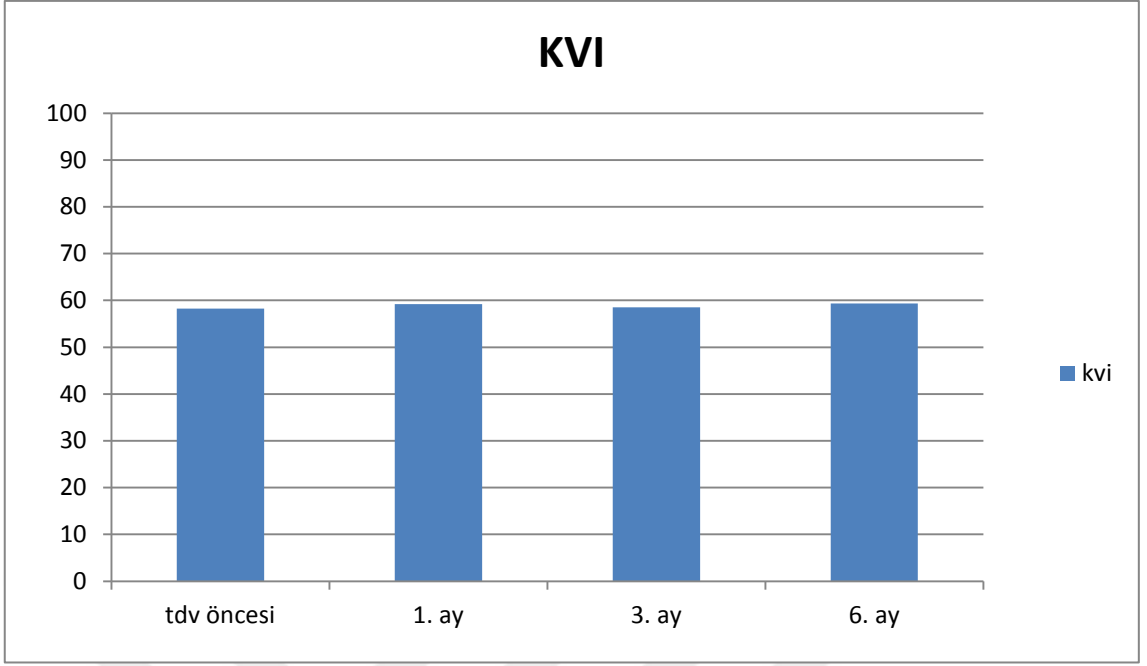
	Retina Tabakaları (μm)				KVİ (%)
	Makular Bölge	Ganglion Hücre Tabakası	İç Nükleer Tabaka	Dış Nükleer Tabaka	
Tedavi Öncesi (Ortalama \pm SS) (n=61)	261,59 \pm 27,69	14,49 \pm 8,74	17,77 \pm 6,82	88,38 \pm 11,81	58,23 \pm 2,41
Tedavi sonrası 1. Ay (Ortalama \pm SS) (n=52)	263,37 \pm 24,52	14,35 \pm 8,38	18,35 \pm 6,96	89,48 \pm 11,31	59,21 \pm 2,72
P değeri [‡]	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,029*
Tedavi sonrası 3. Ay (Ortalama \pm SS) (n=43)	263,70 \pm 25,81	15,02 \pm 9,42	19,33 \pm 8,57	88,33 \pm 12,23	58,56 \pm 2,68
P değeri [§]	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Tedavi sonrası 6. Ay (Ortalama \pm SS) (n=38)	262,97 \pm 23,87	14,55 \pm 7,66	18,61 \pm 6,45	89,55 \pm 10,44	59,34 \pm 2,31
P değeri [¶]	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,008*

‡: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay arasındaki fark, §: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay arasındaki fark, ¶: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay arasındaki fark *: İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 2. Optik Sinir Başı Bölgesinin Analizi

