

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA RETİNAL
VE KOROİDAL KALINLIK DEĞİŞİKLİKLERİNİN
SPEKTRAL DOMAIN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sercan Koray SAĞDIÇ
Hv.Tbp.Kd.Ütğm.

GÖZ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2016

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA RETİNAL
VE KOROİDAL KALINLIK DEĞİŞİKLİKLERİNİN
SPEKTRAL DOMAIN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sercan Koray SAĞDIÇ
Hv.Tbp.Kd.Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Göz Hastalıkları Uzmanlık Dalı İçin Öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıőtır.

TEZ DANIŞMANI

Taner KAR

Yrd.Doç.Tbp.Bnb.

İSTANBUL
2016

ONAY SAYFASI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na:

“Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Retinal ve Koroidal Kalınlık Değişikliklerinin Spektral Domain Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Servisi Şefliği'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Taner KAR (.....)

Üye: Prof. Hv. Tbp. Tuğg. Melih Hamdi ÜNAL (.....)

Üye: Doç. Dr. Yelda ÖZKURT (.....)

Üye: Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Taner KAR (.....)

ONAY:

Hv.Tbp.Kd.Ütğm. Sercan Koray SAĞDIÇ'ın 24.06.2016 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİÇ

Profesör Deniz Tabip Tümamiral

Askeri Tıp Fakültesi Dekanı

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Retinal ve Koroidal Kalınlık Değişikliklerinin Spektral Domain Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi konulu uzmanlık tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servis Şefliği tarafından Ekim 2015 tarihinde verilmiş ve etik kurul onayını takiben çalışmaya başlanmıştır. Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bize her zaman engin bilgi ve deneyimi ile önderlik eden sayın hocam, GATA HEH Cerrahi Bölümler Başkanı ve Göz Hastalıkları Servis Şefi Prof.Hv.Tbp.Tuğg. Melih Hamdi ÜNAL'a şükran ve saygılarımı sunuyorum. Tezimin hazırlanmasında bana yol gösterip üstün bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocam, Yrd.Doç.Tbp.Bnb. Taner KAR'a, bilgi ve becerimin artması ve yetişmemde büyük katkıları ve emeği olan değerli hocalarım, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Murat SÖNMEZ, Doç.Hv.Tbp.Alb. Ali AYATA, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Yb. Yıldırım YILDIRIM'a teşekkürlerimi arz ederim. Tezimin istatistiksel veri analizi sürecinde değerli vaktini, deneyimlerini, bilgisini ve yardımını esirgemeyen Uzm.Dz.Tbp.Kd.Yzb. Akın ÇAKIR'a, uzmanlık eğitimim esnasındaki katkılarından dolayı kliniğimizde görev yapmış olan Uzm.Hv.Tbp.Bnb. Kadir ÇOLAKOĞLU'na, Uzm.Dr. Mehmet SABAHYILDIZI'na, Uzm.J.Tbp.Kd.Yzb. Kenan OLCAY'a, Uzm.J.Tbp.Kd.Yzb. Eyüp DÜZGÜN'e, Uzm.J.Tbp.Kd.Yzb. Abdullah KAYA'ya, uzmanlık eğitimim esnasında birlikte görev yaptığımız değerli mesai arkadaşlarım J.Tbp.Kd.Ütg. Tuncay TOPAL'a, Dz.Tbp.Kd.Ütg. Cihan BÜYÜKAVŞAR'a, Hv.Tbp.Kd.Ütg. YAVUZ ÇAKIR'a, Dz.Tbp.Ütg. Şükrü SEVİNÇLİ'ye, Dz.Tbp.Ütg. Fatih TOPSAKAL'a, J.Tbp.Ütg. Şenol AYDIN'a ve diğer tüm yardımcı sağlık personelimize katkı ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunuyorum. Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, bu günlere gelmemde büyük emeği olan anne ve babama, uzmanlık eğitimim ve tez hazırlık sürecimde sabırla bana destek olan sevgili eşime minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Sercan Koray SAĞDIÇ

