



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**GLİSEMİK KONTROLÜ KÖTÜ, 10 YIL VE ÜZERİ TİP 2
DİYABETİ OLMASINA RAĞMEN DİYABETİK RETİNOPATİ
GELİŞMEMİŞ OLGULARDA SERUM İNFLAMASYON
PARAMETRELERİ VE RETİNAL GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ecrin akır

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**GLİSEMİK KONTROLÜ KÖTÜ, 10 YIL VE ÜZERİ TIP 2
DİYABETİ OLMASINA RAğMEN DİYABETİK RETİNOPATİ
GELİŞMEMİŞ OLGULARDA SERUM İNFLAMASYON
PARAMETRELERİ VE RETİNAL GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ecrin akır

Tez DanıŐmanı:

Doç. Dr. Semra Tiryaki Demir

Tez Danışman Yardımcısı:

Op. Dr. Mehmet Egemen Karataş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024

TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları ihtisas merkezimin seçiminde önemli yeri olan, kısa bir süre çalışma fırsatı bulduğum klinik ve cerrahi tecrübelerini bizden esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Dilek Güven'e, sonrasında kliniğin eğitim sorumluluğu meşalesini eline alarak her koşulda asistan eğitimini önemseyen ve bu uğurda gerekirse kendi kıymetli vaktinden bize cömertçe ayıran, tez danışmanım olarak akademik üslubu, nezaketiyle ve sabırla bana nakşeden çok değerli hocam Doç. Dr. Semra Tiryaki Demir'e ve kıymetli klinik şefimiz Op. Dr. Deniz Özalp'e;

Asistanlık sürecimde benim için bazen bir ağabey, bazen de bir hoca gibi olan ve akademik yolumun başında elimden tutan tez danışman yardımcım sayın Op. Dr. Mehmet Egemen Karataş'a, mesleki bilgi ve becerilerini aktarırken birlikte çalışmaktan onur duyduğum kliniğimizin doktorlarından Doç. Dr. Ayşe Burcu Dirim'e, Doç. Dr. İbrahim Çağrı Türker'e, Doç. Dr. Mehmet Demir'e, Doç. Dr. Eyüp Düzgün'e, Doç. Dr. Turgay Uçak'a, Doç. Dr. Işıl Kutlutürk Karagöz'e, Doç. Dr. Ayşe Yağmur Kanra'ya, Doç. Dr. Elif Ceren Yeşilkaya'ya, Doç. Dr. Ceylan Uslu Doğan'a, Op. Dr. Delil Özcan'a, Op. Dr. Sanıye Üke Uzun'a, Op. Dr. Hatice Bilge Erşan'a, Op. Dr. Sibel Öztürk'e, Op. Dr. Mehmet Can Özen'e, Op. Dr. Zeynep Güllülü'ye, Op. Dr. Mediha Tok Çevik'e ve diğer uzmanlarıma, asistanlığımdan beri yanımda desteğini hep hissettiğim Op. Dr. Sümeyra Keleş Yeşiltaş'a;

Omuz omuza çalışmanın en büyük şansım olduğuna inandığım Op. Dr. Emine Betül Akbaş Özyürek'e, Op. Dr. Oğuz Kaan Kutucu'ya, Op. Dr. Tuğçe Dursun Yılmazşamlı'ya, bugün onlarla çalışmaktan keyif aldığım ve yarın da onlarla birlikte çalışmanın heyecanını taşıdığım kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Yoğun tempoya rağmen saygıyla ve özveriyle birlikte çalıştığım kliniğimizin hemşire, sekreter ve personeline;

Yeniden dünyaya gelsem yine onların evladı olmak isteyeceğim canım aileme, ihtisasım döneminde hayatıma katılan benden desteklerini esirgemeyen ikinci aileme ve her koşulda yanımda olan hem hayat hem de hekim arkadaşım Dr. Yasin Çakır'a sonsuz teşekkürlerimi iletirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus Patogenezi	3
2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflaması	6
2.1.3. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	8
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	14
3.1.HASTA SEÇİMİ	14
3.2.DEMOGRAFİK VERİLER VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	15
3.3.OFTALMOLOJİK MUAYENE VE ÖLÇÜMLER	16
3.4. YARDIMCI NÖROVASKÜLER GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ	17
3.4.1. Optik Koherens Tomografi (OKT)	17
3.4.2. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA).....	20
3.4.3. İstatistiksel Yöntem.....	23
4.BULGULAR	24

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER VE İKİ GRUP ARASINDAKİ KARŞILAŞTIRMASI.....	24
4.2.OFTALMOLOJİK VERİLERİN VE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN İKİ GRUP ARASINDAKİ KARŞILAŞTIRMASI.....	25
4.3.OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİNİN GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRILMASI.....	27
4.4.OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ VERİLERİNİN İKİ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	29
4.5. KORELASYON ANALİZLERİ	33
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇLAR	48
7.KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

ADD: Amerika Diyabet Derneği

AU: Aksiyel uzunluk

CRP: C reaktif protein

DKP: Derin kapiller pleksus

DM: Diyabetes mellitus

DR: Diyabetik retinopati

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

e-GFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

EHY: Endotel hücre yoğunluğu

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit sentaz

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

ETDRS: Diyabetik retinopatinin erken tedavisi çalışması

FA: Floresin anjiografi

FFA: Fundus floresein anjiografi

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

GİB: Göz içi basıncı

GK: Görme keskinliği

GHK: Ganglion hücre kompleksi

GH-IPT: Ganglion hücre-iç pleksiform tabaka

GLP-1: Glukagon benzeri peptit-1

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)

HIF-1: Hipoksiyle indüklenebilir faktör

HT: Hipertansiyon

ICDR: Uluslararası Diyabetik Retinopati Sınıflandırması

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin -6

LDL: Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu Lipoprotein)

MLO: Monosit lenfosit oranı

NLO: Nötrofil lenfosit oranı

NO: Nitrik Oksit

OKT: Optik koherens tomografi

OKTA: Optik koherens tomografi anjiografi

PDW: Trombosit dağılım genişliği

PLO: Platelet lenfosit oranı

ROR: Reaktif oksijen radikalleri

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

SE: Sferik eşdeğer

TG: Trigliserit

TK: Total kolesterol

TNF- α : Tümör nekroz faktör- α

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktör

VKİ: Vücut kitle indeksi

YKP: Yüzeyel kapiller pleksus

cm: santimetre

kg: kilogram

mg: miligram

mg/dl: miligram/desilitre

ng/ml: nanogram/milimetre

%: yüzde



ŞEKİLLER

Şekil 1: Pankreas beta hücresinde glukoz metabolizması ve insülin sekresyonu[1] ...	4
Şekil 2: Diyabetes Mellitus Kriterleri[27]	6
Şekil 3: ETDRS' ye göre Diyabetik Retinopati sınıflaması.....	11
Şekil 4: ETDRS diyagramı	18
Şekil 5: Çalışmamızdaki bir olgunun RSLT kalınlık haritası.....	18
Şekil 6: Çalışmamızdaki bir olgunun GHK kalınlık haritası.....	19
Şekil 7: Çalışmamızdaki bir olgunun koroid kalınlıklarının manuel ölçümü.....	20
Şekil 8:Çalışmadaki bir olgunun Makula 6x6 mm OKTA ile değerlendirilmesi.....	21
Şekil 9: Çalışmadaki bir olgunun koryokapillaris akım alanı(1500µm)	22
Şekil 10: Çalışmadaki bir olgunun FAZ alanı ölçümü	22
Şekil 11: YKP'deki anlamlı farkın sütun grafiği şeklinde gösterimi	30
Şekil 12: Perifoveal kadranlarda iki grubun anlamlı farkının sütun grafiğiyle gösterimi.....	31

TABLULAR

Tablo 1: İki grubun demografik verileri ve Diyabetes Mellitus açısından bilgileri..	24
Tablo 2: Laboratuvar verilerinin iki grup arasında karşılaştırılması.....	25
Tablo 3: İki grubun oftalmolojik muayene ölçümlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 4: Retinal kalınlıkların gruplar arası karşılaştırılması.....	27
Tablo 5: Ganglion hücre kompleksi komponentlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 6: Optik disk analizinin iki grup arasında karşılaştırılması	28
Tablo 7: Olguların koroid kalınlıklarının karşılaştırılması	29
Tablo 8: Makula 6x6'da yüzeysel kapiller pleksus karşılaştırılması	30
Tablo 9: Makula 6x6'da derin kapiller pleksus karşılaştırılması.....	31
Tablo 10: FAZ alanı, dış retina akım alanı ve koryokapiller akım alanlarının iki grupta karşılaştırılması	32
Tablo 11: Optik disk damar yoğunluklarının iki grup arasında karşılaştırılması.....	32
Tablo 12: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile retinal kalınlıklarının korelasyon analizi.....	33
Tablo 13: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile ganglion hücre kompleksi komponentlerinin korelasyon analizi	34
Tablo 14: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile optik disk parametrelerinin korelasyon analizi	35
Tablo 15: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile koroid kalınlıklarının korelasyon analizi	36
Tablo 16: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile OKTA 6x6 görüntülemesindeki damar yoğunluklarının korelasyon analizi	37
Tablo 17: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile OKTA 6x6 görüntülemesindeki FAZ alanı, akım alanları ve koroid kalınlıklarının korelasyon analizi	38
Tablo 18: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF-a, VEGF düzeyinin radial peripapiller kapiller pleksusu damar yoğunluklarıyla korelasyonu	39

ÖZET

Amaç: Glisemik kontrolü kötü, 10 yıl ve üzeri Tip 2 Diyabetes Mellitusu (DM) olmasına rağmen diyabetik retinopati gelişmemiş olgularda serum enflamasyon parametreleri ve retinal görüntüleme bulgularını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif, kesitsel, gözlemsel ve kontrollü olarak tasarlanmış olup; hastanemizin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği tarafından yönlendirilen glisemik kontrolü kötü (Hemoglobin A1c (HbA1c) ≥ 9), 10 yıl ve üzerinde Tip 2 DM'li olan hastalar değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar tetkik sonuçları, serum enflamasyon parametreleri [nötrofil/lenfosit oranı (NLO), insülin benzeri büyüme faktör -1 (IGF-1), interlökin-1 (IL-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktör- α (TNF- α)] ve detaylı oftalmolojik muayeneleri kaydedildi. Optik koherens tomografi (OKT) görüntülemesi ile makula, ganglion hücre kompleksi (GHK), koroid, retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizleri; optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntülemesi ile makula ve peripapiller alanın vasküler yapıları kantitatif olarak değerlendirildi. Hastaların verileri yaş uyumlu sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı ve korelasyon analizleri incelendi.

Bulgular: Bu çalışmada 32 Tip 2 DM hastanın (18 kadın,14 erkek) 64 gözü ile 29 sağlıklı kontrolün (13 kadın, 16 erkek) 58 gözü değerlendirildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $57,2 \pm 10,8$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $54,4 \pm 8,5$ yıl idi ($p=0,273$). Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama NLO, IGF-1, IL-1, VEGF ve TNF- α değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0,05$). OKT görüntülemede hasta grubunda kontrollere göre; ortalama makula kalınlığı, inferior ve total ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GH-IPT) kalınlığı, temporal kadran RSLT kalınlığı anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0,05$), koroidal kalınlık ortalamaları daha düşük olmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). OKTA görüntülemede hasta grubunda kontrollere göre; ortalama yüzeyel, derin ve peripapiller kapiller pleksus damar yoğunluğu ile koryokapillaris akım değerleri anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0,05$). Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, TNF- α ile retinal damar yoğunlukları ve koroidal kalınlık arasında anlamlı korelasyon saptanmasına rağmen; IL-1 ve VEGF ile retinal nörovasküler yapılar arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Enflamasyon DR etyopatogenezinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Glisemik kontrolü kötü, 10 yıl ve üzeri Tip 2 DM olmasına rağmen DR gelişmemiş olgularda ile sağlıklı kontroller arasında serum enflamasyon parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu hasta grubunda, DR gelişmeme nedeni serum enflamasyon parametrelerinde artış olmamasından kaynaklanabilir. Fundoskopide DR henüz gelişmemiş bu olgulardaki nörovasküler değişiklikler, non invaziv olarak OKT ve OKTA görüntüleme ile kantitatif olarak tespit edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, serum enflamasyon parametreleri, optik koherens tomografi, optik koherens tomografi anjiyografi



ABSTRACT

Aim: Assessing serum inflammation parameters and retinal imaging findings in cases with poor glycemic control despite having Type 2 Diabetes Mellitus (DM) for 10 years or more without developing diabetic retinopathy.

Materials and Methods: This study was designed as prospective, cross-sectional, observational, and controlled; patients with poor glycemic control (Hemoglobin A1c (HbA1c) ≥ 9), who have been diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus (DM) for 10 years or more, were evaluated under the direction of the Endocrinology and Metabolism Diseases Clinic of our hospital. The demographic data, laboratory test results, serum inflammation parameters [neutrophil/lymphocyte ratio (NLO), insulin-like growth factor -1 (IGF-1), interleukin-1 (IL-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], and detailed ophthalmological examinations of the patients were recorded. Optical coherence tomography (OCT) imaging analyses of the macula, ganglion cell complex (GCC), choroid, and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness; quantitative evaluation of vascular structures in the macula and peripapillary area by optical coherence tomography angiography (OCTA) imaging were performed. The data of the patients were compared with age-matched healthy controls, and correlation analyses were examined.

Results: In this study, the eyes of 32 Type 2 DM patients (18 female, 14 male) and 29 healthy controls (13 female, 16 male) were evaluated. The mean age of the patient group was 57.2 ± 10.8 years, and the mean age of the control group was 54.4 ± 8.5 years ($p=0.273$). There was no significant difference between the patient and control groups in terms of mean NLO, IGF-1, IL-1, VEGF, and TNF- α values ($p < 0.05$). In OCT imaging, compared to controls, the mean macular thickness, inferior and total ganglion cell-inner plexiform layer (GC-IPL) thicknesses in the GCC, and temporal quadrant thicknesses of the RNFL were significantly lower in the patient group ($p < 0.05$), although there was no significant difference in mean choroidal thickness ($p > 0.05$). In OCTA imaging, the superficial, deep, and peripapillary capillary plexus vessel densities, and choriocapillaris flow densities were significantly lower in the patient group compared to controls ($p < 0.05$). Although significant correlations were found between diabetes duration, HbA1c, IGF-1, NLO, TNF- α , and retinal vessel densities

and choroidal thickness, no significant correlations were found between IL-1 and VEGF and retinal neurovascular structures..

Conclusion: Inflammation holds a significant place in the etiopathogenesis of diabetic retinopathy (DR). Despite having poor glycemic control and Type 2 DM for 10 years or more, no significant difference was found in serum inflammation parameters between cases without DR development and healthy controls. The lack of increase in serum inflammation parameters in this patient group may be the reason for the absence of DR development. Neurovascular changes in these cases without developed DR can be quantitatively detected non-invasively through OCT and OCTA imaging, even though DR has not yet manifested on fundoscopy.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, serum inflammation parameters, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus(DM), multifaktöryel etiyojolojiye (beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam, genetik, otoimmünite vb) sahip multisistemik bir hastalıktır. Gün geçtikçe prevalansı artmakta ve bir halk sağlık sorunu haline gelmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre 2045 yılında 783,2 milyon (%12.2) DM tanısı alacak hasta olacağı ve Türkiye'nin de dünyada sıralamasında 10'a yükseleceği öngörülmektedir. [2]

DM tanısı Amerikan Diyabet Derneği (ADD) kriterlerince konulabilir. Kendi içerisinde alt grupları mevcuttur. Tüm alt tipler ele alındığında DM, mikrovasküler ve makrovasküler düzeyde komplikasyonlara sebep olabilecek metabolik bir hastalıktır. Komplikasyonların önlenmesi aşamasında diyabetin kendi etyopatogenezindeki basamaklar önem arz etmektedir. Diyabetin etki profilinin başlangıcını oluşturan hiperglisemiyle mücadele ve hipoglisemiden de korunulması glisemik kontrol açısından önemlidir. Kısa ve uzun vadede komplikasyon sürecinin yönetimini kolaylaştıracaktır. Aksi halde kötü glisemik kontrolün sonucunda kronik hiperglisemiyle çeşitli enflamatuvar basamaklar aktive olup sitokinlerin salınımıyla sistemik istenmeyen etkilerin oluşumu başlamış olacaktır.

Diyabetik retinopati (DR), mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde göz hastalıkları açısından önemli bir yer tutar. DR'nin ilerleyen evrelerinde görme kaybı gelişebilir. Bu aşamada glisemik kontrol göstergelerinden HbA1c kadar kan lipit düzeyleri, ek sistemik hastalıklar, enflamatuvar parametrelerdeki değişiklikler de önem kazanır. Kan lipit düzeyleri ve hipertansiyon (HT) ile insülin direnci ilişkili bulunmuştur.[3] Diyabetin kendisinin de enflamasyona sebep olduğu bilindiğinden enflamatuvar parametre düzeylerinde değişiklikler belirgindir.

DR gelişiminde predispozan faktörler mevcuttur. Diyabet süresi bunların başında gelir. Yıllık insidans %2,2 ile %12,7 arasında değişmektedir. DM tanısı aldıktan sonraki ilk yıl DR gelişimi ihtimali düşükken ilk 7 yıl içerisinde DR görülmeye başladığı bildirilmiştir. [4, 5]Gebelik, diyabetik nefropati, sigara kullanımı da yine risk faktörleri arasındadır.

DM tanısı konulduktan sonra göz hastalıkları açısından takip ve tedavisi için ayrıntılı muayene edilmesi gereklidir. Dilate fundus muayenesine ek olarak nöral ve vasküler görüntülemeler diyabetik hastaların oftalmolojik seyrini takip etmede faydalıdır. Görüntüleme için optik koherens tomografi (OKT) kullanılabildiği gibi optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ve fundus floresein anjiyografi (FFA) de kullanılabilir.

OKT, fundus görüntülenmesine non invaziv olarak aracılık eder. Cihaz tarafından retinaya yönlendirilen ışınların yansıma sırasındaki gecikmeleri algılanarak retinanın tabakaları 2 boyutlu kesit haline getirilir. OKTA'da ise retinanın görüntülediği alana ait çoklu OKT kesitleri kullanılarak vasküler akıma göre tabakalandırılması sağlanır. Gelişen teknolojik şartlarla birlikte bu cihazların kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu sayede meydana gelmiş hastalığın durumu, takip edilecekse seyri, tedavi gerekiyorsa cevabı detaylıca izlenebilir. Hatta henüz oftalmolojik yansımaları klinik açıdan görülmeyen hastalıkların bile prognozu hakkında bilgi sahibi olunabilir. DM bu hastalıklardan biridir. Bu hastalığın doğasında olan nörovasküler dejenerasyon, bahsedilen cihazlarla önceden saptanabilir. Nörovasküler yapılar: nöronlardan (ganglion hücreleri, amakrin hücreler, bipolar hücreler ve yatay hücreler), glial hücrelerden (Müller hücreleri, astrositler ve mikroglia) ve vasküler hücrelerden (endotel hücreleri ve perisitler) oluşur ve her bir yapının etkilenişi farklı bir fonksiyon kaybına sebep olacaktır. [6] Erken tanıyla nörovasküler proteksiyon sağlanabilir.