	Optik Sinir Başı Bölgesi (Kadran, µm)					
	Nazal	Temporal	Superonazal	Superotemporal	Inferonazal	Inferotemporal
Tedavi Öncesi (Ortalama±SS) (n=61)	76,56±15,04 (n=61)	69,20±11,03 (n=61)	117,30±23,50 (n=61)	136,15±19,68 (n=61)	118,30±25,32 (n=61)	145,05±21,73 (n=61)
Tedavi sonrası 1. Ay (Ortalama±SS)	76,14±14,10 (n=50)	68,48±10,81 (n=50)	115,04±22,18 (n=50)	134,82±19,14 (n=50)	116,24±23,20 (n=50)	143,80±16,59 (n=50)
P değeri‡	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Tedavi sonrası 3. Ay (Ortalama±SS)	78,09±15,71 (n=45)	67,67±10,05 (n=45)	117,29±25,32 (n=45)	134,78±19,35 (n=45)	116,53±25,00 (n=45)	142,69±17,16 (n=45)
P değeri§	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Tedavi sonrası 6. Ay (Ortalama±SS)	78,46±13,02 (n=37)	68,14±10,08 (n=37)	117,11±24,00 (n=37)	137,27±24,89 (n=37)	118,03±27,49 (n=37)	143,73±18,07 (n=37)
P değeri¶	0,022*	>0,05	0,004*	0,035*	>0,05	>0,05

‡: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay arasındaki fark, §: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay arasındaki fark, ¶: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay arasındaki fark *: İstatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrası KVI ortalamalarındaki değişim

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda B12 vitamini eksikliği saptanan hastaların replasman tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay, 3. Ay ve 6. ayda retina tabakalarındaki değişimleri inceledik. Çalışmamızda B12 vitamin değerlerinin tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığını bulduk.

B12 vitamini myelin kılıf üretiminde görev alır. Eksikliğinde myelin kılıf bozulmasına bağlı olarak nörolojik ve psikiyatrik belirtiler görülmektedir. Yapılan bir çalışmada aksonal hasara bağlı olarak irreversibl hücre hasarına neden olan demyelinizasyona neden olduğu gösterilmiştir (Miller ve ark. 2005). Başka bir çalışmada ise B12 vitamin eksikliğinin retinal sinir liflerini azalttığı gösterilmiştir (Amemiya 2000).

Tedavi öncesi ve sonrası dönemde retina tabakalarından makular bölge, iç nükleer tabaka, dış nükleer tabaka, ganglion hücre tabakasını inceledik ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamadık. Optik sinir başının kadranlarını değerlendirdik ve nazal, superonazal ve superotemporal kadranlarda tedavi sonrası 6. ayda tedavi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı artış gözlemledik. KVİ analizi yaparak değerlendirdik ve tedavi sonrası dönemde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel açıdan anlamlı artış saptadık.

Literatüre bakacak olursak; Özkasap ve ark.'nın (2013) yaptığı çalışmada B12 vitamini eksikliği bulunan çocukların ortalama RNFL kalınlığı değerinin sağlıklı çocuklara göre daha ince olduğu sonucuna varılmıştır. Türkyılmaz ve ark.'nın (2013) yaptığı çalışmada ortalama RNFL ve temporal kadran RNFL (RNFL T) kalınlığı değerinin kobalamin eksikliği bulunan kişilerde sağlıklı kişilere göre daha ince olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda B12 vitamin eksikliği saptanan kişilerin tedavi öncesi ve sonrası dönemde optik sinir başı kadranlarının kalınlıkları karşılaştırıldı ve superotemporal kadran kalınlık değerinin tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası 6. ayda istatistiksel açıdan anlamlı derecede artış olduğu bulundu.

Yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığı olan kişiler sağlıklı kişilerle karşılaştırılmış ve Alzheimer hastalığı olanların RNFL üst ve alt kadran değerlerinin daha ince olduğu bulunmuştur (Lu ve ark. 2010). Başka bir çalışmada ise Parkinson hastaları sağlıklı kişilerle karşılaştırılmış ve Parkinson hastalığı olanların alt ve temporal kadran RNFL değerleri daha ince saptanmıştır (Moschos ve ark. 2011). Doğan ve ark.'nın (2018) yaptığı çalışmada B12 vitamini eksikliği olan grupta RNFL superotemporal kadran ortalama kalınlık değerinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu görüldü, ancak bu değer istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Çömez ve ark.'nın (2020) yaptığı çalışmada B12 eksikliği saptanan kişiler ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve B12 eksikliği bulunan grupta superior RNFL kadranlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede incelme saptanmış. Nazal ve inferior RNFL kalınlık ölçümleri kontrollere göre daha düşük saptanmış fakat istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamış. Çalışmamızda B12 vitamin eksikliği saptanan kişilerin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay RNFL kadranlarının kalınlık ortalamalarını karşılaştırdık. Sonuçlarımızda RNFL T, NI, TI kadran ortalama kalınlık değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel açıdan anlamlı derecede birbirinden farklı olmadığını saptadık. Literatürdeki çalışmalara bakacak olursak sağlıklı ve B12 eksikliği saptanan kişiler karşılaştırılmış olup B12 eksikliği saptanan kişilerde RNFL T kadran ortalama kalınlık değerlerinin daha ince olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın RNFL nazal kadranlarını değerlendirecek olursak RNFL NI kadran kalınlık ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu. RNFL N ve NS kadran kalınlık değerlerinin ise tedavi sonrası 6. ayda istatistiksel açıdan anlamlı olarak artış gösterdiğini saptadık. Replasman tedavisi ile superior kadranlarda ve nazal kadranda anlamlı artış gözlemledik, B12 replasman tedavisinin daha çok bu kadranlara etkili olduğunu düşünmekteyiz. Literatüre bakacak olursak yapılan çalışmalarda sağlıklı ve B12 eksikliği saptanan kişiler karşılaştırılmış olup sonuçlar karşılaştırıldığında RNFL nazal kadran değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Şahin ve ark. (2017), akromegali hastalarında RNFL kalınlıklarını incelemiş ve hesaplanan genel ortalama RNFL kalınlığı, akromegali hastalarında kontrol deneklerine göre önemli ölçüde daha düşük saptanmış, RNFL kalınlığı temporal üst ve temporal alt kadranlarda anlamlı olarak daha düşük gözlenmiş. Nazal kadranda RNFL kalınlığı ise akromegalik

ve kontrol denekleri arasında benzer bulunmuş. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda RNFL kalınlıkları incelenmiş ve diyabet süresinin ortalama RNFL kalınlığını etkilemediği gösterilmiştir (El-Fayoumi ve ark., 2016; Pekel ve ark., 2018).

Yapılan bir çalışmada B12 vitamin eksikliği saptanan kişiler ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve ganglion hücre tabakaları incelenmiş. İki grubun ganglion hücre tabakası kalınlık ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Doğan ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda ise B12 vitamin eksikliği saptanan kişilerin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay ganglion hücre tabakası kalınlık ortalamaları incelendi ve tedavi öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel açıdan anlamlı derecede birbirinden farklı olmadığı bulundu. Acır ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda ganglion hücre tabakası ölçümleri optik koherens tomografi ile değerlendirilmiş ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış, ganglion hücre tabakası kalınlıkları gruplar arasında karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Diyabetes mellitus hastalarında hastalığın erken evrelerinde ganglion hücre kaybının başladığı saptanmıştır (Srinivasan ve ark., 2016). Thangamathesvaran ve ark. (2019) gangliyon hücre tabakasındaki azalmanın diyabetik retinopatinin öncül bulgusu olduğunu düşünmüşlerdir. Rodrigues ve ark. (2015) retinopatisi olmayan diyabet hastalarında RNFL ve ganglion hücre tabakasında sağlıklı bireylere göre belirgin incelmeye olduğunu gözlemlemişlerdir. Yoon ve ark. (2018), Retinitis pigmentosa hastaları ile sağlıklı kontrolleri içeren çalışmada Ganglion hücre-iç pleksiform tabakaları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha kalın saptanmıştır. Çalışmamıza iç pleksiform tabaka kalınlıkları dahil edilmemiştir. Şahin ve ark. (2018), nonarteritik iskemik optik nöropati hastalarında ganglion hücre tabakası ve peripapiller sinir lifi tabakası kalınlıklarını değerlendirmiş ve bu tabakaların hasta grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha ince olduğunu gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda B12 vitamin eksikliği saptanan kişilerin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay makuler bölge, dış nükleer ve iç nükleer tabakaların kalınlık ortalamalarını da inceledik ancak tedavi öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel açıdan anlamlı derecede birbirinden farklı olmadıkları bulundu. B12 vitamini replasman tedavisinin retina tabakaları üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı kanısındayız.