Hava Tabip Kıdemli Üsteğmen

ÖZET

Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Retinal ve Koroidal Kalınlık Değişikliklerinin Spektral Domain Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, maküla ödemi olmayan tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tanılı hastalarda meydana gelen retinal ve koroidal kalınlık değişikliklerinin Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) tetkiki ile in vivo olarak ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında tip 2 DM tanılı ve nonproliferatif diyabetik retinopati izlenen 43 hastanın 60 gözü Grup 1 olarak belirlenmiştir. Tip 2 DM tanılı ve diyabetik retinopati izlenmeyen 47 hastanın 89 gözü Grup 2 olarak belirlenmiştir. Yaş ve cinsiyet uyumlu seçilen, tip 2 DM tanısı olmayan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 46 hastanın 88 gözü kontrol grubu olarak tanımlanmıştır. Hastaların demografik ve klinik verileri, HbA1c seviyeleri, oftalmolojik muayene bulguları kayıt altına alınmıştır. Tüm hastaların retinal tabaka kalınlıkları ve koroid kalınlığı SD-OKT tetkiki ile analiz edilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk ve GİB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.109$, $p=0.727$, $p=0.576$, $p=0.206$). DM süresi, insülin tedavi sıklığı, tedavi süresi ve HbA1c seviyesi Grup 1 hastalarda Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.01$, $p<0.001$). Santral maküla kalınlığı (SMK)'nın Grup 2'de kontrol grubuna göre, dış nazal ve dış üst kadranda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu saptanmış olup ($p=0.007$, $p=0.011$), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Grup 1'de santral foveal retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığının diğer iki gruba göre anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiş olup ($p=0.009$, $p=0.012$), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Grup 1'de ganglion hücre tabakası (GHT) kalınlığının tüm iç kadrarlarda Grup 2'ye göre anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiştir ($p=0.005$, $p=0.011$, $p=0.002$, $p=0.015$). Grup 1'de santral fovea, iç nazal, iç temporal, ve iç üst kadrarlardaki GHT kalınlığının kontrol grubuna göre belirgin derece azalmış olduğu gösterilmiştir ($p=0.015$, $p=0.001$, $p=0.010$, $p=0.010$). İç pleksiform tabaka (İPT) kalınlığının Grup 1'in iç nazal, iç

temporal ve iç üst kadranslarında diğer iki gruba göre anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir ($p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.009$, $p=0.001$, $p=0.003$). Grup 1 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında iç nükleer tabaka (İNT) kalınlığının dış nazal ve dış temporal kadranda Grup 1 lehine yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.014$, $p=0.001$). Grup 1'in İNT kalınlığının santral fovea ve dış temporal kadranda Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiş olup ($p=0.017$, $p=0.002$), Grup 2 ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Grup 1'in dış nükleer tabaka (DNT) kalınlığının, tüm dış kadranslarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). Grup 2'de DNT kalınlığının, iç nazal ve tüm dış kadranslarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu izlenmiş olup ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.013$), Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Retina pigment epiteli (RPE) kalınlığı açısından Grup 1 ile Grup 2 arasında (iç nazal kadrans hariç) ve Grup 1 ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Grup 2'de RPE kalınlığının tüm iç kadranslarda, dış nazal, dış temporal ve dış üst kadranslarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.001$, $p=0.007$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.008$, $p=0.002$, $p=0.001$). Gruplar arasında koroid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Grup 1 hastalarda, dış retina kalınlığı ve RPE kalınlığı subfoveal koroid kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon göstermektedir ($r= 0.255$, $p=0.050$; $r= 0.286$, $p=0.027$). Sonuç olarak diyabetik hastalarda, mikrovasküler ve nörodejeneratif değişikliklere bağlı olarak bazı retinal tabakalarda (GHT, İPT) belirgin incelme, bazı tabakalarda (İNT, DNT, RPE) ise belirgin kalınlaşma meydana geldiği tespit edilmiştir. Koroid kalınlığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte, diyabetik hastalarda koroid kalınlığının artma eğiliminde olduğu izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, optik koherens tomografi, retina kalınlığı, koroid kalınlığı

Yazar: Dr. Sercan Koray SAĞDIÇ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Taner KAR