Bizim çalışmamızın araştırdığı grup klinik olarak DR'si saptanmayan kötü glisemik kontrole sahip, 10 yılın üzerinde Tip 2 DM tanısı olan hastalardır. Amacımız bu hastaların kontrol grubuna göre retinal görüntülemelerini sağlamak ve serum enflamatuvar parametreleriyle aralarında korelasyon olup olmadığını incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

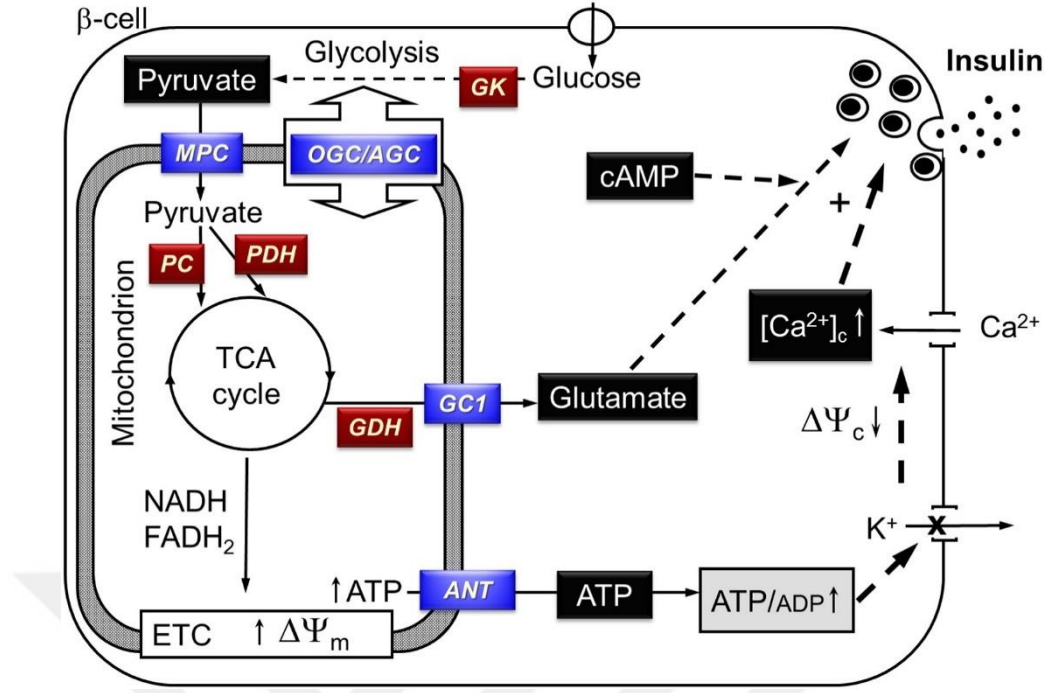
DM, ADD kaynaklarına göre insülin salgılanmasının azlığı ya da insülin direnciyle etkisinin yetersizliğine bağlı olarak gelişebilir. Ancak her ikisinin birlikteliğine bağlı olarak da gelişebilir. Bu mekanizmalara ikincil gelişen hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıktır.[7]

Küresel sağlık sorunu haline gelen bu hastalığın prevalansı gittikçe artmaktadır. Özellikle artan yaşam süresiyle birlikte 20-79 yaş arası diyabet hastası sayısının 2040 yılına kadar 642 milyona ulaşacağı ve bu hastaların çoğunluğunun düşük ve orta gelir düzeyine sahip olacağı öngörülmektedir.[8]

2.1.1. Diyabetes Mellitus Patogenezi

DM patogenezinde birçok süreç suçlanmaktadır. Bunların başında pankreas beta hücrelerinin yüksek glukoz konsantrasyonuna yeterli yanıt oluşturamaması gelmektedir. Pankreas beta hücreleri yüksek metabolik aktiviteye sahiptir ve yüksek glukoz seviyelerinde bu aktivite artmakta oksidatif metabolizmaya olan ihtiyaç da artmaktadır. [9]Yüksek oksidatif metabolizma ise mitokondrinin yeterli yanıtıyla karşılanabilir.

Pankreas beta hücresi perfüzyonuyla beraber hücrelere ulaşan glukoz, hücre zarı üzerindeki taşıyıcılar(GLUT-1, GLUT-2) aracılığıyla hücre içine alınır.[10]Hücre içine taşınan glukoz, heksokinaz veya glukokinaz aracılığıyla fosforile edilir. Fosforilasyon sonrasında oluşan Glukoz-6-fosfat sırasıyla Fruktoz-6-fosfat, Gliseraldehit-3-fosfat ve piruvata dönüşen bir dizi glikoliz reaksiyonuna uğrar ve mitokondriyal Krebs döngüsüne katılır.[11] Mitokondriyal reaksiyonlar sonucunda ATP oluşur ve bu ATP mitokondriden sitozole salınır. ATP'ye bağımlı K(Potasyum) kanallarının kapanmasına sebep olur. K kanallarının kapanması hücre depolarizasyonuna ve dolayısıyla voltaj kapılı Ca (Kalsiyum) kanallarının açılmasına sebep olur. Artan hücre içi Ca seviyesiyle insülin ekzositozu aktive olur. [12, 13]



Şekil 1: Pankreas beta hücresinde glukoz metabolizması ve insülin sekresyonu[1]

Glikolitik reaksiyonlar ve Krebs döngüsü yüksek kan şekeri seviyelerine yanıt olarak yeterli insülin sekresyonu için gereklidir. Buna ek olarak, periferik insülin direnci nedeniyle kan glukoz konsantrasyonundaki artış ve glikolitik akıştaki sürekli artışla, beta hücresinde ROR (Reaktif oksijen radikalleri) üretimi artabilir buna ikincil olarak patolojik sonuçlar oluşabilir. Hücre içi Ca seviyesindeki artışlar mitokondriyal ROR oluşumunu özellikle uyarır.[14]ROR düzeyinin artışıyla beraber protein ve nükleik asitlerin peroksidasyonu ile aktif olmayan proteinlerin birikimi ve hücrenin apoptozise sürüklenmesiyle seyreden süreç yaşanır. [15] ROR'un aşırı üretimi, insülin direnci ve hipergliseminin yanı sıra obezite, kronik enflamasyon ve dislipidemi gibi bozukluklarda da ortaya çıkabilir.[16]

İnsülin direncine sebep olan bir diğer neden de serbest yağ asitlerinin kandaki konsantrasyonunun artmasıdır. Bu etkinin mekanizmasında fikir birliğine varılamasa da yüksek yağ metabolizmasına ikincil olarak endoplazmik retikulumun aşırı aktivasyonu ile oluşan ROR'ların tetiklediği enflamasyon, savunulan hipotezlerden biridir. [17]

İnsülin direncinin gelişimiyle sistemik ve doku kaynaklı enflamasyon arasında bağ kuran çalışmalarda insülin direnci geliştirilen ve gelişmiş olan olgularda proenflamatuvar sitokinlerde (TNF- α ,interlökin-6) ve C-reaktif proteinde(CRP) yükselmeler saptanmıştır.[18]

TNF- α (Tümör nekroz faktör- α), monositler ve makrofajlarca yoğunlukta olarak salgılanan proenflamatuvar bir sitokin olup lipid metabolizması, pıhtılaşma ve endotel fonksiyonu üzerinde önemli ve geniş kapsamlı etkilere sahiptir. TNF reseptörünün aktivasyonu, enflamatuvar gen ekspresyonunun uyarılmasına neden olur. Obezite, enflamasyon ve insülin direnci ile TNF- α arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda da TNF ekspresyonunun arttığı görülmüştür.[19]

CRP, birçok enflamatuvar durumda artabilen akut faz reaktanıdır. CRP gen ekspresyonu ağırlıklı olarak karaciğerde olmasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalarda obez hastaların yağ dokularında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[20] CRP üretimini uyarıcı bir diğer gen polimorfizmi de IL-1 genine aittir.[21]

İnsanlarda proenflamatuvar aktiviteye sahip ve bazılarının da anti-enflamatuvar fonksiyonlara sahip olduğu sitokin ailesi olarak IL-1 süper ailesi tanımlanmıştır. Bu sitokinlerden IL-1 α , IL-1 β ve IL-36'nın üç izoformu proenflamatuvar etkiye sahipken diğerleri(IL-37,IL-38 IL-1Ra) antienflamatuvar etkiye sahiptir. [22] Proenflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β , beta hücre stabilitesi açısından önemlidir. Makrofajlar, IL-1 β ve IL-1 β 'nin oluşumunu dizginleyen IL-1Ra üretimini sağlar[23]. IL-1 β , metabolizmayı düzenleyici işlevleriyle birlikte insülin sekresyonunu beta hücre apoptozuna teşvik ederek azaltabilir, düzenleyebilir. β hücrelerindeki apoptoz sonrasında Tip 2 DM gelişim yolağı hızlanabilir.

Anjiyogenez sürecinde, endotel hücrelerine etki eden en güçlü mitojenlerden biri vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF) ve ekspresyonu Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1(HIF-1) ile sağlanır. Neovaskularizasyon sürecini başlatır. Fosfoinositol-3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/Akt) yolağını aktive eder. Tirozin kinaz aktivitesi ile VEGF reseptörü-2(VEGFR-2) uyarılır ve endotelial nitrik oksit sentazı (eNOS) aktive eder. Bu aktivasyon, vazodilatasyon etkisiyle anjiyogenezin başlamasına

aracılık eden nitrik oksit (NO) salınımını artırır. VEGFR1 reseptörünün uyarılmasıyla da vasküler filizlenme oluşur.[24, 25]

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflaması

Amerikan Diyabet Derneği'ne göre diyabet tanısı için **Şekil2**'deki kriterlerin sağlanması gerekir.

Açlık Kan Şekeri(AKŞ) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)
<i>Veya</i>
Oral Glukoz Tolerans Testi(OGTT) sırasında 2 saatlik Plazma Glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
<i>Veya</i>
HbA1C $\geq 6,5$ (48 mmol/mol).
<i>Veya</i>
Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol / L)

Şekil 2: Diyabetes Mellitus Kriterleri[27]

DM, kendi içerisinde 4 ana gruba ayrılır. [7] Birincisi Tip 1 DM'dir, genellikle daha erken dönemde tanı alır. İkincisi Tip 2 DM'dir. Toplumda en sık görülen diyabet formudur. Üçüncü ve dördüncüsü ise sırasıyla gestasyonel DM ve diyabetin diğer alt tipleridir.

2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, pankreastaki insülin salgılayan beta hücrelerinin T hücre aracılığıyla kendi kendini yok etmesi sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır. Beta hücre yıkımı, bazı bireylerde hızlı olabilir(bebek ve çocuk yaşta tanı).[7] Bazılarında ise bu yıkım yavaştır ve erişkin yaşta tanı alan Tip 1 DM'li olgular bu kısımdadır. Etiyolojisinde diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi hem çevresel hem genetik faktörler yer alır.[26] Diyabetik vakalar arasında yaklaşık% 10'luk yer kaplar. 2021'de vaka sayısının belirsiz olduğu olgularla birlikte Tip-1 DM tanısında sahip bireylerin 3,7 milyon olduğu tahmin ediliyor. 2040 yılında yaygın vakaların 13,5-17,4 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Tanı sayısının yüksek olacağı coğrafyalar ise daha çok düşük gelirli ve düşük-orta gelirli ülkeler olacağı öngörülmektedir.[27] Tedavi olarak genellikle insüline gereksinim duyarlar.

2.1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Daha önceden insüline bağımlı olmayan diyabet olarak adlandırılan Tip 2 DM, diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturur. Bu form, görece insülin eksikliğine sahip olan ve periferik insülin direnci olan bireyleri içerir. Tedavi olarak hayatları boyunca insülin tedavisine ihtiyaç duymayabilirler.[28]

Tip 2 DM, risk faktörleri açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Bunlar değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olmak üzere 2'ye ayrılır. Değiştirilemez risk faktörleri arasında genetik, etnik köken ve aile öyküsü gelmektedir. [29] Japonlar, Hispanikler ve Yerli Amerikalıların bu hastalık açısından yüksek risklere sahip olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur.[30] Genetik yatkınlığın Tip 2 DM gelişme riskinde önemli bir rol oynadığı ve son çalışmalarda Tip 2 DM' nin karmaşık poligenik doğasının olduğu bildirilmiştir. Bu genlerin insülin salgısını azaltıcı veya insülin etkisini azaltıcı etkileri mevcuttur.[31] Değiştirilebilir risk faktörleri arasında beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam, obezite, sigara kullanımı sıralanabilir.[29]

2.1.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelik, insülin direnci gelişimine sebep olan etmenlerden biridir. Gestasyonel DM(GDM) , gebelikte en sık gelişen komplikasyonlardandır.[32] GDM, gebelikte ilk kez keşfedilen glukoz intoleransı olarak tanımlanır.[33] Bu patolojik süreç hem gebe hem de bebek açısından riskli komplikasyonlara haberci olabilir. Bebek için makrozomi, yenidoğan hipoglisemisi, hiperbilirubinemiye neden olabilir. Gebe için ise sonrasında Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. [34, 35] Tanı için hekimin gerekli gördüğü dönemlerde basamaklı olarak test edilen laboratuvar sonuçlarına ihtiyaç vardır. Yine uzman hekimlerce oral antidiyabetik ajanlar ve parenteral insülin tedavisi ile süreç yönetilebilir.

2.1.2.4. Diğer alt tipler

Aslında geniş bir hastalık grubuna ev sahipliği yapan bu tip nadir olması sebebiyle tek bir başlıkta değerlendirilmiştir. Bu hastalıklar beta hücre fonksiyonunun genetik kusurları, insülin etkisindeki genetik kusurlar, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal kaynaklı, enfeksiyon kaynaklı, immün aracılı

diyabetin nadir formları, diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar olmak üzere alt başlıklara ayrılırlar.[7] Tedavisi diğer DM gruplarına benzer olarak yapılır.

2.1.3. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

DM, multisistemik etkileri olan progresif bir hastalıktır. Genel anlamda komplikasyonlar 2 başlıkta değerlendirilebilir. Birincisi mikrovasküler komplikasyonlardır (diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati), ikincisi ise makrovasküler komplikasyonlardır(miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı). Göz hekimleri tarafınca tanı, tedavi ve takibi yapılan DR, göz hastalıkları açısından morbiditeye sebep olma riski taşıyan önemli bir komplikasyondur.

2.1.3.1.Diyabetik Retinopati

DR, yetişkinlerde körlüğün önde gelen nedenidir, özellikle çalışma çağındaki bireyleri daha çok etkiler Diyabetik hastaların yaklaşık %30-40'ında gelişir.[36, 37]

DR gelişimi bir dizi etkileşimli basamaklarla oluşur. Retinal kan damarlarının hiperglisemiye en erken tepkileri, otergülasyon ile dilatasyon ve perfüzyon akışı değişiklikleridir.[38] Daha önce diyabetin patogeneğinde bahsedilen mekanizmalarla perisit kaybı gelişir. (bkz: Diyabetes Mellitus Patogenezi)Yüksek glukoz seviyesiyle tetiklenen perisitlerin apoptozu in vitro ve in vivo çalışmalarda kanıtlanmıştır.[39] Perisit kaybıyla beraber bazal membranda kalınlaşma ve endotel hücrelerinde apoptozis tespit edilir. Bu durum kan retina bariyerini bozup permeabiliteyi artırır.[40] Perisit ve endotel hücrelerinin kaybına ikincil olarak damarlarda oklüzyon ve dolayısıyla retinal iskemi gelişir. Hipoksiyle indüklenebilir faktör-1(HIF-1) seviyesi artar ve vasküler endotelial büyüme faktörünün(VEGF) up-regülasyonuna yol açar.[41]Ayrıca hiperglisemik stres altında, mikrogliaların aktivasyonu artar. Bu aktivasyon da TNF- α , IL-6 ve VEGF'nin salgılanmasını artırır.[42]

DR gelişimine aracılık eden diğer basamaklar da şunlardır:

1. Heksozamin yolağı
2. Polyol yolağı
3. Protein Kinaz C yolağı
4. Oksidatif stres
5. Glikasyon Son Ürünleri

Heksozamin yolağı: Normalde glukozun bir kısmı hücre içinde üridin difosfat–N asetilglukozamine (UDP-GlcNAc) aktive edilir, bu madde de protein ve lipitlerin glikosil zincirlerinin oluşumunda önemli metabolik bir bileşendir. Ancak kronik hiperglisemiyle bu denge bozulur, protein ve lipit metabolizması etkilenir.

Polyol yolağı: Hücre içi glikozun fazlası polyol yolağıyla sorbitole dönüştürülüp sonrasında fruktoza okside olan yavaş bir reaksiyona girer. Glukoz seviyesinin artmasıyla bu reaksiyonun ara ürünü olan sorbitol birikir ve osmolariteyi artırır. Sorbitol biriktiği hücrelerde gelişen fonksiyon kaybı DR gelişimine aracılık eder.

Protein Kinaz C yolağı: Bu yolak yukarıda bahsetmiş olduğumuz DR basamaklarının (enflamasyon, anjiyogenez, sitokin salınımı) gelişimine aracılık eden matriks proteinleri ve vazoaktif mediatörlerin artışına neden olur.

Oksidatif stres: Hiperglisemiye bağlı mitokondri aktivasyonunda artışla salınımı artan reaktif oksijen radikallerinin aracılık ettiği hasar sürecidir. Retinal enflamasyon ve vaskülarizasyonun bu hasarla ortaya çıktığı söylenebilir.

Glikasyon Son Ürünleri: Fazla glikozun glikozilasyon aracılığıyla lipit ve proteinlere olan bağlanması artarak hücre içi ve dışında birikimi artar ve buldukları yerde yapı ve fonksiyon kaybına neden olur. Bu ürünlerin birikimi sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımını da artırır.

DR gelişim riskini artıran faktörleri: diyabet tanı yılı, kötü kontrollü DM, gebelik, hipertansiyon, nefropati, hiperlipidemi, sigara, anemi, obezite, geçirilmiş katarakt cerrahisi olarak sınıflandırılabiliriz.