Literatür taramamıza göre bu çalışma B12 vitamin eksikliği saptanan kişilerde tedavi öncesi ve sonrası dönemde bu tabakaları karşılaştıran ilk çalışmadır. Huang ve ark. (2020), Parkinson hastalarında retina tabakalarını inceleyerek Parkinson hastaları ile sağlıklı kontroller arasında dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış nükleer tabaka kalınlığında önemli bir fark olmadığını saptamışlardır.

Çalışmamızda B12 vitamin eksikliği saptanan kişilerin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay KVI ortalamaları değerlendirildi. Tedavi öncesi dönemde ölçülen KVI ortalamalarının 1. ay, 3. ay ve 6. ayda istatistiksel açıdan anlamlı derecede arttığı bulundu. Bu artışlar istatistik açıdan değerlendirildiğinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin istatistik açıdan anlamlı derecede artış gösterdiği görüldü. Bu artışı replasman tedavisine bağlı oluşan otonom sinir sistemi rejenerasyonuna bağlamaktayız. Literatür taramamıza göre bu çalışma B12 vitamin eksikliği saptanan kişilerde tedavi öncesi ve sonrası dönemde KVI inceleyen ilk çalışmadır. Singh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı gözlerde koroidal bölgeden ölçümler alınarak KVI değerlendirilmiş. KVI'nin subfoveal koroid kalınlığı ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Singh ve ark., 2021). Koh ve ark.'nın çalışmasında yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalar ile sağlıklı kontrollerde KVI karşılaştırılmış ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu bulunan gözlerin KVI değeri kontrollere kıyasla daha düşük saptanmış (Koh ve ark., 2017). Tan ve ark. (2016), diyabetes mellitus hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırmış, diyabet hastalarında KVI değerinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu saptamışlardır. Esmaelpour ve ark. (2010), diyabetli hastalarda diyabetik retinopati olsun veya olmasın, normal kontrollere kıyasla koroid bölgesinde incelmeye olduğunu göstermiştir. Bu konudaki temel araştırmalardan biri olan ve 246 olgunun dahil edildiği Pekin Göz Çalışması'nda diyabetli hastalarda koroid kalınlığının arttığı gözlenmiş ve diyabetik retinopati varlığı veya derecesinin koroid kalınlığındaki değişiklik ile ilişkili olmadığı vurgulanmış (Xu ve ark., 2013). Vujosevic ve ark. (2012) ise diyabetli hastalar ve sağlıklı kontroller arasında koroid kalınlığı açısından fark olmadığını saptamışlardır. Regatieri ve ark. (2012), da sağlıklı kontrol grubu ile non-proliferatif evre diyabetik retinopati hastalarının koroid kalınlıklarının benzer olduğunu gözlemlemişlerdir. Şimşek ve ark. (2020), psödoeksfolyasyon sendromu olguları ile sağlıklı kontrolleri KVI açısından