ABSTRACT

The Evaluation of Retinal and Choroidal Thickness Changes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography

The purpose of this study was to assess the changes in retinal and choroidal thickness in vivo in diabetic patients who have diabetic retinopathy or not, using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) imaging. In this study, we examined 60 eyes of 43 diabetic patients with diabetic retinopathy (as Group 1), 89 eyes of 47 diabetic patients without diabetic retinopathy (as Group 2) and 88 eyes of 46 age and sex matched individuals without diabetes (as control group). The study parameters included demographical data, HbA1c level, biomicroscopy and ophthalmoscopy examination findings, best corrected visual acuity, axial length and intraocular pressure. The thickness of each retinal layers and choroid measured by SD-OCT. There were no differences in age, gender, axial length or intraocular pressure among the groups ($p=0.109$, $p=0.727$, $p=0.576$, $p=0.206$). The participants in Group 1, showed a significantly higher hemoglobin A1c and insulin treatment rate, longer diabetic duration and insulin treatment duration ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.01$, $p<0.001$) than participants in Group 2. In Group 2 patients, the thickness of central macula were found to be significantly thicker than control group in the outer nasal and outer temporal fields ($p=0.007$, $p=0.011$). In Group 1 patients, the thickness of retinal nerve fiber layer were found to be significantly thinner than other groups in central subfield ($p=0.009$, $p=0.012$). In Group 1 patients, the thickness of ganglion cell layer (GCL) were found to be significantly thinner than Group 2 patients in all inner fields ($p=0.005$, $p=0.011$, $p=0.002$, $p=0.015$). In Group 1 patients, the thickness of GCL were found to be significantly thinner than control group in central subfield, inner nasal, inner temporal and inner superior fields ($p=0.015$, $p=0.001$, $p=0.010$, $p=0.010$). In Group 1 patients, the thickness of inner plexiform layer (IPL) were found to be significantly thinner than other groups in inner nasal, inner temporal and inner superior fields ($p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.009$, $p=0.001$,

p=0.003). In Group 1 patients, the thickness of inner nuclear layer (INL) were found to be significantly thicker than control group in outer nasal and outer temporal fields (p=0.014, p=0.001). In Group 1 patients, the thickness of outer nuclear layer (ONL) were found to be significantly thicker than control group in outer nasal, outer temporal, outer superior and outer inferior fields (p=0.002, p<0.001, p=0.001, p=0.001). In Group 2 patients, the thickness of ONL were found to be significantly thicker than control group in inner nasal, outer nasal, outer temporal, outer superior and outer inferior fields (p=0.001, p=0.001, p=0.002, p<0.001, p=0.013). In Group 2 patients, the thickness of retina pigment epithel layer (RPE) were found to be significantly thicker than control group in inner nasal, inner temporal, inner superior, inner inferior, outer nasal, outer temporal and outer superior fields (p=0.001, p=0.007, p=0.002, p<0.001, p=0.008, p=0.002, p=0.001). No significant difference was found between groups in terms of choroidal thickness (p>0.05). In Group 1 patients, correlation analysis showed a positive correlation between subfoveal choroidal thickness and outer retinal layer thickness and RPE thickness (r= 0.255, p=0.050; r= 0.286, p=0.027). In conclusion, in diabetic patients, as a result of microvascular and neurodegenerative changes, the thickness of some retinal layers (INL, ONL, RPE) increase while the thickness of some retinal layers (GCL, IPL) decrease. Although there is no statistically significant difference between the groups, the choroidal thickness tends to be thicker in diabetic patients.

Keywords: Diabetes mellitus, optical coherence tomography, retinal thickness, choroidal thickness.

Author: Sercan Koray SAĞDIÇ, M.D.