Diyabet tanı yılı en önemli risk faktörüdür. Tanı yılı 5 yıldan az olan hastalarda DR daha az görülürken 10 yıldan sonra DR gelişim riskinin %35'lere çıktığını gösteren gözlemsel çalışmalar mevcuttur.[43]

2019 yılı Türkiye Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberine göre glisemik kontrol hedefleri HbA1c<%7, öğün öncesi kapiller kan şekeri 80-130 mg/dl, öğün sonrası kapiller kan şekerinin <180 mg/dl olmalıdır. Kan şekerinin ve glikoz hemostaz parametrelerinin dengeli seyretmemesi glisemik değişkenliğe ve dolayısıyla kötü glisemik kontrole sebebiyet verecektir. Hiperglisemiye ikincil olarak enflamasyon yollarının aktivasyonu ile DR bulguları derinleşebildiği gibi hipoglisemiyle de endotel disfonksiyonu riskinin arttığı ve DR bulgularının derinleşmesine sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. [44] Kan glukoz düzeyi kadar HbA1c değeri de hedeflenen aralıklarda olması DR riski açısından önemli bir yer tutar. Hemoglobinin, eritrositlerde bulunan demir içeren oksijen taşıma proteinidir. Normal erişkin hemoglobininin (HbA) içinde HbA1c (%5), küçük bileşenleri HbA1a ve HbA1b (%1) olarak yaklaşık %6'sı glikasyona uğrar. HbA1c'ye glukoz, enzimatik olmayan kovalent bağla bağlanır. HbA1c, kan şekeri konsantrasyonu ile eritrositin ömrü arasındaki etkileşime bağlıdır.[45] Yüksek HbA1c oranları, yeni başlangıçlı DR gelişimi için bağımsız bir risk faktörüken HbA1c'nin ani değer düşüşleri de DR gelişimi ile ilişkilidir. [46]

Gebelik sürecinde gelişen insülin direnci sebebiyle DR bulgularında artış beklenen bir durumdur. Kontrolsüz hipertansiyon ve şiddetli nefropati varlığı da bulguların şiddetlenmesine sebep olur.

Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışması (ETDRS) ve Uluslararası Diyabetik Retinopati Sınıflandırması (ICDR) şiddet ölçekleri ile DR evrensel olarak sınıflandırılmıştır. Bu sayede hastalığın ilerleme riski etkili bir şekilde tahmin edilmekte ve görmeyi tehdit eden komplikasyonları önlemek için erken müdahaleye zaman kazanılmaktadır.[47]

2.1.3.1.1. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

Klinik muayene ve tanıda en çok kullanılan ETDRS sınıflamasına göre diyabetik retinopati sınıflaması **Şekil-3**'te belirtilmiştir. DR klinik muayeneye göre iki ana başlık altında değerlendirilir. Bunlardan biri Nonproliferatif DR(NPDR) bir diğeryse proliferatif evre DR'dir(PDR).

DR yok	Herhangi bir bulgu yok
Çok Hafif NPDR	Yalnızca mikroanevrizmalar mevcut
Hafif NPDR	Yalnızca mikroanevrizma veya mikrohemorajiler mevcut
Orta NPDR	Mikroanevrizmaya ek olarak nokta-leke hemorajiler, iki kadrandan az venöz boncuklanma, yumuşak veya sert eksüda, hafif intraretinal mikrovasküler anomali (IRMA) mevcut
Ağır NPDR (4-2-1 kuralı)	4 kadranda yaygın intraretinal hemoraji ve mikroanevrizma veya 2 kadranda venöz boncuklanma veya 1 kadranda IRMA mevcut
Çok Ağır NPDR	Ağır NPDR kriterlerinin en az 2'si birlikte mevcut
Hafif-Orta PDR	Vitreus hemorajisi(VH) eşlik etmeksizin optik diskin 1/3'ünden az alanda optik disk neovaskülarizasyonu (NVD) veya VH eşlik etmeksizin retinada başka yerlerde neovaskülarizasyon(NVE) mevcut
Yüksek Riskli PDR	Optik diskin 1/3'ünden fazla bir alanda NVD veya VH'nin eşlik ettiği NVD ve NVE mevcut
İleri PDR	Proliferatif fibrovasküler oluşumların gelişimi mevcut

Şekil 3: ETDRS' ye göre Diyabetik Retinopati sınıflaması

Bu evreleme sonrasında takip sıklığı belirlenir. DR bulguları yok ve çok hafif NPDR mevcutsa yıllık kontrol, hafif evre NPDR mevcutsa 6-12 ay aralıklarla takibi yapılır. Orta evre NPDR'de olguların 6 ayda bir takip edilmesi gerekirken ağır NPDR'de 4 ayda bir ve çok ağır NPDR olgularında ise 2-3 ayda bir takip edilmelidir. PDR'de ise tedaviler uygulanıp şiddetine göre 2 ayda bir veya daha kısa aralıklarla takibe alınabilir.

2.1.3.1.2. Diyabetik Retinopati Görüntülenmesi

2.2.3.1.2.1. Optik Koherens Tomografi

Kesitsel incelemeyle non-invaziv doku görüntülenmesi aracılık eden optik koherens tomografi (OKT)'de kızılötesi spektrumundaki ışık dalgası kullanılır. Dokuda birkaç yüz mikronluk penetrasyon derinliğinde görüntüleme yapar. Dokudan yansıyan ışık, ilgili alanın derinliğini algılamamıza interferometrik ölçüm aracılığıyla karar verir. Bu sayede dokudan yüksek çözünürlükte kesitsel non invaziv görüntüleme sağlanır. [48]

1990 yılında kullanıma giren OKT günümüze değin teknolojik gelişmelere uğramıştır. İlk dönemde Time- Domain OKT(TD-OKT) olarak piyasaya sürülmüştür. Burada cihazdan göze ve referans aynalara ışık yönlendirilir ve geri dönen ışık hareketli referans aynalar aracılığıyla detektöre iletilir. Bu algılama zamana bağımlı olduğu için ismine Time-Domain-OKT denilmiştir. Daha sonra geliştirilen Spektral Domain OKT(SD-OKT) cihazında ise referans aynası sabit olup yansıyan ışık spektrometri denilen cihazda toplanır ve dokunun farklı segmentlerindeki gecikme paternleri belli formülizasyonlarla hesaplanır. Yüksek çözünürlüklü ve TD-OKT'ye kıyasen çok hızlı çekim yapabilmesi artısıdır. 3 boyutlu ölçümler yapabildiği için volümetrik değer ölçümleri de yapılabilmektedir. Bir diğer OKT görüntülemesi Swept Source OKT(SS-OKT)'dir. SD-OKT görüntülemesinde 840 nm dalga boyunda ışık kullanılırken SS-OKT'de 1050 nm dalga boyundaki ışıkla daha iyi penetrasyon sağlanır. Hem koroid hem optik disk görüntülemelerinde penetrasyon yeteneği sebebiyle tercih edilir. Görüntü artefaktları daha azdır ve 3 boyutlu geniş alanlı görüntüleme şansına sahiptir. Gelişen teknolojiyle birlikte kullanım amaçlarına uygun farklı OKT cihazları da üretilmiştir. Ancak oftalmoloji klinik pratiğinde en çok karşılaştığımız cihazlar SD-OKT ve SS-OKT'dir.

2.2.3.1.2.2. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

OKTA hareket kontrastını kullanır ve akımı kapiller seviyeye kadar tespit eder. Akım sinyali, ardışık B-taramalar arasındaki OKT yansımalarının değişiklikleriyle hesaplanır. Vasküler yapıların yerleşimini saptarken amaç bu yapılar hakkında floresein anjiyografi (FA) gibi bilgi verebilmektir. FA doku hakkında 2 boyutlu bilgi verirken aksine OKTA'da retinanın birden fazla yapısıyla (vitreus, retina, koroid) ilgili bilgi verilebilir. FA'dan farklı olarak radyal peripapiller kapiller ağ, orta ve derin kapiller pleksusu da görüntüler. OKTA'nın retinal görüntüleme için kullanılması 2006'da Makita ve arkadaşları tarafından başlamıştır. OKT gibi hızlı ve noninvaziv görüntüleme şansı sağlar. Mevcut sınırlamaları ise sızıntıyı gösterememesi, dar bir alanı görüntülemesi ve hasta hareketi/göz kırpma nedeniyle görüntü artefaktı eğilimidir.

Çalışmamız için kullanılan AngioVue (Optovue, Inc., Fremont, CA. USA) cihazı bölünmüş spektrumlu amplitüd-dekorelasyon anjiyografisi (SSADA) teknolojisini kullanır ancak piyasada farklı teknolojiyle üretilmiş OKTA cihazları da mevcuttur.

2.2.3.1.2.3.Fundus Floresein Anjiografi

Fizyolojik ve patolojik koşullarda floresein aracılığıyla retinal vasküler dolaşımı dinamik olarak gözler. Retina hastalıkları için standart bir tanı aracıdır. Değerlendirmeleri fazlara ayrılarak yapılır. Floreseinin erken fazda dolum durumu ve dolum zamanı, retina vasküler tıkalıcı hastalıkların tanısı için; geç fazdaki değişiklikler de anormal lezyonlar, retina ile ilişkili hemanjiyomlar, sızıntı ve diyabetin tanısı için yorum yapabilir. Daha çok retinanın yüzeysel pleksusuyla ilgili bilgi verir.

Bu üç görüntüleme tekniği diyabetik hastalarda diyabetik retinopati bulgularının saptanmasına aracılık eder. Her ne kadar gelişen DR bulgularını saptamada bu yöntemler aracı olsa da yakın dönemdeki araştırmalar klinik olarak DR gelişimi saptanmasa da nörovasküler dejenerasyonun başladığını göstermektedir. Yakın takibin dejenerasyonun önüne geçilmesinde önemli olduğu gösterilmiştir.[49]

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif, kesitsel, gözlemsel ve kontrollü çalışma olarak programlanan bu çalışmada Ocak 2023- Nisan 2024 arasında hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Tip 2 DM tanı ve takibi yapılan erişkin hastalar Göz Hastalıkları polikliniğine DR değerlendirmesi için yönlendirildi. Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 10.01.2023 tarihli 3768 numaralı karar sayısı gereğince alındı. Helsinki Bildirgesi İlkelerine bağlı kalındı.

Çalışmada hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri, diyabet süresi(yıl), diyabet aile öyküsü, ek sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, diyabete yönelik eğitimleri sorgulandı.

3.1.HASTA SEÇİMİ

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği tarafından HbA1c seviyesi %9'un üzerinde ve 10 yıldan uzun süredir Tip 2 DM tanısıyla takip edilen erişkin hastalar, tarafımızca değerlendirilmiştir.

Dâhil edilme kriterleri:

- 10 yıl ve üzeri Tip 2 DM tanısı olması
- HbA1c düzeyi \geq % 9 olması
- Dilate fundus muayenesinde klinik olarak DR'sinin olmaması

Dışlama kriterleri;

- Tip 2 DM tanısının <10 yıl olması
- HbA1c düzeyinin <%9 olması
- Tip 2 DM dışı DM alt grupları
- Tip 2 DM'li olguların dilate fundus muayenesinde DR' sinin olması
- Son 6 ayda geçirilmiş oküler cerrahi ve travma varlığı
- Kalıtsal oküler patolojilere sahip olması
- Ambliyopisi olması ve sferik eşdeğeri alındığında >4.00 D üzerinde refraksiyon kusurunun olması

- Ortam opasitesi (yoğun katarakt, korneal haze, vitreus hemorajisi vs.) nedeniyle oftalmik görüntüleme yapılamaması
- Bireyin oftalmik ve retinal görüntülemelere uyum sağlayamaması

çalışmanın dâhil edilme ve dışlama kriterleriydi.

3.2.DEMOGRAFİK VERİLER VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm hastalar yaş, cinsiyet, boy uzunluğu(cm), vücut ağırlığı(kg),vücut kitle indeksi(VKİ),diyabet tanı süresi(yıl),DM tanısına yönelik aile öyküsü, ek sistemik hastalıkları, hipertansiyon tanısı mevcutsa tansiyon değerlerinin düzenli seyredip seyretmediği, kullandığı ilaçlar (özellikle diyabete yönelik kullanılan oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanımı), diyabet açısından eğitim alıp almadığı ve makrovasküler komplikasyonlar (kalp krizi, inme gibi) açısından sorgulandı.

Hastane sistemi üzerinden HbA1c düzeyi(%), açlık kan şekeri düzeyi(mg/dl), C-peptid düzeyi (ng/ml) , tiroit fonksiyon testleri(serbest T3, serbest T4, TSH), lipit profili (LDL, HDL, kolesterol, trigliserit düzeyi- mg/dl),kandaki serum enflamasyon parametreleri(CRP, ESR, IGF-1), trombosit dağılım genişliği(PDW), nötrofil/lenfosit oranı(NLO), trombosit/lenfosit oranı(PLO), mikroalbuminüri düzeyi (mg), e-GFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı), B12 vitamin (ng/l) düzeyi kaydedildi.

Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrol grubunun bilgisi ve onamı dâhilinde IL-1, TNF- α ve VEGF çalışılmak üzere kan örnekleri alındı. Antekübital venden jelli sarı kapaklı tüpe (Sarsted, Germany) alınan kan örnekleri 3000 x rpm' de 20 dakika santrifüj edildikten sonra ependorflara porsiyonlanıp -80 °C'de depolandı. İlgili basamaklar için kullanılan cihazlar Santrifüj, "Hettich EBA 20" (Almanya), Karıştırıcı (vorteks), "Heidolph" (Almanya), Otomatik pipet (20-200 mL), "Eppendorf" (Almanya), Otomatik pipet (200-1000 mL), "Eppendorf" (Almanya) ve Derin dondurucudur (-80 °C, "Sanyo" (Japonya)).

Kan örnekleri IL-1, TNF- α ve VEGF düzeyleri açısından değerlendirildi. Serum IL-1 düzeyleri, Sunred Human IL-1 ELISA kiti (SunredBio, SRB Technology Company, Çin) ile, serum TNF- α düzeyleri, Human TNF-a ELISA kiti (SunredBio, SRB Technology Company, Çin) ile ve serum VEGF düzeyleri, Human VEGF ELISA kiti (SunredBio, SRB Technology Company, Çin) ile mikro-ELISA yöntemi

aracılığıyla analiz edildi. Kit içinde bulunan standart ve standart diluenti kullanılarak değişik konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Kit prosedürüne uygun olarak çalışılan örneklerin absorbanları “ELx800 Absorbance Microplate Reader (BioTek Instruments)” cihazında 450 nm’de ölçüldü. Numunelerin IL-1 konsantrasyonları standart eğri grafiği ile elde edilen formül yardımıyla pg/mL cinsinden, TNF- α ve VEGF konsantrasyonları ng/L cinsinden hesaplandı. (IL-1:Sensitivite: 0.917 pg/mL, ölçüm aralığı: 1-300 pg/mL, TNF- α : Sensitivite: 2.827 ng/L, ölçüm aralığı: 3-900 ng/L, CV: <% 10, VEGF: Sensitivite: 18.827 ng/L, ölçüm aralığı: 20-6000 ng/L, CV: <% 10). Sonuçlar kaydedildi.

3.3.OFTALMOLOJİK MUAYENE VE ÖLÇÜMLER

Tüm hastaların Snellen eşeline göre ondalık değer olarak düzeltilmemiş görme keskinliği (GK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlendirildi. Göz içi basıncı (GİB/mm/Hg), santral korneal kalınlıkları (mikron), non-dilate ve dilate otorefraktometre değerleri (sferik eşdeğer-SE-Diyoptri), aksiyel uzunlukları (AU-mm), ön kamara derinlikleri (ÖKD-mm) ve speküler mikroskopi aracılığıyla kornea endotel hücre yoğunluğuna (EHY-cell/mm²) ait veriler kayıt altına alındı.

Refraksiyon ölçümleri ‘Full Auto Ref-Keratometer RK-F2,Canon, Japan’ otorefraktometrisiyle, GİB ve SKK değerleri ‘Tonopachytm NT-530, Nidek, Japan’ non-kontakt tonopakimetrisiyle, aksiyel uzunluk ve ön kamara derinliğine ait ölçümleri ‘Optical Biometer, Nidek, Japan’ optik biyometri cihazıyla, EHY ölçümleri ‘Specular Microscopy CEM-530,Nidek, Japan’ speküler mikroskopi cihazıyla değerlendirildi.

Ölçümler aynı teknisyen tarafından 3 kez tekrarlandı ve ortalama değerleri alındı.

Hastalar aynı muayene koşullarında aynı hekim tarafından muayene edildi. GK, tashihsiz olarak Snellen eşeline göre 6 metre uzaklıktan alındı ve EİDGK ile birlikte ondalık düzende kaydedildi. Sonrasında değerler logMAR düzenine çevrildi. Biyomikroskopik ön segment ve arka segment muayeneleri yapıldı. Pupil dilatasyonu % 1 tropikamid ve %2,5 fenilefrin ile sağlanıp detaylı ön ve arka segment muayenesi tekrarlandı ve DR bulgularının yokluğu iki farklı gözlemci tarafından teyit edildi, fundoskopik muayenede DR’si olmayan olgular çalışmanın ileri görüntüleme tetkiklerine dâhil edildi.

3.4. YARDIMCI NÖROVASKÜLER GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

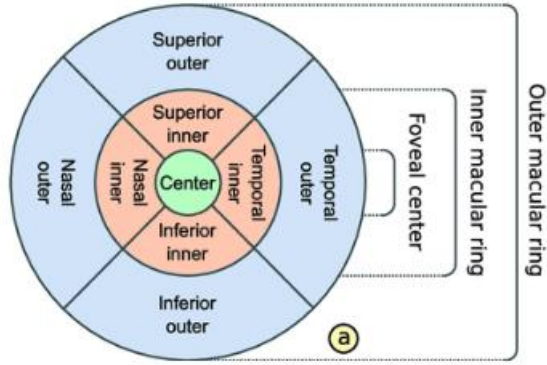
3.4.1. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Çalışmaya dâhil edilen bireylerin dilate fundoskopik muayene sonrasında görüntülemeleri kliniğimizde bulunan ‘Topcon Triton Multimodal Görüntüleme Sistemi (Topcon Corp., Tokyo, Japan)’ aracılığıyla yapıldı. Cihaz Swept-Source OKT(SS-OKT) teknolojisiyle görüntüleme sağlamaktadır.

Arka segment, fotoğraflama modülü aracılığıyla 9 kadran olacak şekilde fotoğraflandı. DR bulgularının yokluğu teyit edildi.