karşılaştırmış ve etkilenen gözlerin maküler KVI değerlerinin kontrol gözlerine göre daha düşük olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızda hasta sayısının nispeten az oluşu ve hastaların takip süresini kısıtlılık olarak değerlendirmekteyiz. Gelecek çalışmaların daha geniş serili ve daha uzun takipli yapılması B12 vitamin eksikliğinde verilecek replasman tedavisinin retina tabakaları üzerine etkisini incelemek adına yararlı olacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamızda RNFL nazal, superonazal ve superotemporal kadran kalınlık değerinin tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrası 6. ayda anlamlı artış gösterdiği bulundu. Replasman tedavisi ile superior kadranlarda ve nazal kadranda anlamlı artış gözlemledik. B12 vitamini replasman tedavisinin bu kadranlar üzerine daha etkili olduğunu düşünmekteyiz. Tedavi öncesi dönemde ölçülen KVI, tedavi sonrası 1. ve 6. ayda anlamlı artış gösterdi. Bu artışın tedaviye bağlı oluşan otonom sinir sistemindeki rejenerasyonla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. B12 vitamini replasman tedavisinin etkilerini tam olarak belirleyebilmek için daha fazla hasta sayılı, uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

Acır NÖ, Dadacı Z, Çetiner F, Yıldız M, Alptekin H, Borazan M. Evaluation of the peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer measurements in patients with iron deficiency anemia with optical coherence tomography. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016;35(2):131-6.

Adkins Y, Lönnnerdal B. Potential host-defense role of a human milk vitamin B-12-binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breastfed infants, as assessed with porcine haptocorrin in vitro. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1234-40.

Agrawal, R., Chhablani, J., Tan, K.-A., Shah, S., Sarvaiya, C. and Banker, A. (2016) —Choroidal Vascularity Index in Central Serous Chorioretinopathy, *Retina*, 36(9), pp. 1646–1651. doi: 10.1097/IAE.0000000000001040.

Akdal G , Yener GG , Ada E , Halmagyi GM . Eye movement disorders in vitamin B12 deficiency: two new cases and a review of the literature. *Eur J Neurol* 2007 ; 14 :1170 – 1172 .

Amemiya T . The eye and nutrition .*Jpn J Ophthalmol* 2000 ; 44 : 320 .

American Academy of Ophthalmology. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis. *Ophthalmology* 1999; 106:1414-1424.

Apaydın C. Anatomi Bölüm 1, Temel Göz Hastalıkları, 1.Baskı, Aydın P, Akova YA, eds, Ankara, Güneş Kitabevi, 2001: 3-25.

Choplin NT. Retinal Nerve Fiber Layer Analysis. In Yanoff M (eds). *Oftalmoloji*. Barcelona, Spain: Mosby International Ltd, 2004:248-9.

Coşkun T. B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:419-433.

Çömez A, Karaküçük Y, Beyoğlu A, Kırık S, Belen FB. The Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer in Children with Vitamin B12 Deficiency. *Ret-Vit* 2020; 29; 215-220

Dogan U, Turkoglu ŞA, Ulas F, Soydan A, Kaymaz A, Eroglu T, Agca S. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thicknesses with optical coherence tomography in patients with vitamin B12 deficiency. *Exp Biomed Res* 2018;1(3):103-109

Dündar S. Megaloblastik anemiler, İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S Editörler. İç Hastalıkları. Bölüm 10. Hematolojik hastalıklar, 2. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi 2003; 1795-1799.

El-Fayoumi, D., Badr Eldine, N. M., Esmael, A. F., Ghalwash, D. and Soliman, H. M. (2016) —Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thicknesses Are Reduced in Children With Type 1 Diabetes With No Evidence of Vascular Retinopathy., *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(13), pp. 5355–5360. doi: 10.1167/iovs.16-19988.