Consultant: Taner KAR, M.D. Assistant Professor

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Retina Anatomi ve Histolojisi	6
2.1.1 Maküla Anatomi ve Histolojisi	6
2.1.2. Retinanın Yapısal Elemanları ve Tabakaları	8
2.1.3 Retinanın Vasküler Dolaşımı	14
2.1.4. Kan-Retina Bariyeri	15
2.2. Koroid Anatomi ve Histolojisi	15
2.3. Diyabetik Retinopati	17
2.3.1. Risk Faktörleri	17
2.3.2. Patogenez ve Biyokimyasal Mekanizmalar	20
2.3.3. Anatomik Lezyonlar ve Klinik Bulgular	23
2.3.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması ve Evreleri	27
2.3.5. Diyabetik Maküla Ödemi	30
2.4. Diyabetik Retinopatide Nöral Mekanizmalar	33
2.5. Diyabetik Koroidopati	34
2.6. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	34
2.6.1. Renkli Fundus Fotografisi.....	35
2.6.2. Fundus Floresein Anjiyografi	35
2.6.3. Optik Koherens Tomografi	36

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	41
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri	41
3.3. Genel Oftalmolojik Muayene	42
3.4. Diyabetik Retinopati ve Maküla Ödemi Değerlendirmesi	43
3.5. Retina Tabakalarının SD-OKT ile Analizi	43
3.6. Koroid Kalınlığının EDI-OKT ile Analizi	46
3.7. İstatiksel Analiz	48
4. BULGULAR	50
4.1. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri	50
4.2. Retina Tabakalarının Kalınlık Analizi	52
4.2.1. Santral Maküla Kalınlığı Analizi	52
4.2.2. Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı Analizi	53
4.2.3. Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığı Analizi	54
4.2.4. İç Pleksiform Tabaka Kalınlığı Analizi	55
4.2.5. İç Nükleer Tabaka Kalınlığı Analizi	56
4.2.6. Dış Pleksiform Tabaka Kalınlığı Analizi	57
4.2.7. Dış Nükleer Tabaka Kalınlığı Analizi	58
4.2.8. Retina Pigment Epiteli Kalınlığı Analizi	59
4.2.9. İç Retina Kalınlığının Analizi	60
4.2.10. Dış Retina Kalınlığının Analizi	61
4.2.11. Koroidal Kalınlık Analizi	62
4.2.12. Demografik ve Sistemik Faktörlerin Etkisinin Analizi	63
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	89
7. KAYNAKLAR	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCORD	: Diyabette Kardiyovasküler Risk Kontrolü Çalışması (<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>)
BM	: Bruch Membranı
D	: Diyoptri
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>)
DLM	: Dış Limitan Membran
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Maküla Ödemi
DNT	: Dış Nükleer Tabaka
DPT	: Dış Pleksiform Tabaka
DR	: Diyabetik Retinopati
DRCR Net	: Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (<i>Diabetic Retinopathy Clinical Research Network</i>)
EDI-OKT	: Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi
ERM	: Epi-retinal Membran
ETDRS	: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>)
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
GHT	: Ganglion Hücre Tabakası
GİB	: Göz İçi Basıncı
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
İGSÜ	: İleri Glikolizasyon Son Ürünleri
İLM	: İç Limitan Membran
İNT	: İç Nükleer Tabaka
İPT	: İç Pleksiform Tabaka
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler
İS/DS	: Fotoreseptör Hücre İç Segment/Dış Segment
İVTA	: İntravitreal Triamsinolon Asetonid