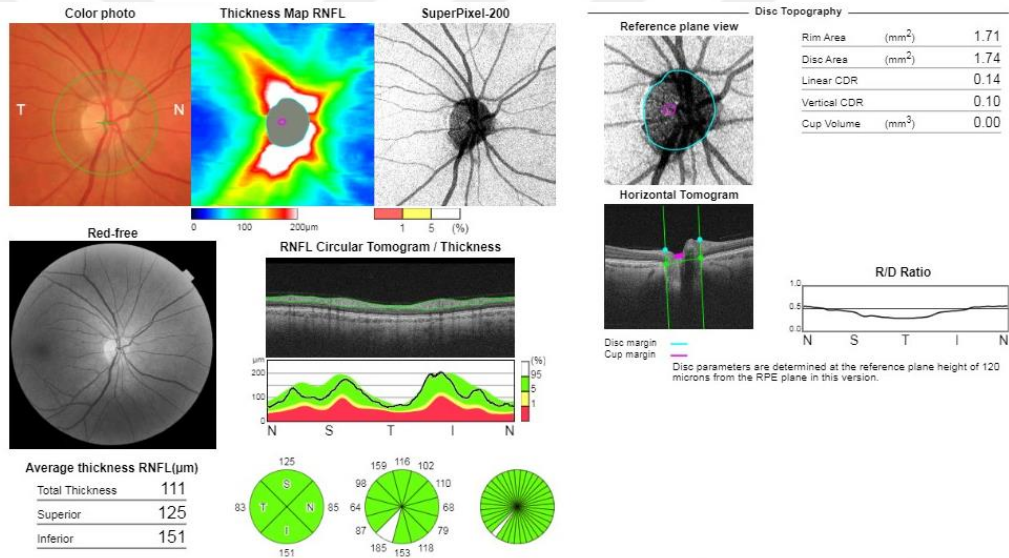
‘Glaucoma’ modülü aracılığıyla Retina Sinir Lifi Tabaka (RSLT) ve Ganglion Hücre Kompleksi (GHK) kalınlıkları, ‘3D Macula’ modülü aracılığıyla Makula 7x7 mm olacak şekilde makular retina kalınlıkları, Line modülü aracılığıyla koroid kalınlığı ölçüldü. Çekim kalitesi 80 ve üzeri olan hastaların verileri çalışmaya dâhil edildi.

Makula görüntülemesinde retina kalınlık haritaları için Early Treatment Diabetic Retinopathy Study/ Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışması (ETDRS) diyagramının grafikleri kullanıldı. Bu grafikler foveada merkezlenmiştir. Santral, parafoveal ve perifoveal alanları değerlendiren iç içe geçmiş halkalardan oluşur ve 9 kısımdır. Bu alanlar içten dışa doğru fovea, parafovea superior (superior inner) , parafovea temporal (temporal inner), parafovea inferior (inferior inner), parafoveal nazal (nasal inner), perifovea superior(superior outer), perifovea temporal (temporal outer), perifovea inferior (inferior outer) ve perifovea nazal (nasal outer) kısımlarından oluşur.(Şekil-4) İlgili retinal kalınlıkların birimi mikrometre(μm) olarak kaydedildi.



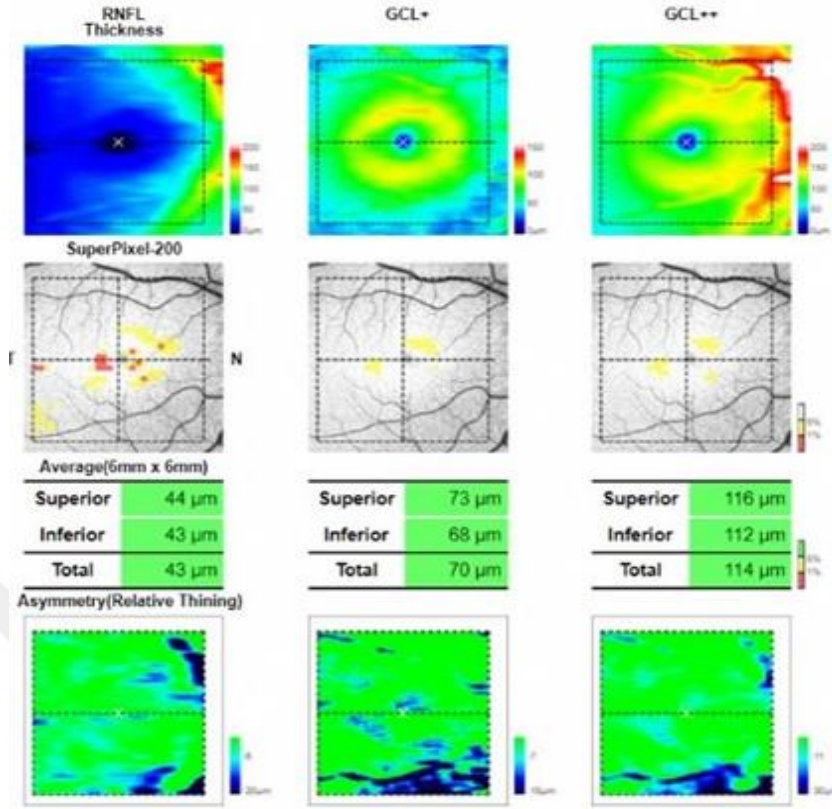
Şekil 4: ETDRS diyagramı

Peripapiller RSLT kalınlık haritalarındaki toplam kalınlık (μm), superior, nazal, temporal ve inferior kalınlıkları değerlendirildi. (Şekil 5)



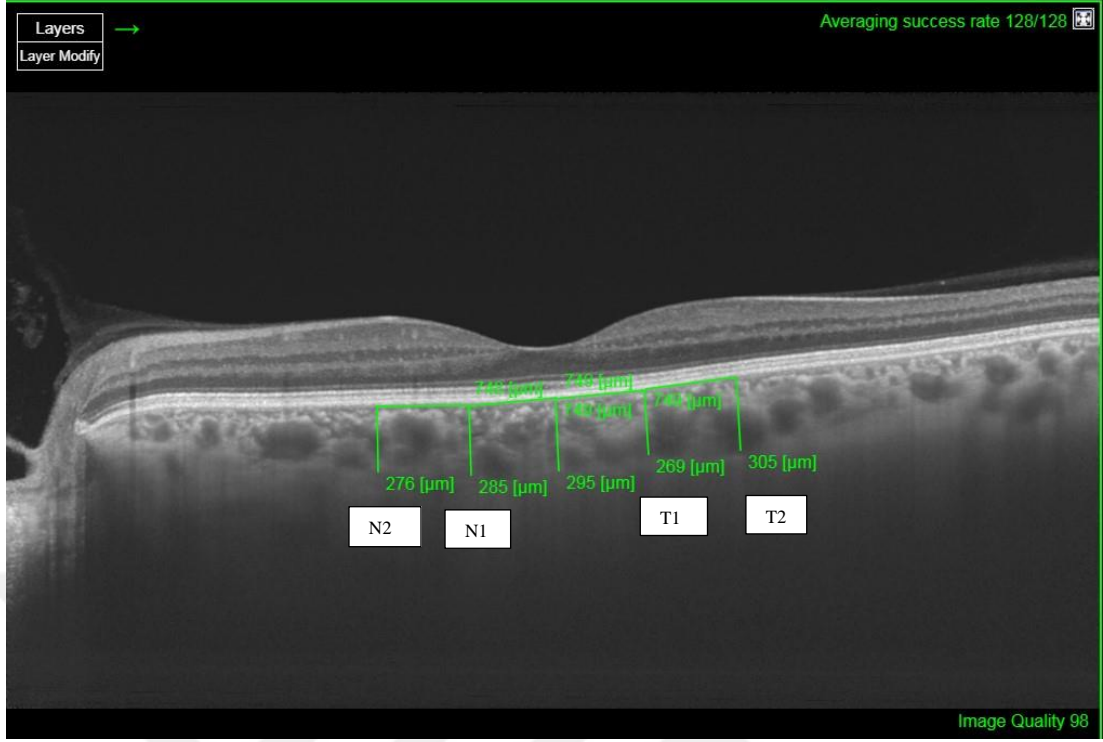
Şekil 5: Çalışmamızdaki bir olgunun RSLT kalınlık haritası

Makula retina sinir lifi tabakası (mRSLT), ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GH-IPT) ve her ikisinin birlikteliğiyle oluşan ganglion hücre kompleksine ait kalınlık verileri kaydedildi. (Şekil 6)



Şekil 6: Çalışmamızdaki bir olgunun GHK kalınlık haritası

Koroid görüntülenmesi için subfoveal koroid kalınlığı manuel ölçüldü. Aynı koroid görüntülenmesi üzerinde RPE tabakasına paralel olacak şekilde nazal ve temporal olarak 750 µm ve 1500 µm mesafelerinden koroid kalınlıkları yine manuel olarak ölçülerek kaydedildi. 750 µm nazaldeki koroid kalınlığı N1, 1500 µm nazaldeki koroid kalınlığı N2; 750 µm temporaldeki koroid kalınlığı T1, 1500 µm temporaldeki koroid kalınlığı T2 olarak isimlendirildi. (Şekil 7)

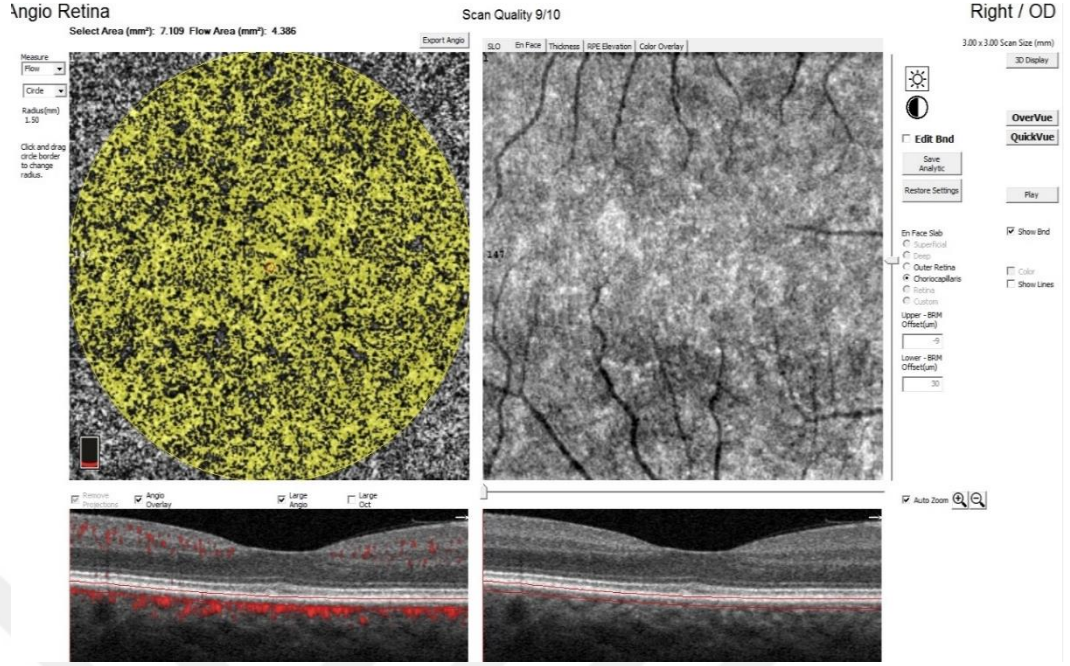


Şekil 7: Çalışmamızdaki bir olgunun koroid kalınlıklarının manuel ölçümü

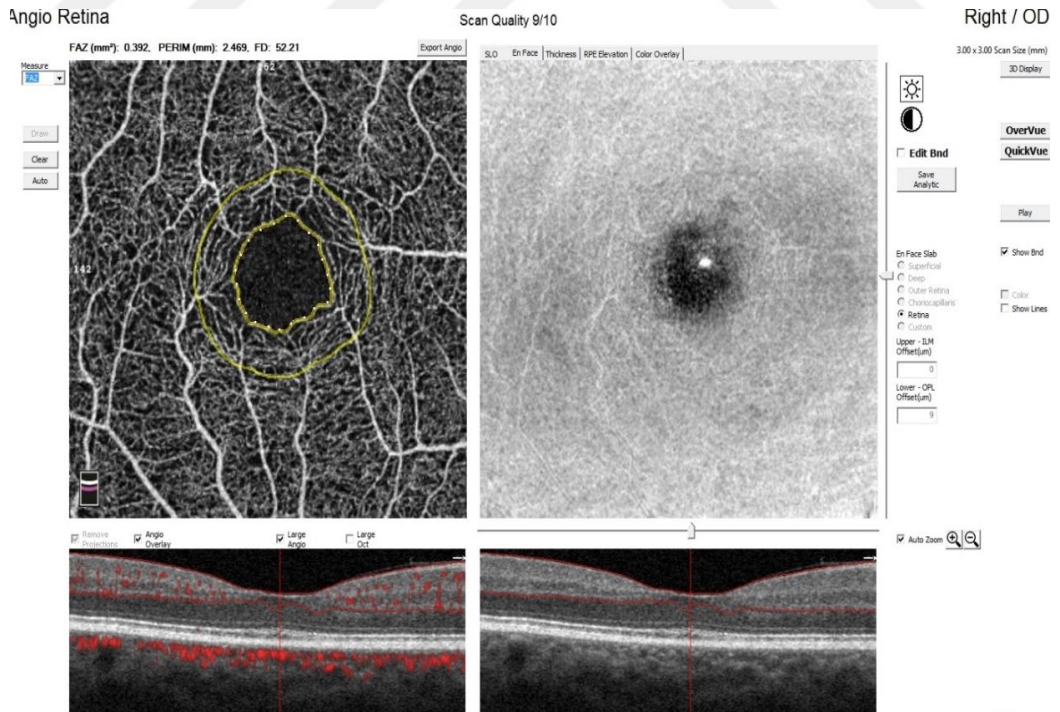
3.4.2. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

Çalışmadaki tüm olgulara diğer bir görüntüleme yöntemi olan OKTA cihazıyla (Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, California, USA) 6,0x6,0 mm makula, 4,5x4,5 mm optik disk çekimleri yapıldı. Görüntülemeler aynı hekim tarafından yapıldı ve çekim kalitesi 7 ve üzeri olan çekimler çalışmaya dâhil edildi.

Makula görüntülemesi makula 6,0x6,0 mm aracılığıyla değerlendirildi. Foveal ve parafoveal bölgenin yüzeysel kapiller pleksus (YKP) damar yoğunluğu ve derin kapiller pleksusun (DKP) damar yoğunluğu incelendi. Makulada YKP damar yoğunluğu, iç limitan membranın üç mikron altı ile internal pleksiform tabakanın 15 mikron altı arasında, cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. DKP damar yoğunluğu ise internal pleksiform tabakanın 15 mikron altından 70 mikron alt kısmına kadar olan alanı kapsayacak şekilde, cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. Damar yoğunlukları parafoveal alanda 4 kadran (temporal, süperior, inferior, nazal) özelinde değerlendirildi. Perifoveal alanda yüzeysel ve derin kapiller pleksusun damar yoğunluğu 4 kadran (temporal, süperior, inferior, nazal) olacak şekilde kaydedildi.



Şekil 9: Çalışmadaki bir olgunun koryokapillaris akım alanı(1500µm)



Şekil 10: Çalışmadaki bir olgunun FAZ alanı ölçümü

OKT ve OKTA ile saptanamayan diyabetin vasküler alandaki etkilerinin olup olmadığını teyit etmek amacıyla hasta onamıyla fundus floresein anjiyografi, hasta grubundaki olgulara kliniğimizde bulunan TRC-Topcon Retina Camera cihazı aracılığıyla yapıldı.

3.4.3.İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Bağımsız Örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışma, prospektif kesitsel gözlemsel ve kontrollü bir çalışma olarak planlandı. 32 hastanın 64 gözü, 29 sağlıklı kontrol grubunun 58 gözü çalışmaya dâhil edilmiştir.

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER VE İKİ GRUP ARASINDAKİ KARŞILAŞTIRMASI

Hasta grubunun yaş, cinsiyet, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, VKİ ,diyabet aile öyküsü, ek hastalıklar, OAD kullanımı, DM eğitimi ve makrovasküler komplikasyon açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı ve boy uzunluğu açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$) Ancak hasta grubunda vücut ağırlığı, VKİ, diyabet aile öyküsü, ek hastalık varlığı, oral anti diyabetik(OAD) kullanımı, insülin kullanımı, DM eğitimi almış olması ve makrovasküler komplikasyon oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p<0.05$)

Tablo 1: İki grubun demografik verileri ve Diyabetes Mellitus açısından bilgileri

		Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		54.4 ± 8.5	55.0	57.2 ± 10.8	57.0	0.273 ^t
Cinsiyet	Kadın	13	44.8%	18	56.3%	0.373 ^{X²}
	Erkek	16	55.2%	14	43.8%	
Boy (cm)		168.2 ± 7.9	168.0	164.3 ± 9.2	161.5	0.074 ^m
Vücut Ağırlığı (kg)		79.6 ± 15.3	75.0	87.6 ± 15.8	91.0	0.026 ^m
VKİ		28.2 ± 5.2	27.3	32.7 ± 6.8	31.0	0.003 ^m
Aile Öyküsü	(-)	29	100.0%	6	18.8%	0.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	26	81.3%	
Ek Hastalık	(-)	29	100.0%	1	3.1%	0.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	31	96.9%	
OAD Kullanımı	(-)	29	100.0%	3	9.4%	0.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	29	90.6%	
İnsülin Kullanımı	(-)	29	100.0%	9	28.1%	0.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	23	71.9%	
DM Eğitimi	(-)	29	100.0%	12	37.5%	0.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	20	62.5%	
Makrovasküler Komplikasyon	(-)	29	100.0%	21	65.6%	0.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	11	34.4%	

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test

4.2.OFTALMOLOJİK VERİLERİN VE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN İKİ GRUP ARASINDAKİ KARŞILAŞTIRMASI

İki grubun AKŞ, HbA1c, C-peptit, IGF-1 , TG, HDL, LDL, kolesterol, B12 vitamini, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, MPV, PDW, PLT sayısı , NLO, PLO, MLO, TSH, serbest T3, serbest T4, kreatinin, e-GFR, CRP, ESR, mikroalbümin, IL-1,TNF- α ve VEGF düzeyi açısından karşılaştırılması **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Hasta grubunda AKŞ, HbA1c, TG, vitamin B12, TSH, serbest T4, CRP, ESR, spot idrardaki mikroalbümin düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte saptandı. ($p<0.05$) Hasta grubunda HDL, LDL, serbest T3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. ($p<0.05$)

Hasta grubunda C-peptit, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α ve VEGF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) Kolesterol, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, MPV, PDW, PLT, PLO, MLO, kreatinin, e-GFR düzeyleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$)