Entezari, M., Karimi, S., Ramezani, A., Nikkiah, H., Fekri, Y. and Kheiri, B. (2018) —Choroidal Thickness in Healthy Subjects., *Journal of ophthalmic & vision research*, 13(1), pp. 39–43. doi: 10.4103/jovr.jovr_148_16.

Esmaeelpour, M., Povazay, B., Hermann, B., Hofer, B., Kajic, V., Kapoor, K., et al. (2010) —Three-dimensional 1060-nm OCT: choroidal thickness maps in normal subjects and improved posterior segment visualization in cataract patients., *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(10), pp. 5260–5266. doi: 10.1167/iovs.10-5196.

Gözükara E. *Biyokimya*. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:706-9.

Gupta, C., Tan, R., Mishra, C., Khandelwal, N., Raman, R., Kim, et al. (2018a) —Choroidal structural analysis in eyes with diabetic retinopathy and diabetic macular edema-A novel OCT based imaging biomarker., *PloS one*, 13(12), p. e0207435. doi: 10.1371/journal.pone.0207435.

Huang L, Zhang D, Ji J, Wang Y, Zhang R. Central retina changes in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020 Nov 10. doi: 10.1007/s00415-020-10304-9.

Kapadia CR. Vitamin B12 in Health and Disease: Part I-Inherited Disorders of Function, Absorption and Transport. *Gastroenterologist* 1995;3:329-344

Koh LHL, Agrawal R, Khandelwal N, Sai Charan L, Chhablani J. Choroidal vascular changes in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2017 Nov;95(7):e597-e601. doi: 10.1111/aos.13399. Epub 2017 Apr 9.

Koç A. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliği. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2011;5:11-19

Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B 12 deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician.* 2017;96:384–389.

Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Baltimore:Williams&Wilkins, 1999:228-66.

Lu Y , Li Z , Zhang X , Ming B , Jia J , Wang R et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* 2010 ; 480 : 69 – 72

Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 Eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004;8:199-204.

Miller A , Korem M , Almog R , Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005; 233 : 93 – 97.

Moschos MM , Tagaris G , Markopoulos I, Margetis I , Tsapakis S , Kanakis M et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol* 2011 ; 21 : 24 – 29 .

Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan HA. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz* 2008; (38):168-175.

Narendran, S., Manayath, G. and Venkatapathy, N. (2018) —Comparison of choroidal thickness using swept-source and spectral-domain optical coherence tomography in

normal Indian eyes.,|| Oman journal of ophthalmology, 11(1), pp. 38–41. doi: 10.4103/ojo.OJO_27_2017.

Ocakçı S. Birinci basamakta demir ve B12 eksikliği anemilerine yaklaşım. Smyrna Tıp Derg 2012;eksayı1:51-3.

OH RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. Am Fam Physician 2003;67:979-86.

Ozkasap S, Turkyilmaz K, Dereci S, Oner V, Calapoglu T, Cure MC, et al. Assessment of peripapillary retinal nervefiber layer thickness in children withvitamin B12 deficiency. Childs Nerv Syst. 2013;29(12):2281-86.

Pekel, E., Altıncık, S. A. and Pekel, G. (2018) —Evaluation of optic disc, retinal nerve fiber and macular ganglion cell layers in pediatric diabetes.,|| International ophthalmology, 38(5), pp. 1955–1961. doi: 10.1007/s10792-017-0683-3.

Pierce SA, Chung AH, Black KK. Evaluation of vitamin B12 monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy. Ann Pharmacother. 2012;46(11):1470-6.

Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG. Optical Coherence Tomography of OcularDiseases. Boston, Slack 1996; 36:289-356.

Regatieri, C. V, Branchini, L., Carmody, J., Fujimoto, J. G. and Duker, J. S. (2012) —Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography.,|| Retina (Philadelphia, Pa.), 32(3), pp. 563–568. doi: 10.1097/IAE.0b013e31822f5678.