KAMÖ	: Klinik Olarak Anlamlı Maküla Ödemi
NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NV	: Neovaskülerizasyon
NVD	: Disk Neovaskülerizasyonu
NVE	: Herhangi Bir Yerde Neovaskülerizasyon
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PRF	: Panretinal Fotokoagülasyon
RPE	: Retina Pigment Epiteli
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
SD-OKT	: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
SMK	: Santral Maküla Kalınlığı
TD-OKT	: Time Domain Optik Koherens Tomografi
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>)
VEBF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WESDR	: Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması (<i>Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy</i>)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Maküla Anatomisi	7
2.2 Retina, retina pigment epiteli ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi	9
2.3. SD-OKT ile alınmış ve segmentasyon uygulanmış retinal kesit Görüntüsü	39
2.4. Diyabetli bir hastadan EDI modu ile elde edilmiş SD-OKT kesiti	39
3.1. ETDRS gridine göre belirlenmiş 9 ayrı retinal bölgenin sağ göz için şematize edilmiş görünümü	45
3.2. SD-OKT tetkiki ile elde edilmiş santral maküla kalınlığı haritası ve kalınlık ölçüm değerleri	45
3.3. SD-OKT tetkiki ile elde edilmiş ganglion hücre tabakası haritası ve kalınlık ölçüm değerleri	46
3.4. EDI-OKT modunda alınan kesitte koroid sınırlarının görünümü	47
3.5. Manuel koroidal kalınlık ölçümleri	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
4.1. Graplara göre demografik ve klinik özellikler	51
4.2. Graplara göre santral maküla kalınlığı ölçüm değerleri	52
4.3. Graplara göre retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçüm değerleri	53
4.4. Graplara göre ganglion hücre tabakası kalınlığı ölçüm değerleri	54
4.5. Graplara göre iç pleksiform tabaka kalınlığı ölçüm değerleri	55
4.6. Graplara göre iç nükleer tabaka kalınlığı ölçüm değerleri	56
4.7. Graplara göre dış pleksiform tabaka kalınlığı ölçüm değerleri	57
4.8. Graplara göre dış nükleer tabaka kalınlığı ölçüm değerleri	58
4.9. Graplara göre retina pigment epitel kalınlığı ölçüm değerleri	60
4.10. Graplara göre iç retina kalınlığı ölçüm değerleri	61
4.11. Graplara göre dış retina kalınlığı ölçüm değerleri	62
4.12. Graplara göre koroid kalınlığı ölçüm değerleri	63
5.1 Spectralis OKT'nin kullanıldığı koroidal kalınlık analizi çalışmaları	85

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (1). DM prevelansı giderek artmakta olup Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 2025 yılı itibariyle dünya genelinde 300 milyon DM hastası olacağı öngörülmektedir (2, 3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada DM prevelansı %13.7 olarak bulunmuştur (4). DM'nin alt tipleri; tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer sebeplere (genetik, cerrahi, medikasyon, enfeksiyon) bağlı gelişen DM olarak sınıflandırılabilir.

Tip 2 DM dokuların insülin kullanımının bozulduğu insülin rezistansı ile başlar ve artan insülin ihtiyacı ile birlikte pankreasın insülin üretim yeteneğini giderek kaybetmesi ile devam eder. DM hastalarının çoğu (>%90) tip 2 diyabetlidir ve tanı genellikle 40 yaş üzerinde konulmaktadır.

DM, makrovasküler ve mikrovasküler düzeyde patolojilere yol açmakta, miyokard enfarktüsü, stroke, böbrek yetmezliği, diyabetik retinopati, santral-periferik nöropati gibi birçok komplikasyonlara neden olmaktadır (5). Diyabetik retinopati (DR) DM'nin mikrovasküler değişikliklere bağlı, tedavi edilebilir, kronik bir komplikasyondur. DM tedavi ve takibinde son yıllarda meydana gelen gelişmelere rağmen diyabetik retinopati halen önlenabilir görme kaybı nedenlerinin en önde gelen sebeplerinden biridir (6, 7).