Tablo 2: Laboratuvar verilerinin iki grup arasında karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort. \pm ss	Medyan	Ort. \pm ss	Medyan	
AKŞ (mg/dl)	89.2 \pm 10.7	90.0	224.1 \pm 87.7	224.0	0.000 ^t
HbA1c (%)	5.60 \pm 0.27	5.50	11.03 \pm 1.69	10.80	0.000 ^m
C-Peptit	2.32 \pm 1.76	1.91	1.89 \pm 0.79	1.97	0.639 ^m
IGF-1	118.5 \pm 27.5	114.0	108.7 \pm 25.8	108.5	0.222 ^m
TG (mg/dl)	131.7 \pm 53.8	122.0	240.3 \pm 148.5	172.0	0.001 ^m
HDL (mg/dl)	57.4 \pm 14.3	55.0	45.4 \pm 11.6	44.5	0.001 ^t
LDL (mg/dl)	131.6 \pm 33.3	121.0	102.8 \pm 33.2	104.0	0.006 ^m
Kolesterol (mg/dl)	221.7 \pm 44.0	220.0	198.7 \pm 50.4	187.5	0.064 ^t
B12 Vitamini	243.6 \pm 155.2	186.0	341.3 \pm 162.0	304.0	0.004 ^m
Lenfosit	2.08 \pm 0.52	2.00	2.37 \pm 0.72	2.34	0.104 ^m
Nötrofil	4.29 \pm 1.56	4.14	4.98 \pm 1.67	4.58	0.087 ^m
Monosit	0.43 \pm 0.16	0.40	0.47 \pm 0.17	0.48	0.305 ^t
MPV	10.5 \pm 1.0	10.4	10.5 \pm 1.1	10.6	0.916 ^t
PDW	16.2 \pm 0.3	16.2	16.1 \pm 0.4	16.2	0.637 ^m
PLT	254.8 \pm 63.9	257.0	266.6 \pm 66.6	258.5	0.480 ^t

NLO	2.18	± 0.92	2.07	2.21	± 0.82	1.96	0.729 ^m
PLO	130.1	± 44.1	133.5	122.1	± 47.1	111.4	0.498 ^t
MLO	0.21	± 0.08	0.23	0.21	± 0.08	0.22	0.990 ^t
TSH	1.76	± 0.83	1.75	2.30	± 1.20	2.21	0.046 ^t
Serbest T3	3.29	± 0.37	3.33	2.85	± 0.45	2.90	0.000 ^t
Serbest T4	4.23	± 5.21	0.92	9.30	± 5.75	11.50	0.006 ^m
Kreatinin	0.85	± 0.18	0.89	0.84	± 0.28	0.76	0.840 ^t
e-GFR	85.1	± 8.4	90.0	80.7	± 21.4	90.0	0.958 ^m
CRP	3.6	± 4.4	1.7	5.7	± 4.4	4.3	0.015 ^m
ESR	8.7	± 7.6	7.0	15.4	± 12.7	11.0	0.024 ^m
Mikroalbümin	9.9	± 7.4	10.0	94.1	± 122.5	35.5	0.000 ^m
IL-1	79.2	± 55.9	56.3	64.8	± 51.2	49.2	0.051 ^m
TNF- α	258.4	± 149.8	203.4	241.2	± 138.1	192.8	0.559 ^m
VEGF	1551.0	± 1089.9	1165.6	1312.6	± 940.2	1044.4	0.071 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney U test

Her iki grubun GİB, SKK, GK-logMAR, EHY, AU, ÖKD, biyomikroskopik muayene açısından karşılaştırılması **Tablo 3**'te verilmiştir. Hasta grubunda GİB, GK-logMAR değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek; EHY ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. ($p < 0.05$) Hasta ve kontrol grubu arasında SKK ve ÖKD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış; AU'da ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş saptandı. ($p > 0.05$)

Tablo 3: İki grubun oftalmolojik muayene ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
GİB (mmHg)	15.4 ± 3.0	15.5	17.1 ± 3.9	16.0	0.029 ^m	
SKK (μ m)	543.4 ± 36.0	548.0	546.0 ± 36.9	544.0	0.696 ^t	
GK (logMAR)	0.000 ± 0.000	0.000	0.014 ± 0.039	0.000	0.006 ^m	
EHY (cell/mm ²)	2785.8 ± 435.7	2785.0	2487.9 ± 481.3	2555.0	0.002 ^m	
AU (mm)	23.1 ± 0.6	23.0	23.0 ± 0.8	22.9	0.568 ^m	
ÖKD (mm)	3.12 ± 0.35	3.10	3.17 ± 0.37	3.11	0.395 ^m	
Biomikroskopi	Fakik	57	98.3%	51	79.7%	0.001 ^{X²}
	Grade 1	0	0.0%	8	12.5%	0.005 ^{X²}
	NS					
	PF	1	1.7%	5	7.8%	0.120 ^{X²}

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney U test / ^{X²} Ki-kare test

GİB: Göz İçi Basıncı, GK: Görme Keskinliği, EHY: Endotel Hücre Yoğunluğu, AU: Aksiyel Uzunluk, ÖKD: Ön Kamara Derinliği

4.3.OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİNİN GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 4'te hasta ve kontrol grubu santral, parafovea (temporal, superior, nazal, inferior) ve perifovea (temporal, superior, nazal, inferior) retinal kalınlık açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda santral retinal, parafovea temporal, parafovea superior, parafovea inferior, parafovea nazal retinal kalınlıkları kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. ($p<0.05$) Perifovea temporal, perifovea superior, perifovea nazal, perifovea inferior retinal kalınlıkları hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre düşük olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$)

Tablo 4: Retinal kalınlıkların gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Santral kalınlık(μm)	240.1 ± 21.2	239.5	231.1 ± 19.9	229.5	0.017 ^t
Parafovea (μm)					
Temporal	302.7 ± 14.9	307.0	294.8 ± 22.5	297.0	0.013 ^m
Superior	316.0 ± 14.3	319.5	309.0 ± 18.0	311.0	0.016 ^m
Nazal	315.9 ± 15.6	320.0	309.0 ± 17.8	310.0	0.032 ^m
İnferior	313.6 ± 15.5	318.5	306.9 ± 19.7	309.0	0.035 ^m
Perifovea (μm)					
Temporal	259.2 ± 18.0	260.0	257.0 ± 13.1	257.5	0.231 ^m
Superior	274.4 ± 13.9	275.0	272.3 ± 13.9	271.5	0.398 ^t
Nazal	287.9 ± 23.2	292.0	287.8 ± 15.2	288.0	0.259 ^m
İnferior	265.9 ± 20.1	267.0	263.3 ± 21.0	261.5	0.105 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Hasta grupla sağlıklı grubun makular RSLT (superior, inferior, total) kalınlıkları, GH-IPT kalınlıkları (superior, inferior, total) ve mRSLT+GHT (superior, inferior, total) açısından karşılaştırması **Tablo 5**'te verilmiştir. Superior, inferior, total makular RSLT, superior GH-IPT kalınlık değerleri ile superior, inferior ve total mRSLT+GHT kalınlık değerleri hasta grupta daha düşük bulunmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$) Ancak inferior ve total GH-IPT değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. ($p<0.05$)

Tablo 5: Ganglion hücre kompleksi komponentlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
<i>mRSLT (µm)</i>						
Superior	38.2 ± 4.3	38.0	37.8	3.9	38.0	0.648 ^t
İnferior	41.3 ± 4.6	41.0	40.2	4.2	40.0	0.165 ^t
Total	39.8 ± 4.2	39.5	39.1	3.4	39.0	0.281 ^t
<i>GH-IPT (µm)</i>						
Superior	67.3 ± 4.8	66.5	66.3	5.0	66.0	0.288 ^t
İnferior	67.0 ± 4.9	67.5	65.0	5.0	64.5	0.026 ^t
Total	67.3 ± 4.7	67.0	65.6	4.7	65.0	0.044 ^t
<i>mRSLT+GHT (µm)</i>						
Superior	106.6 ± 14.4	106.5	104.1	7.7	104.0	0.503 ^m
İnferior	107.6 ± 9.1	107.0	105.1	7.7	103.5	0.070 ^m
Total	106.4 ± 8.4	107.0	104.7	7.2	104.0	0.217 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney u test

İki grubun rim alanı, disk alanı, cup hacmi, RSLT (superior, inferior, nazal, temporal, total) kalınlıkları **Tablo 6**'da karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında rim alanı, disk alanı, cup hacmi, superior RSLT, inferior RSLT, nazal RSLT ve total RSLT kalınlıklarında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$) Temporal RSLT kalınlığında ise hasta grubunun değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı. ($p=0,034$)

Tablo 6: Optik disk analizinin iki grup arasında karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
RİM alanı (mm ²)	1.42 ± 0.24	1.44	1.44 ± 0.45	1.43	0.676 ^t
DİSC alanı (mm ²)	2.04 ± 0.32	2.06	1.98 ± 0.31	2.02	0.336 ^t
CUP hacmi	0.11 ± 0.10	0.09	0.10 ± 0.10	0.07	0.373 ^m
<i>RSLT Kalınlık (µm)</i>					
Superior	132.7 ± 16.0	131.0	127.6 ± 22.6	126.0	0.213 ^m
İnferior	135.8 ± 17.0	135.0	136.8 ± 18.2	138.0	0.770 ^t
Nazal	87.8 ± 11.0	88.5	85.3 ± 13.6	88.0	0.279 ^t
Temporal	74.9 ± 9.0	74.0	72.3 ± 10.4	71.0	0.034 ^m
Total	107.4 ± 9.4	106.0	105.5 ± 12.1	105.5	0.327 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Tablo 7'de subfoveal koroidal kalınlık, N1, N2, T1, T2 düzeyindeki koroid kalınlıklarının iki grup arasındaki karşılaştırılması gösterilmiştir. Hasta grubunda subfoveal koroidal kalınlık, N1, N2, T1 ve T2 koroid kalınlık değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Tablo 7: Olguların koroid kalınlıklarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>Koroid kalınlığı(μm)</i>					
Subfoveal	310.6 ± 78.1	319.5	297.8 ± 89.7	280.5	0.194 ^m
N1	279.8 ± 73.9	285.5	271.5 ± 75.1	259.5	0.540 ^t
N2	249.1 ± 71.7	252.0	244.4 ± 71.6	243.0	0.716 ^t
T1	278.1 ± 69.6	277.5	267.8 ± 84.0	268.0	0.255 ^m
T2	252.1 ± 68.6	255.5	235.6 ± 83.6	226.0	0.139 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney u test

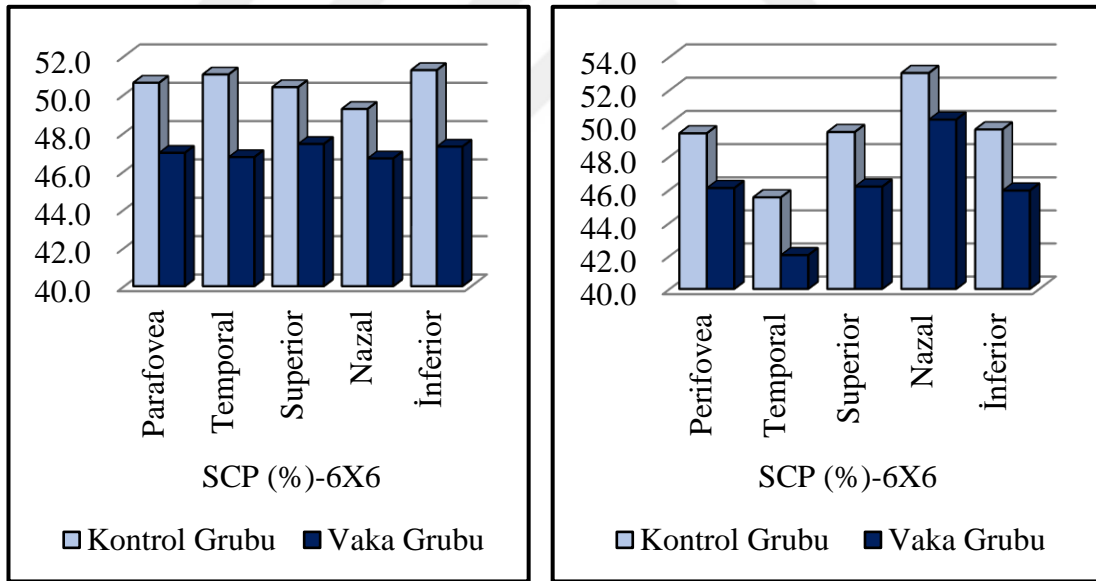
4.4.OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ VERİLERİNİN İKİ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Makula 6x6 görüntülemeye her iki grubun foveal, parafoveal ve perifoveal alanların damar yoğunlukları **Tablo 8'**de analiz edildi ve karşılaştırıldı. **Şekil 11'**de de sütun grafiği şeklinde YKP damar yoğunluğu sonuçları sunuldu. Fovea YKP damar yoğunluğunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş saptandı. ($p>0.05$) Hasta grubunda parafovea, parafovea temporal, parafovea superior, parafovea nazal, parafovea inferior YKP damar yoğunluğu ve perifovea, perifovea temporal, perifovea superior, perifovea nazal, perifovea inferior YKP damar yoğunluklarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. ($p<0.05$)

Tablo 8: Makula 6x6'da yüzeyel kapiller pleksus karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
YKP (%) - 6X6					
Fovea	19.6 ± 8.6	17.7	16.8 ± 6.1	17.0	0.212 ^m
Parafovea	50.6 ± 4.6	51.7	47.0 ± 5.5	48.5	0.000 ^m
Temporal	51.0 ± 3.7	51.5	46.7 ± 6.7	48.4	0.000 ^m
Superior	50.4 ± 5.9	51.9	47.4 ± 5.8	48.9	0.002 ^m
Nazal	49.2 ± 7.0	51.6	46.7 ± 5.7	48.4	0.000 ^m
İnferior	51.3 ± 4.6	51.9	47.3 ± 6.4	48.8	0.000 ^m
YKP (%) - 6X6					
Perifovea	49.4 ± 4.1	50.3	46.1 ± 4.1	46.5	0.000 ^m
Temporal	45.5 ± 4.2	46.3	42.0 ± 5.1	42.8	0.000 ^m
Superior	49.5 ± 4.2	50.6	46.2 ± 4.4	47.0	0.000 ^m
Nazal	53.0 ± 4.2	53.6	50.2 ± 4.1	50.8	0.000 ^m
İnferior	49.6 ± 4.6	50.3	45.9 ± 4.4	46.2	0.000 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test



Şekil 11: YKP'deki anlamlı farkın sütun grafiği şeklinde gösterimi

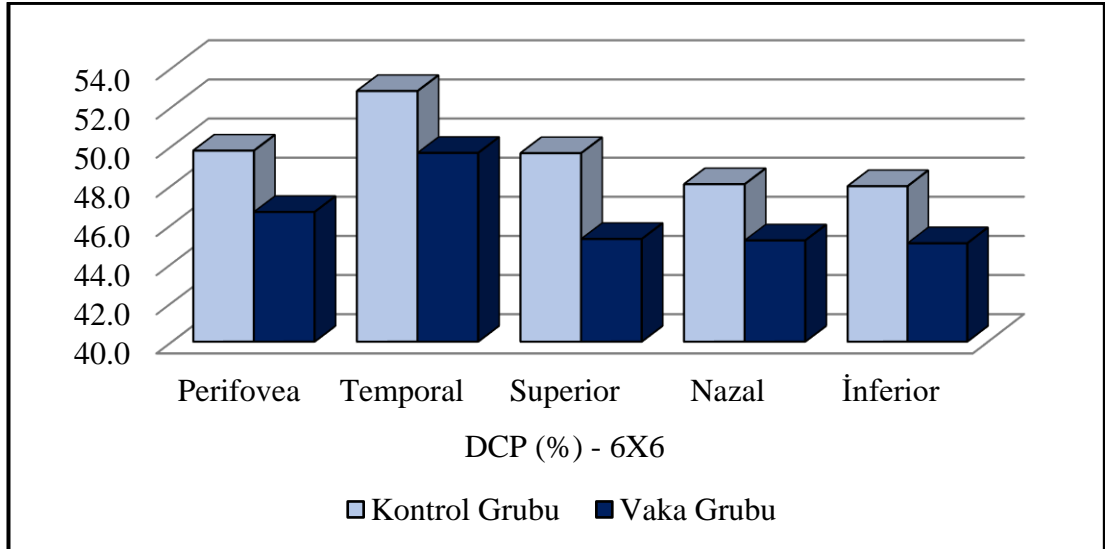
Parafovea ve perifovea DKP damar yoğunluğunun iki grup arasındaki karşılaştırılması **Tablo 9**'da verilmiştir. **Şekil 12**'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan perifoveal kadranların damar yoğunlukları sütun grafiği şeklinde sunulmuştur. Parafovea, parafovea temporal, parafovea superior, parafovea nazal ve parafovea inferior DKP damar yoğunluklarında hasta grupta sağlıklı gruba göre azalma saptanmış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p > 0.05$)

Hasta grubunda fovea, perifovea, perifovea temporal, perifovea superior, perifovea nazal, perifovea inferior DKP damar yoğunlukları ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. ($p<0.05$)

Tablo 9: Makula 6x6'da derin kapiller pleksus karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
DKP (%) - 6X6					
Fovea	36.8 ± 9.1	35.3	31.4 ± 7.0	33.0	0.006 ^m
Parafovea	53.5 ± 3.9	53.6	52.0 ± 5.3	52.6	0.080 ^t
Temporal	54.7 ± 3.7	54.9	52.6 ± 6.7	53.4	0.085 ^m
Superior	52.2 ± 4.5	52.8	51.6 ± 6.0	52.4	0.541 ^t
Nazal	54.0 ± 4.4	54.7	53.4 ± 4.4	53.4	0.335 ^m
İnferior	52.3 ± 4.6	53.4	50.4 ± 6.8	52.1	0.092 ^m
DKP (%) - 6X6					
Perifovea	49.8 ± 5.7	50.0	46.6 ± 6.7	46.0	0.006 ^t
Temporal	52.8 ± 4.8	53.6	49.6 ± 5.7	50.1	0.002 ^m
Superior	49.6 ± 6.6	51.2	45.2 ± 7.7	45.7	0.002 ^m
Nazal	48.0 ± 6.6	48.4	45.2 ± 7.8	45.8	0.031 ^t
İnferior	47.9 ± 6.4	48.3	45.0 ± 7.5	44.7	0.023 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test



Şekil 12: Perifoveal kadrarlarda iki grubun anlamlı farkının sütun grafiğiyle gösterimi

Tablo 10'da iki grup arasında FAZ alanı, dış retina akım alanı ve koryokapiller akım alanı karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda koryokapiller akım alanı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı. ($p=0.001$) Ancak hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre FAZ alanı ve dış retina akım alanında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptandı. ($p>0.05$)