Rodrigues, E. B., Urias, M. G., Penha, F. M., Badaró, E., Novais, E., Meirelles, et al. (2015) —Diabetes induces changes in neuroretina before retinal vessels: a spectral-domain optical coherence tomography study.,|| International journal of retina and vitreous, 1, p. 4. doi: 10.1186/s40942-015-0001-z.

Simsek M, Inam O, Sen E, Elgin U. Peripapillary and macular choroidal vascularity index in patients with clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Eye* (Lond). 2020 Sep 1. doi: 10.1038/s41433-020-01171-9.

Singh SR, Rasheed MA, Parveen N, Goud A, Ankireddy S, Sahoo NK et al. En-face choroidal vascularity map of the macula in healthy eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Jan;31(1):218-225. doi: 10.1177/1120672119883593. Epub 2019 Nov 24. PMID: 31760783

Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001:33-47.

Spaide, R. F., Koizumi, H. and Pozzoni, M. C. (2008) —Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Journal of ophthalmology*, 146(4), pp. 496–500. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032.

Srinivasan, S., Pritchard, N., Sampson, G. P., Edwards, K., Vagenas, D., Russell, A. W., et al. (2016) —Focal loss volume of ganglion cell complex in diabetic neuropathy. *Clinical and Experimental Optometry*, 99(6), pp. 526–534. doi: 10.1111/cxo.12379.

Şahin M, Şahin A, Kılınc F, Yüksel H, Özkurt ZG, Türkcü FM ve ark. Retina ganglion cell/inner plexiform layer and peripapillary nerve fiber layer thickness in patients with acromegaly. *Int Ophthalmol*. 2017 Jun;37(3):591-598. doi: 10.1007/s10792-016-0310-8. Epub 2016 Aug 4.

Şahin M, Şahin A, Türkcü FM, Aslanhan H, Yüksel H. Peripapillary retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell complex thickness in patients with chronic phase of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Rom J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun;62(2):138-143.

Tan, K. A., Laude, A., Yip, V., Loo, E., Wong, E. P. and Agrawal, R. (2016) —Choroidal vascularity index – a novel optical coherence tomography parameter for disease monitoring in diabetes mellitus? *Acta Ophthalmologica*, 94(7), pp. e612–e616. doi: 10.1111/aos.13044.

Thangamathesvaran, L., Kommana, S., Duong, K., Szirth, B. and Khouri, A. (2019) —Ganglion cell complex loss in patients with type 1 diabetes: A 36-month retrospective study, *Oman Journal of Ophthalmology*, 12(1), p. 31. doi: 10.4103/ojo.OJO_224_2017.

Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2010 May 21; 16(19): 2323–30.

Turkyilmaz K, Oner V, Turkyilmaz AK, Kirbas A, Kirbas S, Sekeryapan B. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with vitamin B12 deficiency using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2013;38(6):680-84.

Vujosevic, S., Martini, F., Cavarzeran, F., Pilotto, E. and Midena, E. (2012) —Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients., *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 32(9), pp. 1781–1790. doi: 10.1097/IAE.0b013e31825db73d.

Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: A Critical Vitamin In The Elderly. *Prev Med* 2004;39:1256-1266.

Wong, I. Y., Koizumi, H. and Lai, W. W. (2011) —Enhanced depth imaging optical coherence tomography., *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*, 42 Suppl, pp. 75–84. doi: 10.3928/15428877- 20110627-07.

Wu, L. and Alpizar-Alvarez, N. (2013) —Choroidal imaging by spectral domain optical coherence tomography, *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 3(1), pp. 3–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2013.01.003>.

Xu, J., Xu, L., Du, K. F., Shao, L., Chen, C. X., Zhou, J. Q., et al. (2013) —Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy., *Ophthalmology*, 120(10), pp. 2023–2028. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.009.

Yanoff M, Dukker JS. *Ophthalmology*, Sekond edition. Mosby, St Louis, USA, 2004:773.