Tablo 10: FAZ alanı, dış retina akım alanı ve koryokapiller akım alanlarının iki grupta karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
FAZ alanı	0.28 ± 0.11	0.28	0.31 ± 0.08	0.29	0.104 ^m
Dış retina akım alanı(mm ²)	1.80 ± 0.79	1.56	2.22 ± 1.14	1.97	0.056 ^m
Koryokapiller akım alanı(mm ²)	4.72 ± 0.29	4.77	4.56 ± 0.23	4.57	0.001 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Optik disk damar yoğunluklarının her iki grup arasında tüm kadrantlardaki karşılaştırılması **Tablo 11**'de gösterilmiştir. Hasta grubunda tüm optik disk, peripapiller, temporal/inferior RPK damar yoğunluğu değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. ($p<0.05$) Hasta grubunda iç optik disk, peripapiller superior-yarı, peripapiller inferior-yarı nazal/superior, nazal/inferior, inferior/nazal, inferior/temporal, temporal/superior, superior/temporal, superior/nazal, nazal/superior RPK değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0.05$)

Tablo 11: Optik disk damar yoğunluklarının iki grup arasında karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
RPK DY (%)					
Tüm optik disk	49.5 ± 2.8	50.0	48.3 ± 3.0	48.7	0.046 ^m
Optik disk içi	47.2 ± 4.5	47.7	46.0 ± 5.4	47.0	0.192 ^m
Peripapiller	52.3 ± 2.9	53.0	51.1 ± 3.5	51.4	0.042 ^m
Superior-Yarı	52.3 ± 2.8	52.5	51.0 ± 3.9	51.2	0.075 ^m
İnferior-Yarı	52.1 ± 3.3	53.1	51.2 ± 3.6	51.1	0.132 ^m
Nazal/Superior	49.6 ± 3.6	49.1	47.9 ± 5.3	48.6	0.125 ^m
Nazal/İnferior	48.0 ± 4.6	47.9	47.3 ± 5.1	48.1	0.637 ^m

İnferior/Nazal	51.3 ± 4.4	51.4	51.1 ± 5.5	50.8	0.544 ^t
İnferior/Temporal	57.9 ± 4.2	58.8	57.1 ± 4.2	57.4	0.251 ^t
Temporal/İnferior	52.8 ± 3.7	52.7	50.7 ± 4.2	50.6	0.005 ^t
Temporal/Superior	55.7 ± 2.9	55.8	55.1 ± 3.6	55.1	0.295 ^t
Superior/Temporal	55.9 ± 4.3	55.8	54.4 ± 5.0	54.9	0.079 ^m
Superior/Nazal	48.4 ± 4.7	48.8	48.0 ± 6.3	48.3	0.706 ^t
Nazal/Superior	108.8 ± 15.8	106.0	104.3 ± 18.7	102.0	0.145 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

4.5. KORELASYON ANALİZLERİ

Tablo 13'te diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α ve VEGF düzeyiyle retina kalınlıklarının korelasyon analizi gösterilmiştir. Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile santral, parafoveal ve perifoveal retina kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 12: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile retinal kalınlıklarının korelasyon analizi

		Diyabet Süresi	HbA1c (%)	IGF-1	NLO	IL-1	TNF- α	VEGF
Santral Kalınlık (μm)	r	-0.041	-0.262	-0.119	-0.056	0.256	0.197	0.063
	p	0.823	0.148	0.515	0.759	0.165	0.288	0.732
<i>Parafovea (μm)</i>								
Temporal	r	-0.030	-0.157	0.049	-0.092	0.188	-0.048	-0.060
	p	0.870	0.389	0.789	0.617	0.310	0.797	0.744
Superior	r	-0.111	-0.064	0.025	-0.069	-0.003	-0.207	-0.171
	p	0.546	0.729	0.891	0.706	0.988	0.263	0.350
Nazal	r	-0.037	-0.178	-0.003	-0.036	0.111	-0.089	-0.077
	p	0.840	0.330	0.989	0.844	0.552	0.635	0.675
İnferior	r	-0.156	-0.163	0.026	-0.132	0.147	-0.002	0.017
	p	0.393	0.372	0.889	0.473	0.430	0.993	0.926
<i>Perifovea (μm)</i>								
Temporal	r	-0.020	-0.076	-0.054	-0.212	0.135	-0.073	0.020
	p	0.913	0.680	0.767	0.245	0.470	0.696	0.915
Superior	r	-0.031	-0.054	0.016	-0.195	-0.037	-0.252	-0.142
	p	0.866	0.769	0.929	0.284	0.842	0.171	0.437
Nazal	r	-0.172	-0.111	0.012	-0.206	0.046	-0.147	-0.110
	p	0.346	0.546	0.949	0.257	0.805	0.429	0.550
İnferior	r	-0.241	-0.062	0.092	-0.244	-0.010	-0.232	-0.073
	p	0.184	0.736	0.616	0.179	0.959	0.209	0.693

Spearman Korelasyon

Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α ve VEGF seviyelerinin ganglion hücre kompleksi komponentleriyle korelasyonu **Tablo 14**'teki gibidir. HbA1c ile ganglion hücre kompleksi komponentlerinden inferior makular RSLT kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde korelasyon saptandı. (r: 0,372, p=0,036)

Tablo 13: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile ganglion hücre kompleksi komponentlerinin korelasyon analizi

		Diyabet Süresi	HbA1c (%)	IGF	NLR	IL-1	TNF- α	VEGF
<i>mRSLT (μm)</i>								
Superior	r	0.013	0.198	0.106	-0.041	0.041	0.133	-0.189
	p	0.943	0.277	0.565	0.825	0.825	0.476	0.300
İnferior	r	-0.095	0.372	0.272	0.214	-0.120	-0.219	-0.323
	p	0.607	0.036	0.132	0.240	0.520	0.237	0.071
Total	r	-0.047	0.337	0.187	0.066	-0.038	-0.044	-0.268
	p	0.796	0.059	0.305	0.718	0.840	0.816	0.138
<i>GH-IPT (μm)</i>								
Superior	r	-0.103	0.184	0.241	-0.069	0.010	0.014	-0.148
	p	0.574	0.313	0.185	0.706	0.957	0.940	0.418
İnferior	r	-0.242	0.036	0.175	-0.123	0.091	0.108	0.023
	p	0.182	0.846	0.338	0.504	0.626	0.564	0.902
Total	r	-0.150	0.133	0.219	-0.097	0.076	0.073	-0.065
	p	0.414	0.468	0.229	0.598	0.686	0.696	0.724
<i>mRSLT+GHT (μm)</i>								
Superior	r	-0.072	0.215	0.177	-0.106	0.015	0.054	-0.203
	p	0.694	0.238	0.333	0.562	0.936	0.772	0.266
İnferior	r	-0.164	0.130	0.241	-0.001	-0.060	0.006	-0.213
	p	0.370	0.480	0.184	0.995	0.749	0.975	0.242
Total	r	-0.140	0.188	0.211	-0.063	-0.022	0.024	-0.205
	p	0.446	0.304	0.246	0.733	0.907	0.900	0.260

Spearman Korelasyon

Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α ve VEGF düzeylerinin optik disk parametreleri ve RSLT kalınlıklarıyla arasındaki korelasyon **Tablo 15**'te ele alınmıştır. Rim alanının HbA1c ile pozitif korelasyonu mevcuttu. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve düşük düzeyliydi. (r: 0.372, p=0,036)

Temporal RSLT kalınlığıyla NLO arasındaysa negatif, düşük düzeyli korelasyon saptandı.(r: -0.384, p=0,030)

Tablo 14: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile optik disk parametrelerinin korelasyon analizi

		Diyabet Süresi	HbA1c (%)	IGF-1	NLO	IL-1	TNF- α	VEGF
RİM Alanı (mm ²)	r	0.094	0.372	0.141	-0.003	-0.019	-0.012	-0.004
	p	0.609	0.036	0.441	0.985	0.919	0.948	0.984
DİSC Alanı (mm ²)	r	0.076	0.340	0.234	0.067	-0.079	0.022	-0.169
	p	0.678	0.057	0.198	0.716	0.674	0.907	0.354
CUP Volum	r	-0.073	-0.139	-0.010	0.065	0.023	0.011	-0.060
	p	0.692	0.450	0.955	0.725	0.900	0.952	0.744
RSLT Kalınlık (μm)								
Total	r	-0.076	0.223	0.173	-0.114	0.040	0.256	-0.026
	p	0.680	0.220	0.345	0.535	0.831	0.165	0.888
Superior	r	0.028	0.160	0.249	-0.023	-0.002	0.117	-0.058
	p	0.879	0.383	0.169	0.900	0.991	0.531	0.754
İnferior	r	-0.133	0.267	0.295	0.029	0.064	0.220	0.044
	p	0.467	0.139	0.102	0.873	0.732	0.235	0.813
Nazal	r	0.023	0.073	-0.077	-0.126	0.050	0.217	-0.028
	p	0.903	0.693	0.677	0.492	0.791	0.240	0.878
Temporal	r	-0.219	0.082	0.145	-0.384	-0.071	0.289	-0.121
	p	0.228	0.656	0.427	0.030	0.705	0.115	0.510

Spearman Korelasyon

Koroid kalınlıklarının diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF düzeyleriyle korelasyon analizi **Tablo 15**'te verilmiştir. Koroid kalınlıklarından subfoveal koroid kalınlığıyla diyabet süresi arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Bu korelasyon düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (r: -0.372, p=0,036)

Tablo 15: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile koroid kalınlıklarının korelasyon analizi

		Diyabet Süresi	HbA1c (%)	IGF-1	NLO	IL-1	TNF- α	VEGF
Koroid Kalınlığı (μm)								
Subfoveal	r	-0.372	-0.084	0.144	-0.148	-0.080	-0.166	-0.016
	p	0.036	0.648	0.431	0.418	0.667	0.371	0.933
N1	r	-0.337	-0.030	0.206	-0.183	-0.144	-0.210	-0.031
	p	0.059	0.871	0.257	0.315	0.440	0.258	0.866
N2	r	-0.338	-0.152	0.234	-0.190	-0.188	-0.208	-0.020
	p	0.058	0.408	0.198	0.298	0.311	0.261	0.913
T1	r	-0.243	-0.147	0.123	-0.087	-0.101	-0.145	0.072
	p	0.181	0.420	0.502	0.636	0.589	0.437	0.694
T2	r	-0.211	-0.155	0.203	-0.024	0.069	-0.013	0.228
	p	0.247	0.398	0.266	0.897	0.714	0.946	0.209
Spearman Korelasyon								

Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile OKTA 6x6 görüntülemesindeki yüzeyel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluklarının korelasyon analizi **Tablo 16**'da gösterilmiştir. Diyabet süresiyle perifovea nazal ve perifovea inferior kadranlardaki DKP damar yoğunluğu arasında orta düzeyli negatif korelasyon saptandı.(sırasıyla r değerleri: -0,427 ve -0,405, $p<0,05$). NLO düzeyiyle perifovea, perifovea inferior DKP damar yoğunluğu arasında negatif düşük düzeyli korelasyon (sırasıyla r değerleri -0,353 ve -0,364, $p<0,05$); perifovea nazal DKP damar yoğunluğu ile arasında pozitif yönlü düşük düzeyde korelasyon saptandı. (r:0,349, $p=0,05$) TNF- α ile OKTA parametrelerinden parafovea temporal kadranın yüzeyel kapiller pleksus damar yoğunluğu arasında orta düzeyli, negatif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. (r:-0.403, $p=0.025$)

Tablo 16: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile OKTA 6x6 görüntülemesindeki damar yoğunluklarının korelasyon analizi

		Diyabet Süresi	HbA1c (%)	IGF-1	NLO	IL-1	TNF- α	VEGF
YKP (%) - 6X6								
Fovea	r	-0.031	-0.077	-0.068	-0.001	0.063	0.262	0.057
	p	0.865	0.676	0.711	0.997	0.735	0.155	0.757
Parafovea	r	-0.109	0.032	0.047	-0.251	-0.164	-0.323	-0.224
	p	0.553	0.862	0.799	0.166	0.378	0.076	0.219
Temporal	r	-0.189	0.205	-0.044	-0.312	-0.204	-0.403	-0.315
	p	0.301	0.259	0.811	0.082	0.270	0.025	0.079
Superior	r	-0.008	0.133	-0.040	-0.162	-0.108	-0.302	-0.199
	p	0.965	0.469	0.828	0.374	0.564	0.098	0.276
Nazal	r	-0.139	0.074	0.186	-0.281	-0.208	-0.299	-0.304
	p	0.450	0.686	0.309	0.119	0.262	0.103	0.090
İnferior	r	-0.034	-0.112	0.083	-0.245	-0.243	-0.281	-0.238
	p	0.855	0.540	0.651	0.176	0.188	0.125	0.190
Perifovea	r	-0.094	0.236	0.111	-0.131	-0.019	-0.124	-0.103
	p	0.610	0.193	0.544	0.474	0.918	0.506	0.575
Temporal	r	-0.052	0.069	0.080	-0.149	-0.065	-0.075	-0.095
	p	0.777	0.708	0.661	0.416	0.729	0.689	0.606
Superior	r	-0.127	0.253	0.185	-0.149	-0.021	-0.107	-0.070
	p	0.488	0.162	0.311	0.415	0.911	0.565	0.703
Nazal	r	-0.060	0.349	0.047	-0.087	0.039	-0.166	-0.085
	p	0.743	0.050	0.799	0.634	0.835	0.373	0.646
İnferior	r	-0.208	0.222	0.184	-0.189	-0.021	-0.200	-0.092
	p	0.254	0.223	0.315	0.299	0.911	0.280	0.617
DKP (%) - 6X6								
Fovea	r	-0.235	0.031	0.074	-0.141	-0.011	0.038	-0.193
	p	0.195	0.865	0.686	0.443	0.954	0.839	0.291
Parafovea	r	-0.308	0.024	0.008	-0.320	-0.191	-0.237	-0.202
	p	0.086	0.897	0.966	0.074	0.305	0.200	0.268
Temporal	r	-0.236	0.081	-0.077	-0.343	-0.170	-0.297	-0.181
	p	0.193	0.658	0.677	0.055	0.361	0.105	0.322
Superior	r	-0.169	-0.050	-0.122	-0.297	-0.192	-0.141	-0.189
	p	0.356	0.784	0.507	0.098	0.300	0.448	0.300
Nazal	r	-0.325	0.017	0.219	-0.220	-0.099	-0.121	-0.071
	p	0.069	0.927	0.229	0.227	0.597	0.518	0.701
İnferior	r	-0.327	0.043	0.079	-0.346	-0.103	-0.259	-0.192
	p	0.068	0.814	0.668	0.052	0.582	0.160	0.293
Perifovea	r	-0.334	-0.001	0.102	-0.353	-0.204	-0.246	-0.234

	p	0.062	0.998	0.577	0.048	0.270	0.182	0.197
Temporal	r	-0.335	-0.009	-0.028	-0.274	-0.201	-0.109	-0.216
	p	0.061	0.962	0.880	0.129	0.278	0.560	0.236
Superior	r	-0.334	0.162	0.043	-0.290	-0.212	-0.151	-0.318
	p	0.061	0.376	0.813	0.107	0.253	0.416	0.076
Nazal	r	-0.427	0.115	0.103	0.349	-0.208	-0.181	-0.278
	p	0.015	0.530	0.575	0.050	0.260	0.330	0.124
İnferior	r	-0.405	-0.100	0.022	-0.364	-0.231	-0.166	-0.187
	p	0.021	0.585	0.904	0.040	0.210	0.373	0.307

Spearman Korelasyon

Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile OKTA 6x6 görüntülemesindeki FAZ alanı, dış retina akım alanları ve koryokapillaris akım alanının korelasyon analiz sonuçları **Tablo 17**'de sunulmuştur. NLO düzeyiyle dış retina akım alanı arasında orta düzeyli pozitif korelasyon saptandı.(r: 0.404,p=0.022)

Tablo 17: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α , VEGF ile OKTA 6x6 görüntülemesindeki FAZ alanı, akım alanları ve koroid kalınlıklarının korelasyon analizi

		Diyabet Tanı Süresi	HbA1c (%)	IGF-1	NLO	IL-1	TNF- α	VEGF
FAZ alanı	r	0.064	0.058	0.204	0.114	0.055	0.004	0.102
	p	0.729	0.752	0.263	0.534	0.768	0.985	0.578
Dış retina akım alanı	r	0.303	0.089	-0.025	0.404	0.173	0.156	0.104
	p	0.092	0.630	0.891	0.022	0.351	0.401	0.571
Koryokapillaris akım alanı	r	-0.224	-0.132	-0.120	-0.179	-0.213	-0.174	-0.123
	p	0.218	0.471	0.513	0.326	0.250	0.348	0.502

Spearman Korelasyon

Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF-a ve VEGF düzeyinin radial peripapiller kapiller pleksus damar yoğunluklarıyla korelasyon analizi **Tablo 18**'de verilmiştir. HbA1c düzeyi ile nazal-superior ve superior-nazal kadran RPK pleksus damar yoğunluğu arasında pozitif, zayıf düzeyde korelasyon saptandı. (Sırasıyla r değerleri: 0,395 ve 0,368, $p < 0,05$), IGF-1 ile superior RPK pleksus damar yoğunluğu arasında pozitif, zayıf yönde korelasyon saptandı. ($r: 0,371, p = 0,037$) NLO değeriyle temporal inferior RPK damar yoğunluğu arasında anlamlı, negatif yönde zayıf düzeyde ($r: -0,365, p = 0,040$); NLO değeriyle temporal-superior RPK damar yoğunluğu arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. ($r: 0,361, p = 0,042$)

Tablo 18: Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, IL-1, TNF-a, VEGF düzeyinin radial peripapiller kapiller pleksusu damar yoğunluklarıyla korelasyonu

		Diyabet Süresi	HbA1c (%)	IGF-1	NLO	IL-1	TNF- α	VEGF
RPK (%)								
Tüm	r	-0.050	0.337	0.119	-0.214	0.117	-0.020	0.028
	p	0.784	0.059	0.518	0.240	0.530	0.916	0.880
Optik disk içi	r	-0.007	0.273	0.278	-0.057	0.131	-0.066	0.048
	p	0.972	0.130	0.123	0.758	0.483	0.726	0.796
Peripapiller	r	-0.096	0.338	0.201	-0.253	0.130	-0.019	0.036
	p	0.602	0.058	0.271	0.163	0.485	0.921	0.847
Superior-Yarı	r	-0.096	0.326	0.224	-0.281	0.122	-0.059	0.009
	p	0.600	0.069	0.217	0.119	0.514	0.752	0.961
İnferior-Yarı	r	-0.069	0.235	0.074	-0.293	0.100	0.011	0.063
	p	0.709	0.195	0.688	0.103	0.592	0.953	0.732
Nazal	r	-0.042	0.214	0.102	-0.090	-0.036	0.081	0.003
	p	0.821	0.239	0.578	0.626	0.849	0.666	0.986
Superior	r	-0.182	0.160	0.371	-0.165	-0.014	0.030	-0.036
	p	0.320	0.383	0.037	0.367	0.940	0.871	0.846
Nazal-Superior	r	-0.087	0.395	0.253	-0.180	0.120	-0.063	0.029
	p	0.635	0.025	0.163	0.324	0.520	0.735	0.874
Nazal-İnferior	r	0.009	0.176	-0.017	-0.101	0.146	0.050	0.137
	p	0.961	0.336	0.929	0.582	0.433	0.788	0.453
İnferior-Nazal	r	0.053	0.211	0.037	-0.156	0.186	0.098	0.207
	p	0.775	0.246	0.839	0.394	0.318	0.598	0.257

Inferior-Temporal	r	-0.071	0.131	0.100	-0.216	0.068	-0.048	0.020
	p	0.699	0.474	0.587	0.236	0.716	0.798	0.914
Temporal-Inferior	r	-0.195	0.055	0.194	-0.365	-0.165	-0.146	-0.248
	p	0.284	0.766	0.287	0.040	0.375	0.433	0.170
Temporal-Superior	r	-0.032	0.089	0.018	0.361	-0.103	-0.072	-0.103
	p	0.862	0.628	0.922	0.042	0.580	0.699	0.573
Superior-Temporal	r	-0.214	0.167	0.234	-0.233	0.199	-0.112	0.091
	p	0.239	0.360	0.198	0.199	0.284	0.547	0.621
Superior-Nazal	r	0.054	0.368	0.319	-0.068	0.198	0.000	0.034
	p	0.769	0.038	0.076	0.711	0.286	1.000	0.853

Spearman Korelasyon



5.TARTIŞMA

DM'nin oftalmolojik etkileri literatürde çokça araştırma konusu olmuştur. Diyabetik hastalar diyabet süresi, DR varlığı ya da yokluğu, iyi kontrollü veya kötü kontrollü olmasına göre çalışmalarda farklı alt gruplarda değerlendirilmiştir. Hem laboratuvar parametrelerle hem de oftalmolojik görüntüleme yöntemleriyle gruplar ele alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise 10 yılın üzerinde Tip 2 DM tanısı olup kötü glisemik kontrole sahip olmasına rağmen klinik olarak DR saptanmayan olgular değerlendirilmiştir. Detaylı laboratuvar analizleri, serum enflamasyon parametreleri, ayrıntılı oftalmolojik muayene ve görüntülemeleri yapılmıştır ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır.

Diyabet tanı süresinin oftalmolojik etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Diyabet süresi artmasıyla ve kötü glisemik kontrolle birlikte DR gelişim prevalansının doğru orantılı olarak arttığı bulunmuştur.[50] [51]

DM multisitemik etkilere sahip bir hastalıktır. Bu etkinin altında yatan neden enflamasyon kaskadının aşırı aktivasyonudur. Enflamasyonun artışıyla sitokinlerin salınımı, hücre içi ve hücre dışı etkilenmelere yol açar. Buna bağlı olarak serum ve kan parametrelerinde değişiklikler saptanır. Bu parametrelerin başında kan lipit düzeyleri gelir. Diyabetik hastalarla sağlıklı kontrollerin kıyaslandığı çalışmalarda TG, LDL ve total kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu ancak HDL değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. [52-56] Kontrol grubuna göre diyabetik hastalarda TG düzeyinde artış, LDL ve HDL düzeyinde azalma gösteren çalışmalar da vardır.[55] Bizim çalışmamızda TG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı, LDL ve HDL düzeyi ise kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu.

DM tanı kriterlerinin arasında AKŞ ve HbA1c değerlerinin yüksekliği bulunur. HbA1c, eritrositin ömrüyle korele olarak glisemik kontrol hakkında bilgi verir.[57] C-peptit düzeyi, pankreas beta hücrelerinin rezervini tahmin etmede kullanılır. Tip 2 DM'nin ilk aşamalarında C-peptit düzeyinin arttığı ancak ilerleyen dönemlerde beta hücre fonksiyonu azalacağı için C-peptit düzeyinin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur. [58] C-peptit düzeyinde diyabetik grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı

farklılık saptamayan çalışma da mevcuttur.[59] Çalışmamızda C-peptit düzeyleri için her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. AKŞ ve HbA1c düzeyi anlamlı olarak hasta grubunda yüksek saptandı.

DM'deki enflamasyonun sistemik etkilerinden biri olarak tiroit fonksiyon testlerindeki değişiklikler birçok çalışmaya konu olmuştur. Jali ve ark. diyabetik hastalarda tiroit fonksiyon bozukluğunun prevalansının arttığını ve diyabetin süresiyle de korelasyon gösterdiğini bildirmiştir.[60]Diyabetik hastalarda özellikle hipotiroidi riski arttığı ve buna binaen serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinin düştüğü ancak TSH düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği bildirilmiştir. Hipergliseminin hipotalamohipofizer etkisiyle TSH salınımında ve periferik tirozin deiyodinaz aktivitesi üzerindeki etkisiyle T4'ten T3'e dönüşümün azaldığı bildirilmiştir [61-63] Çalışmamızda literatüre uygun olarak TSH ve serbest T4'ün kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, serbest T3'ün de anlamlı olarak düşük bulundu.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati kan ve idrar protein düzeylerinde değişikliklere sebep olmaktadır. Literatürde diyabetik hastalarda böbrek fonksiyon testlerini ve mikroalbümin düzeyini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı kontrol grubuyla diyabetik hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda diyabetik hastalarda anlamlı olarak kreatinin değeri yüksek bildirilmiştir.[64, 65].Bizim çalışmamızda böbrek yetmezliği tanısı olmayan hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Kreatinin değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Ancak spot idrardaki mikroalbümin oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikle bulunmuştur. Klinik olarak DR gelişmeyen hasta grubunda mikroalbümin düzeyinin yüksek olması diyabetik nefropatinin DR gelişiminden daha önce başlayacağını gösterebilir.

DM'de öncelikle hiperglisemiye pankreas beta hücresinde, kronik süreçte ise diğer tüm hücreler düzeyinde aşırı mitokondriyal yanıt verilir. Bu yanıtla hücre içi reaktif oksijen radikalleri artar. Karbonhidrat, yağ ve lipit düzeyinde değişiklikler meydana gelir. Mitokondriyal fonksiyonlarındaki değişiklikler, insülin direncine yol açan oksidatif stresi tetikler ve sistemik enflamasyona katkıda bulunur. Enflamasyon yollarındaki aktivasyonla hücre içi gen ekspresyonlarında artış, serumda enflamasyon parametrelerinin artışına sebep olur. [66-68]Literatürde diyabetik hastaların kan

analizlerinde enfeksiyon ve enflamasyon parametrelerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Nötrofil ve lenfosit sayılarının her biri tek parametre olarak ele alındığında diyabetik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre lenfosit sayısında anlamlı bir değişiklik saptanmadığı yönünde sonuçlar varken lenfosit ve nötrofil sayılarında anlamlı olarak artış saptandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.[69,70] Enflamasyon parametresi olarak kullanımı yaygınlaşan nötrofil/lenfosit oranının (NLO) diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. [71-74] Çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Akut faz reaktanlarından olan CRP ve ESR düzeyleri enflamasyon ve enfeksiyon durumlarında düzeyleri artmaktadır. Enflamasyonun diyabet gelişimi üzerindeki etkisi sebebiyle literatürde diyabetik hastaların serum CRP ve ESR düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Çalışmalarda CRP ve ESR düzeyleri diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir. [75, 76]. Bizim çalışmamızda da CRP ve ESR düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Diyabetik hastalarda serum IGF-1 düzeyleri, glukoz hemostazı düzeyinde insülin etkinliğinin artmasına aracılık etmesi sebebiyle önem arz eder. Bu sebeple seviyelerindeki düşüşün Tip-2 DM gelişme riskini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur. [77, 78] Bizim çalışmamızda iki grup arasında IGF-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

VEGF, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde anahtar rol oynayan güçlü ve çok fonksiyonlu bir sitokindir. Diyabetik hastalarda düzeylerinin değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Barbara ve ark. iyi kontrollü Tip-2 DM hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı araştırmada özellikle VEGF iki grup açısından anlamlı bir farka sahip değildi. Ancak diyabetik hastalarda VEGF düzeyinin arttığını belirten çalışmalar da mevcuttur. [25, 79] Çalışmamızda VEGF düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Diyabetteki enflamasyonun laboratuvar analizlerine yansıyan bir diğer parametresi IL-1 ve TNF- α 'dır. Mitokondriyal aktivasyon artışıyla beraber gen ekspresyonlarında

ve dolayısıyla sitokin salınımında artış meydana gelmektedir. Kanda bulunan IL-1'in çoğunluğunu IL- β oluşturur. IL-1, enflamasyonda ve kan retina bariyerinin bozulmasında etkilidir. TNF- α ekspresyonu da enflamatuvar basamakların aktivasyonunda önemli rol oynar. Literatürde diyabetik hastalarla sağlıklı kontrolleri IL-1 ve TNF- α düzeyi açısından karşılaştıran makaleler mevcuttur. IL-1 ile TNF- α düzeyinin, Tip-2 DM'li hastalarda sağlıklı hastalara kıyasen istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulan çalışmalar mevcuttur.[80, 81] Bizim çalışmamızda IL-1ve TNF- α düzeyi için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. 10 yılın üzerinde Tip 2 DM tanısı olan, kötü glisemik kontrollü ancak DR gelişmeyen çalışma grubumuzda DR gelişmemesi, bu hastalardaki serum enflamasyon parametrelerinin henüz yükselmemiş olmasından kaynaklanabilir.

Literatürde diyabetik olgularda AU ve ÖKD gibi biometri ölçümlerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı çalışmalar mevcuttur. AU'nun diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha kısa saptandığı çalışmalar gibi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur.[82] [83] Yaşla birlikte azalan ön kamara derinliği (ÖKD), diyabet gelişimiyle birlikte sağlıklı kontrole göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. ÖKD'deki azalmanın lens kalınlığındaki sorbitol birikimiyle geliştiği savunulmuştur. [84, 85] Balta ve ark. yaptığı çalışmada ise diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre ÖKD açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir.[86] Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki grup arasında AU, ÖKD açısından anlamlı fark saptanmadı.

Diyabetik hastaların ön segment muayenelerini ve GİB'ini değerlendirip sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çalışmalar vardır. Literatürde bu çalışmaların sonuçlarında farklılıklar bildirilmiştir. Zülhisham ve ark, GİB ve SKK değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada sağlıklı kontrollere göre diyabetli hastalarda GİB ve SKK anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HbA1c ve diyabet tanı yılıyla bu korelasyonun arttığı bildirilmiştir. [87, 88] SKK'nin istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışını saptayan ve GİB değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur.[88, 89] Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak GİB kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. SKK'de ise diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre artış saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ön segment parametrelerinden biri olan EHY için diyabetik hastalarda anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında diyabetik grupta korneal EHY'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bildirilmiştir. [90, 91] Bu duruma, endotel hücrelerindeki azalmış Na/K ATPaz aktivitesine ikincil olarak permeabilite artışıyla gelişen apoptozun neden olduğu bildirilmiştir.[91] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grupta EHY kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklükte saptandı.

Diyabet, enflamasyon sürecine ikincil olarak oftalmolojik nörovasküler dejenerasyonlara sebep olur. Retina kalınlığında, GHK'de ve RSLT'de incelleme dejenerasyonun yansımalarındandır. Kapiller damar yoğunluğunda anlamlı düşüş diyabetik hastalardaki değişikliklerindedir. Oftalmolojik görüntüleme yöntemleriyle DR bulguları saptanabilir. Hatta DR gelişmeyen olgularda bile erken dönemde değişiklikler kantitatif olarak değerlendirilebilir. [92-94] Çalışmalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla DR'si olmayan veya hafif NPDR'li hastalarda retinal kalınlıkta anlamlı azalma saptanmıştır. Başka bir çalışmada da perifoveal temporal retinal kalınlıkta sağlıklı kontrollere kıyasen diyabetik hastalarda anlamlı bir düşüş saptanmış, diyagramın geri kalanındaki kalınlık değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. [95-97] Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak retinal kalınlıkları hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalmış saptandı. Özellikle bu fark parafoveal retina kalınlıklarında belirgindi. Diyabet tanı süresi, HbA1c düzeyi, IGF-1, NLO, IL-1, TNF- α ve VEGF düzeyleri ile retinal kalınlıklar arasında korelasyon saptanmadı.

Koroid retinanın önemli bir kısmının beslenmesi ve oksijenizasyonundan sorumludur. Diyabetin anjiyopatik etkilerine ikincil olarak koroid kalınlıklarının ele alındığı çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda sadece santral koroid kalınlığı bazılarında ise santral, temporal, nazal koroid kalınlıkları değişen mesafelerde değerlendirilmiştir. Subfoveal, temporal ve nazal koroid kalınlığının diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Diyabete ikincil olarak gelişen koroid kan akımındaki azalmayla koroid atrofisine bağlı kalınlığın azaldığı öngörülmektedir.[98-102] Çalışmamızda koroid kalınlıkları hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre düşük saptandı. Ancak fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Diyabetin oftalmolojik nörodejeneratif etkileri sebebiyle GHK ve RSLT kalınlıkları birçok araştırmaya konu olmuştur. Optik disk görüntülemelerinde retina sinir lifi tabakası(RSLT) ve GH-IPT kalınlıklarının sağlıklı kontrollere göre diyabetik kişilerde anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda da diyabetik hastalarda RSLT incelse de sadece temporal ve inferior kadranlardaki incelme anlamlı olarak düşük bulunmuştur.[103-105] Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak temporal RSLT’de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı incelme saptandı. Bu değer NLO ile zayıf negatif korelasyon gösterdi.

OKTA, oftalmolojide gittikçe daha yaygın kullanılmaktadır. Yüzeysel ve derin kapiller damar yoğunlukları, FAZ alanı, koryokapiller akım alanı hakkında kantitatif verilere ulaşım sağlar. DR ile birlikte gelişen FAZ alanında genişleme, damar yoğunluklarındaki azalma OKTA aracılığıyla görüntülenebilmektedir. Hatta DR saptanmadan gelişen değişikliklerin de görüntülenmesine aracılık etmektedir.[106, 107] Dimitrova ve ark. yaptığı çalışmada DR gelişmemiş hastalarda sağlıklı kontrollere göre parafoveal yüzeysel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluklarında azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak foveal, parafoveal (temporal, inferior, superior ve nazal) damar yoğunlukları açısından DM hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. [108-111] Bizim çalışmamızda YKP parafoveal tüm kadranlarda(temporal, süperior, nazal, inferior) ve perifoveal tüm kadranlarda (temporal, süperior, nazal, inferior) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. DKP’de ise foveal ve perifoveal tüm kadranlarda (temporal, süperior, nazal, inferior) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Bu değerlerden parafoveal temporal YKP, TNF- α ile perifoveal DKP NLO ile ve perifoveal inferior ve nazal kadranlar diyabetin süresiyle korele bulundu.

FAZ, makulada koni fotoreseptör tabakasının yoğun olduğu vasküler yapıların olmadığı önemli bir alandır. Diyabetik hastalarda bu bölgenin anatomik ve vasküler açıdan değişiklikleri mevcuttur ve bu değişiklikler farklı çalışmalarda ele alınmıştır. Takase ve ark. yaptığı çalışmada FAZ alanı diyabetik hasta ve sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır. Diyabetik hastalarda FAZ alanı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte saptanmıştır.[112, 113] Çalışmamızda FAZ alanı iki grup arasında karşılaştırılmış ve literatürle uyumlu olarak hasta grupta FAZ alanı yüksek saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Koryokapillaris akım alanı makula beslenmesinde önemli bir yer tutar. Bu tabakanın diyabetik hastalarda değişiklikleri hakkında çalışmalarda farklı sonuçları mevcuttur. DR'si olmayan DM hastalarıyla sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada koryokapillaris akımında azalma bildiren çalışmalar gibi iki grup arasında anlamlı farklılık saptamayan çalışmalar da mevcuttur.[108, 109] Koryokapillaris akım alanında da literatüre uyumlu olarak azalma saptandı. Dış retinal akım alanında ve koryokapillaris alanının NLO ve HbA1c ile korelasyonları mevcuttu.

Diyabetin patoloji mekanizmasının temelinde enflamasyon vardır. Diyabet süresinin uzunluğu, kötü glisemik kontrol enflamasyon şiddetini artırarak diyabetik retinopati gelişimini hızlandıracak risk faktörlerinin başındadır. Çalışmamızda glisemik kontrolü kötü, 10 yıl ve üzeri Tip 2 DM olmasına rağmen DR gelişmemiş olgularda sağlıklı kontrollere kıyasla serum enflamasyon parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. DR gelişmemesinin nedeni serum enflamasyon parametrelerinde artış olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bu hasta grubundaki mikroalbümin düzeyinin anlamlı yüksekliği, diyabetik nefropatinin DR'den daha erken başladığını gösterebilir. Klinik olarak DR saptanmayan hastalarda da nörovasküler değişikliklerin varlığı non invaziv olarak detaylı OKT ve OKTA görüntülemeleriyle kantitatif olarak tespit edilebilir. Bu konunun daha net anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serisi üzerinde yapılacak olan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

Hasta grubunda vücut ağırlığı ve VKİ daha yüksek tespit edildi.

Literatürle uyumlu olarak TG seviyesi hasta grubunda yüksek; LDL ve HDL düzeyleri düşük saptandı.

Tiroit fonksiyon testleri de literatürle uyumlu olarak değerlendirildi. TSH ve serbest T4 yüksek ancak serbest T3 kontrol grubuna göre düşük saptandı.

Böbrek yetmezliği olmayan hasta grubunda mikroalbümin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek tespit edildi..

Enflamasyon parametrelerinden olan CRP ve ESR, diyabetik hastalarda daha yüksek bulundu

NLO, IGF-1, IL-1, VEGF ve TNF- α değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Diyabetik hastalarda GİB değerleri anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

SKK değerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış mevcuttu.

EHY diyabetik hastalarda anlamlı olarak düşük tespit edildi.

DR gelişmemesine rağmen retinal kalınlıklar diyabetik hastalarda foveal ve parafoveal kadranlarda daha ince saptandı.

RSLT kalınlıkları kontrol grubuna göre daha ince saptandı. Temporal RSLT kalınlığıyla istatistiksel olarak anlamlı incelmeye gösterdi.