Yoon CK, Yu HG. Ganglion cell-inner plexiform layer and retinal nerve fibre layer changes within the macula in retinitis pigmentosa: a spectral domain optical

coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.* 2018 Mar;96(2):e180-e188. doi:
10.1111/aos.13577. Epub 2017 Nov 2



EK 2. Tez Orijinallik Raporu

B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNDE REPLASMAN TEDAVİSİNİN RETİNA TABAKALARI ÜZERİNE ETKİSİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 15	% 14	% 6	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	www.tftr.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
5	tader.org İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
7	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
8	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1

acikerisim.deu.edu.tr

9	İnternet Kaynağı	<% 1
10	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	earsiv.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	BARDAK, Handan, GÜNAY, Murat, DALDAL, Hatice and BARDAK, Yavuz. "Retinal ven tıkanıklığında kombine ", Süleyman Demirel Üniversitesi, 2016. Yayın	<% 1
13	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
14	www.erdıs.org İnternet Kaynağı	<% 1
15	egetipdergisi.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
19	chinahepin.cn İnternet Kaynağı	<% 1

20	worldwidescience.org İnternet Kaynağı	<% 1
21	www.mskongresi.org İnternet Kaynağı	<% 1
22	openaccess.maltepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
23	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
24	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
25	jmds.mums.ac.ir İnternet Kaynağı	<% 1
26	openaccess.hku.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	www.readbag.com İnternet Kaynağı	<% 1
28	Kim, Jee Hyun, Tae Yoon Lee, Jong Wook Lee, and Kyoo Won Lee. "Comparison of the Thickness of the Lamina Cribrosa and Vascular Factors in Early Normal-tension Glaucoma with Low and High Intraocular Pressures", Korean Journal of Ophthalmology, 2014. Yayın	<% 1

29	BİN BAY, Murat, AKMAN, Tolga, KEZER, Cem, KABA, Mehmet, BERBEROĞLU, Yalçın and MÜSLÜMANOĞLU, Ahmet Yaser. "Lokal ileri evre prostat kanserinde laparoskopik radikal prostatektomi: İlk sonuçlarımız", Türk Üroloji Derneği, 2011. Yayın	<% 1
30	Hazal Tancer-Elci, Yasemin Isik-Balci, Melek Bor-Kucukatay, Emine Kilic-Toprak, Ozgen Kilic-Erkek, Hande Senol, Hülya Aybek. "Investigation of hemorheological parameters at the diagnosis and the follow-up of nutritional vitamin B12 deficient children", Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2015 Yayın	<% 1
31	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
32	patents.google.com İnternet Kaynağı	<% 1
33	tbgder.org İnternet Kaynağı	<% 1
34	"Research Incentive Award Nomination Poster Presentations", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2016 Yayın	<% 1

35	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
36	qa-eprints.qut.edu.au İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
38	Ayşe Sevgi KARADAĞ, Burak BİLGİN, Refika BÜBERCİ, Zeynep BIYIK. "Ocular Findings Before and After Hemodialysis in Patients with Chronic Renal Failure", Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology, 2017 Yayın	<% 1
39	Kemal TEKİN, Merve İNANÇ, Hasan KIZILTOPRAK, Mehmet Ali ŞEKEROĞLU. "Evaluation of Retinal Layers in Hyperopic Anisometropic Amblyopia by Optical Coherence Tomography Segmentation Analysis", Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology, 2020 Yayın	<% 1
40	dspace.marmara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
41	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
42	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1

43	oatext.com İnternet Kaynağı	<% 1
44	www.coursehero.com İnternet Kaynağı	<% 1
45	www.iet-c.net İnternet Kaynağı	<% 1
46	www.jove.com İnternet Kaynağı	<% 1
47	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	<% 1
48	Ahmet ÖZKAĞNICI, Mine TOKGÖZ. "Assessment of Macula and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness with Optical Coherence Tomography in Myopia", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2012 Yayın	<% 1

Alıntılarını çıkart üzerinde Eşleşmeleri çıkar < 7 words
Bibliyografyayı çıkart üzerinde