GHK'de ise özellikle inferior ve total GH-IPT kalınlıklarında anlamlı incelmeye tespit edildi.

Koroid kalınlıkları, diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ancak fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yüzeysel ve derin kapiller pleksus retinal damar yoğunluklarının diyabetik hastalarda azaldığı belirlendi.

Diyabetik grupta FAZ alanının anlamlı olmayan artışı; koryokapillaris akım alanının anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Diyabet süresi, HbA1c, IGF-1, NLO, TNF- α ile zayıf ve orta derecede korelasyon gösteren damar yoğunlukları, koroid kalınlıkları saptandı. Ancak IL-1 ve VEGF ile anlamlı korelasyon gösteren görüntüleme alt parametresi saptanmadı.



7.KAYNAKLAR

1. Brun, T. and P. Maechler, *Beta-cell mitochondrial carriers and the diabetogenic stress response*. Biochim Biophys Acta, 2016. **1863**(10): p. 2540-9.
2. Magliano, D.J., E.J. Boyko, and I.D. Atlas, *What is diabetes?*, in *IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition*. 2021, International Diabetes Federation.
3. Tang, X., et al., *Associations of insulin resistance and beta-cell function with abnormal lipid profile in newly diagnosed diabetes*. Chin Med J (Engl), 2022. **135**(21): p. 2554-2562.
4. Fong, D.S., et al., *Diabetic retinopathy*. Diabetes care, 2004. **27**(10): p. 2540-2553.
5. Sabanayagam, C., et al., *Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review*. The lancet Diabetes & endocrinology, 2019. **7**(2): p. 140-149.
6. Oshitari, T., *Neurovascular Impairment and Therapeutic Strategies in Diabetic Retinopathy*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **19**(1).
7. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**(Suppl 1): p. S67-74.
8. Ogurtsova, K., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040*. Diabetes Res Clin Pract, 2017. **128**: p. 40-50.
9. Pullen, T.J. and G.A. Rutter, *When less is more: the forbidden fruits of gene repression in the adult β -cell*. Diabetes Obes Metab, 2013. **15**(6): p. 503-12.
10. Thorens, B., *GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis*. Diabetologia, 2015. **58**(2): p. 221-32.
11. Ighodaro, O.M., *Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus*. Biomed Pharmacother, 2018. **108**: p. 656-662.
12. Ashcroft, F.M., *K(ATP) channels and insulin secretion: a key role in health and disease*. Biochem Soc Trans, 2006. **34**(Pt 2): p. 243-6.
13. Eliasson, L., et al., *Novel aspects of the molecular mechanisms controlling insulin secretion*. The Journal of physiology, 2008. **586**(14): p. 3313-3324.
14. Rharass, T., et al., *Ca²⁺-mediated mitochondrial reactive oxygen species metabolism augments Wnt/ β -catenin pathway activation to facilitate cell differentiation*. J Biol Chem, 2014. **289**(40): p. 27937-51.
15. Gaschler, M.M. and B.R. Stockwell, *Lipid peroxidation in cell death*. Biochem Biophys Res Commun, 2017. **482**(3): p. 419-425.
16. Forrester, S.J., et al., *Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling*. Circ Res, 2018. **122**(6): p. 877-902.
17. Ozcan, U., et al., *Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes*. Science, 2004. **306**(5695): p. 457-61.
18. de Luca, C. and J.M. Olefsky, *Inflammation and insulin resistance*. FEBS Lett, 2008. **582**(1): p. 97-105.
19. Hotamisligil, G.S., N.S. Shargill, and B.M. Spiegelman, *Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance*. Science, 1993. **259**(5091): p. 87-91.
20. Anty, R., et al., *The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and NASH*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(8): p. 1824-33.
21. Du Clos, T.W., *Pentraxins: structure, function, and role in inflammation*. ISRN Inflamm, 2013. **2013**: p. 379040.
22. Dinarello, C.A., *Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity*. Immunol Rev, 2018. **281**(1): p. 8-27.
23. Margaryan, S., et al., *Hypomethylation of IL1RN and NFKB1 genes is linked to the dysbalance in IL1 β /IL-1Ra axis in female patients with type 2 diabetes mellitus*. PLoS One, 2020. **15**(5): p. e0233737.

24. Zielonka, T., *Angiogenesis. Part II. Factors that modulate the process of formation of new blood vessels*. Allergy Asthma Immunol, 2004. **9**(1): p. 25-31.
25. Ruszkowska-Ciastek, B., et al., *A preliminary evaluation of VEGF-A, VEGFR1 and VEGFR2 in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus*. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, 2014. **15**: p. 575-581.
26. Chellappan, D.K., et al., *Gene therapy and type 1 diabetes mellitus*. Biomed Pharmacother, 2018. **108**: p. 1188-1200.
27. Gregory, G.A., et al., *Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022. **10**(10): p. 741-760.
28. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. Diabetes Care, 2019. **42**(Suppl 1): p. S13-s28.
29. Hu, F.B., et al., *Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women*. N Engl J Med, 2001. **345**(11): p. 790-7.
30. Dabelea, D., et al., *Diabetes in Navajo youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study*. Diabetes Care, 2009. **32** Suppl 2(Suppl 2): p. S141-7.
31. Fuchsberger, C., et al., *The genetic architecture of type 2 diabetes*. Nature, 2016. **536**(7614): p. 41-47.
32. Guariguata, L., et al., *Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy*. Diabetes Res Clin Pract, 2014. **103**(2): p. 176-85.
33. Hartling, L., et al., *Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research*. Ann Intern Med, 2013. **159**(2): p. 123-9.
34. Landon, M.B., et al., *A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes*. N Engl J Med, 2009. **361**(14): p. 1339-48.
35. Parikh, N.I., et al., *Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2021. **143**(18): p. e902-e916.
36. Klein, B.E., *Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy*. Ophthalmic Epidemiol, 2007. **14**(4): p. 179-83.
37. Tan, T.E. and T.Y. Wong, *Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 1077669.
38. Wang, W. and A.C.Y. Lo, *Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(6).
39. Bek, T., *Diameter Changes of Retinal Vessels in Diabetic Retinopathy*. Curr Diab Rep, 2017. **17**(10): p. 82.
40. Beltramo, E. and M. Porta, *Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences*. Curr Med Chem, 2013. **20**(26): p. 3218-25.
41. Huang, H., et al., *Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition*. Diabetes, 2015. **64**(1): p. 200-12.
42. Abcouwer, S.F., *Müller Cell-Microglia Cross Talk Drives Neuroinflammation in Diabetic Retinopathy*. Diabetes, 2017. **66**(2): p. 261-263.
43. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes*. Ophthalmology, 2008. **115**(11): p. 1859-68.
44. Škrha, J., et al., *Glucose variability, HbA1c and microvascular complications*. Rev Endocr Metab Disord, 2016. **17**(1): p. 103-10.
45. Lenters-Westra, E., et al., *Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts*. Diabetes Res Clin Pract, 2013. **99**(2): p. 75-84.

46. Kim, H.U., S.P. Park, and Y.K. Kim, *Long-term HbA1c variability and the development and progression of diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes*. *Sci Rep*, 2021. **11**(1): p. 4731.
47. Sabanayagam, C., et al., *Ten Emerging Trends in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy*. *Ophthalmic Epidemiol*, 2016. **23**(4): p. 209-22.
48. Aumann, S., et al., *Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization*, in *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*, J.F. Bille, Editor. 2019, Springer
49. Oshitari, T., *The Pathogenesis and Therapeutic Approaches of Diabetic Neuropathy in the Retina*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(16).
50. Choi, B. and F. Shi, *Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey*. *Diabetologia*, 2001. **44**: p. 1221-1231.
51. Zhang, G., et al., *Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in China: a multi-hospital-based cross-sectional study*. *Br J Ophthalmol*, 2017. **101**(12): p. 1591-1595.
52. Arora, M., et al., *A study on lipid profile and body fat in patients with diabetes mellitus*. *The Anthropologist*, 2007. **9**(4): p. 295-298.
53. Sabahelkhier, M.K., et al., *A study of lipid profile Levels of Type II Diabetes Mellitus*. *Nova Journal of Medical and Biological Sciences*, 2016. **5**(2): p. 1-9.
54. Tagoe, D.N.A. and P. Amo-Kodieh, *Type 2 diabetes mellitus influences lipid profile of diabetic patients*. *Annals of Biological Research*, 2013. **4**(6): p. 88-92.
55. Bitzur, R., et al., *Triglycerides and HDL cholesterol: stars or second leads in diabetes?* *Diabetes Care*, 2009. **32 Suppl 2**(Suppl 2): p. S373-7.
56. Hettihewa, L.M., et al., *Lipid abnormalities in type 2 diabetes mellitus patients in Sri Lanka*. 2009.
57. Kahlon, A.S. and R. Pathak, *Patterns of glycemic control using glycosylated hemoglobin in diabetics*. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2011. **3**(3): p. 324-328.
58. Chen, J., et al., *The role of C-peptide in diabetes and its complications: an updated review*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023. **14**: p. 1256093.
59. Covic, A.M., et al., *Serum C-peptide concentrations poorly phenotype type 2 diabetic end-stage renal disease patients*. *Kidney international*, 2000. **58**(4): p. 1742-1750.
60. Jali, M., et al., *Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients*. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2017. **11**: p. S105-S108.
61. Swamy, R., et al., *Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type II Diabetes Mellitus*. *Biomedical research*, 2012. **23**(2): p. 170-172.
62. Hage, M., M. Zantout, and S. Azar, *Thyroid disorders and diabetes mellitus*. *J Thyroid Res*. 2011; 439463. 2011.
63. Schlienger, J., et al., *Effect of diabetic control on the level of circulating thyroid hormones*. *Diabetologia*, 1982. **22**: p. 486-488.
64. Mishra, K., et al., *Relationship between fasting blood glucose, serum urea, serum creatinine and duration of diabetes in Type-2 diabetic patients*. *Flora Fauna*, 2015. **21**(1): p. 127-32.
65. Mohamed, H.M., A. Eltom, and A.L. Osman, *Determination and Evaluation of Serum Lipid Profile, Creatinine and Glycated hemoglobin (HbA1c%) in Sudanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity*. *Saudi Journal of Biomedical Research*, 2019. **4**(10): p. 338-348.
66. Szendroedi, J., E. Phielix, and M. Roden, *The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus*. *Nature Reviews Endocrinology*, 2012. **8**(2): p. 92-103.

67. Rovira-Llopis, S., et al., *Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications*. Redox biology, 2017. **11**: p. 637-645.
68. Prasun, P., *Role of mitochondria in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 2020. **19**(2): p. 2017-2022.
69. Kahraman, C., et al., *The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study*. Arch Med Sci, 2016. **12**(3): p. 571-5.
70. Akbas, E.M., et al., *Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy*. Int J Clin Exp Med, 2014. **7**(7): p. 1794-801.
71. Woo, S.J., et al., *Elevated systemic neutrophil count in diabetic retinopathy and diabetes: a hospital-based cross-sectional study of 30,793 Korean subjects*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(10): p. 7697-703.
72. Ulu, S.M., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy*. Diabetes Technol Ther, 2013. **15**(11): p. 942-7.
73. Wang, R.T., et al., *Neutrophil-Lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes*. J Diabetes Complications, 2015. **29**(2): p. 245-9.
74. Lou, M., et al., *Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients*. BMC endocrine disorders, 2015. **15**: p. 1-6.
75. Mungamuri, A., S. Kumar, and U.H. Devi, *Comparison of Inflammatory Markers like C-Reactive Protein, Total Leukocyte Count and Erythrocyte Sedimentation Rate in Type II Diabetes Mellitus*. Journal of Health and Allied Sciences NU, 2018. **8**(01): p. 11-14.
76. Ogbera, A.O. and A.O. Azenabor, *Lipoprotein (a), C-reactive protein and some metabolic cardiovascular risk factors in type 2 DM*. Diabetology & metabolic syndrome, 2010. **2**: p. 1-5.
77. Sandhu, M.S., et al., *Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study*. The Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1740-1745.
78. Sesti, G., et al., *Plasma concentration of IGF-I is independently associated with insulin sensitivity in subjects with different degrees of glucose tolerance*. Diabetes care, 2005. **28**(1): p. 120-125.
79. Wei, Y., et al., *Increased serum VEGF-B level is associated with renal function impairment in patients with type 2 diabetes*. Frontiers in Endocrinology, 2022. **13**: p. 862545.
80. Qian, J. and Y. Huang, *Expression of TNF- α and IL-1 β in Peripheral Blood of Patients with T2DM Retinopathy*. Comput Math Methods Med, 2022. **2022**: p. 9073372.
81. Jhuma, K.A., A.S. Giasuddin, and M.S. Hossain, *Status of Serum Pro-inflammatory Cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α) and Anti-inflammatory Cytokines (IL-4, IL-10, IL-13) in Newly Diagnosed Bangladeshi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. Mymensingh Med J, 2023. **32**(4): p. 1149-1155.
82. KHULUQI, R.H., N. Handayani, and N.W. Anandita, *CENTRAL CORNEAL THICKNESS IN METABOLIC SYNDROME POPULATION, NON-METABOLIC SYNDROME POPULATION, AND DIFFERENT BODY MASS INDEX POPULATION*. Ophthalmologica Indonesiana, 2023. **49**(S2).
83. Pierro, L., et al., *Axial length in patients with diabetes*. Retina, 1999. **19**(5): p. 401-4.
84. Saw, S.M., et al., *The relationship between anterior chamber depth and the presence of diabetes in the Tanjong Pagar Survey*. Am J Ophthalmol, 2007. **144**(2): p. 325-6.

85. Hashemi, H., et al., *Anterior Chamber Angle and Anterior Chamber Volume in a 40- to 64-Year-Old Population*. *Eye Contact Lens*, 2016. **42**(4): p. 244-9.
86. Balta, Ö. and H.H. Telek, *Comparison of Corneal Endothelial Cell Morphology, Intraocular Pressure and Anterior Chamber Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus and Healthy Eyes*. *EC Ophthalmology*, 2022. **13**: p. 25-33.
87. Zulfhisham, M., H. Suhaimi, and I. Shatriah, *Central Corneal Thickness and Intraocular Pressure in Children with Type 1 Diabetes Mellitus*. *Korean J Ophthalmol*, 2023. **37**(6): p. 462-467.
88. Luo, X.Y., et al., *Direct and Indirect Associations Between Diabetes and Intraocular Pressure: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018. **59**(5): p. 2205-2211.
89. Goldich, Y., et al., *Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea*. *J Cataract Refract Surg*, 2009. **35**(4): p. 715-9.
90. Jha, A., A. Verma, and A.R. Alagorie, *Association of severity of diabetic retinopathy with corneal endothelial and thickness changes in patients with diabetes mellitus*. *Eye (Lond)*, 2022. **36**(6): p. 1202-1208.
91. Choo, M., et al., *Corneal changes in type II diabetes mellitus in Malaysia*. *Int J Ophthalmol*, 2010. **3**(3): p. 234-6.
92. Chhablani, J., et al., *Neurodegeneration in type 2 diabetes: evidence from spectral-domain optical coherence tomography*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2015. **56**(11): p. 6333-6338.
93. Satue, M., et al., *Ability of swept source OCT technology to detect neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy*. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 2020. **64**: p. 367-377.
94. da Silva, M.O., et al., *Early neurovascular retinal changes detected by swept-source OCT in type 2 diabetes and association with diabetic kidney disease*. *International Journal of Retina and Vitreous*, 2021. **7**: p. 1-9.
95. Chen, Y., et al., *Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes*. *BMC Ophthalmol*, 2016. **16**: p. 12.
96. Jiang, J., et al., *Analysis of Changes in Retinal Thickness in Type 2 Diabetes without Diabetic Retinopathy*. *J Diabetes Res*, 2018. **2018**: p. 3082893.
97. Biallostowski, C., et al., *Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy*. *Br J Ophthalmol*, 2007. **91**(9): p. 1135-8.
98. Torabi, H., et al., *Choroidal Thickness and Hemoglobin A1c Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. *J Ophthalmic Vis Res*, 2019. **14**(3): p. 285-290.
99. Lee, H.K., J.W. Lim, and M.C. Shin, *Comparison of choroidal thickness in patients with diabetes by spectral-domain optical coherence tomography*. *Korean J Ophthalmol*, 2013. **27**(6): p. 433-9.
100. Regatieri, C.V., et al., *Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography*. *Retina*, 2012. **32**(3): p. 563-8.
101. Sahinoglu-Keskek, N., et al., *Influence of glycosylated hemoglobin on the choroidal thickness*. *Int Ophthalmol*, 2018. **38**(5): p. 1863-1869.
102. Abadia, B., et al., *Choroidal thickness measured using swept-source optical coherence tomography is reduced in patients with type 2 diabetes*. *PLoS One*, 2018. **13**(2): p. e0191977.
103. Lee, M.W., et al., *Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer and Microvasculature in Prolonged Type 2 Diabetes Patients Without Clinical Diabetic Retinopathy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021. **62**(2): p. 9.
104. Ezhilvendhan, K., et al., *Evaluation of Macular Thickness, Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Patients among Type 2 Diabetes*

- Mellitus Using Optical Coherence Tomography*. J Pharm Bioallied Sci, 2021. **13**(Suppl 2): p. S1055-s1061.
105. Sohn, E.H., et al., *Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016. **113**(19): p. E2655-64.
 106. Fernández-Espinosa, G., et al., *Retinal Vascularization Abnormalities Studied by Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in Type 2 Diabetic Patients with Moderate Diabetic Retinopathy*. Diagnostics, 2022. **12**(2): p. 379.
 107. Li, Z., et al., *Optical coherence tomography angiography findings of neurovascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy*. Acta diabetologica, 2018. **55**: p. 1075-1082.
 108. Zlatanović, M., et al., *The Determination of Type 2 Diabetes Mellitus's Impact on the Density of Retinal Blood Vessels and the Choriocapillaris: Optical Coherence Tomography Angiography Study*. J Ophthalmol, 2021. **2021**: p. 7043251.
 109. Dimitrova, G., et al., *Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017. **58**(1): p. 190-196.
 110. Kim, K., E.S. Kim, and S.Y. Yu, *Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes*. Br J Ophthalmol, 2018. **102**(9): p. 1226-1231.
 111. Carnevali, A., et al., *Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy*. Acta diabetologica, 2017. **54**: p. 695-702.
 112. Takase, N., et al., *ENLARGEMENT OF FOVEAL AVASCULAR ZONE IN DIABETIC EYES EVALUATED BY EN FACE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY*. Retina, 2015. **35**(11): p. 2377-83.
 113. Aitchison, R.T., et al., *Measuring the foveal avascular zone in diabetes: A study using optical coherence tomography angiography*. J Diabetes Investig, 2022. **13**(4): p. 668-676.