Diyabetin süresi diyabetik retinopati gelişimindeki en önemli risk faktörlerindendir. 20 yıldan uzun süreli tip 1 DM tanısı olan hastaların yaklaşık olarak tamamında ve tip 2 DM tanısı olan hastaların %60'ından fazlasında değişik derecelerde retinopati gelişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması (*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*, WESDR) tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarında DR prevelansını sırasıyla %71 ve %47 olarak bildirmiştir (8, 9). Ülkemizde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ise DR prevalansı, 30 yaş üzeri insüline bağımlı diyabet hastalarında %50.5, insüline bağımlı olmayan diyabet hastalarında ise %22.7 olarak bildirilmiştir (10).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS), Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (*Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT) Araştırma Grubu ve Ohkubo ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda uygulanan sıkı glisemik kontrolün diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını azalttığı rapor edilmiştir (11-13). Kan basıncı regülasyonunun da diyabetin hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonları üzerinde olumlu etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14, 15). Metabolik düzensizliğin her ne kadar nöronlara ve retinanın destek hücrelerine direkt etkisi olsa da, hastalığın asıl klinik bulguları maküla ödemi ve neovaskülarizasyona yol açan retinal vasküler yapılarıdaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. DR, başlıca nonproliferatif DR (NPDR) ve proliferatif DR (PDR) olarak iki alt sınıfa ayrılır. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabetik retinopatinin tüm evrelerinde görülebilir ve diyabete bağlı görme azlığının en sık nedenidir (16). WESDR çalışmasında PDR ve DMÖ prevalansı tip 1 DM hastalarında sırasıyla %23 ve %11, tip 2 DM hastalarında ise sırasıyla %6 ve %8 olarak bildirilmiştir (9, 17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise PDR ve DMÖ prevalansı 30 yaş altı insüline bağımlı diyabet hastalarında sırasıyla %6.5 ve %11.2, insüline bağımlı olmayan hastalarda ise sırasıyla %12.8 ve %17.1, 30 yaş üstü insüline bağımlı diyabet hastalarında PDR ve DMÖ prevalansı sırasıyla %11.2 ve %27, insüline bağımlı olmayan hastalarda ise sırasıyla %2.8 ve %9.7 olarak rapor edilmiştir (10).

Yukarıda bahsedildiği üzere, maküla ödemi ve proliferatif evrede görülen retinal değişiklikler diyabetik hastalarda oluşan görme kaybının başlıca sebepleridir ve diyabetik retinopatili hastaların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. DR'li hastalarda görme kaybının önlenmesi ve tedavi edilmesi amacıyla geçmişten bu yana bir çok çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla yapılmış çalışmalardan biri olan Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) ile klinik olarak anlamlı DMÖ olgularında fokal/grid lazer fotokoagülasyon tedavisinin faydalığı olduğu, ayrıca erken lazer fotokoagülasyon tedavisinin diyabetik

retinopati progresyonunu, vitrektomi ihtiyacını ve ciddi görme kaybı riskini azalttığı gösterilmiştir (18, 19). Son yıllarda lazer fotokoagülasyon ile birlikte veya ona alternatif olarak uygulanabilecek farmakolojik ajanlara yönelik çalışmalar da artmıştır. Diffüz diyabetik maküla ödemli olgulara primer tedavi olarak intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu uygulamasının görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir (20). Fakat Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*, DRCR Net) grubu tarafından yapılan bir çalışmada DMÖ'lü hastalarda fokal lazer fotokoagülasyon ile İVTA enjeksiyonunun etkinliği karşılaştırılmış ve fokal lazer uygulamasının üstün olduğu rapor edilmiştir (21). Vaskülogenez ve anjiogenezin düzenlenmesinde rol oynayan ve vasküler permeabilite artışına yol açan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEBF) diyabetik retinopatili hastaların oküler sıvılarında kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunduğu, hastalığın şiddeti ile VEBF düzeyindeki artışın doğru orantılı olduğu ve panretinal fotokoagülasyon (PRF) uygulanan PDR olgularında vitreustaki VEBF düzeyinin belirgin oranda düştüğü rapor edilmiştir (22). Ayrıca deneysel hayvan modellerinde VEBF blokajının iris ve retina neovaskülarizasyonunda anlamlı gerileme sağladığı gösterilmiştir (23). Yapılan çalışmalar ile birlikte VEBF'in DR patogeneziindeki önemi anlaşılmıştır. Bu bilgiler ışığında geliştirilen anti-VEBF ajanların intravitreal kullanımı sıklık kazanmış ve DR'li olgulara yönelik yapılan birçok çalışmada intravitreal anti-VEBF ajanların etkinliği gösterilmiştir (24-27).

Diyabetik retinopati her ne kadar tedavi edilebilir bir komplikasyon olarak karşımıza çıksa da, günümüzde gelişen teknolojik imkanların yardımıyla erken tanı, uygun takip ve yönetim önem taşımaktadır. Diyabetin yol açtığı retinal mikrovasküler değişimler tipik olarak hastalığın başlangıcından yıllar sonra oftalmoskopi ile tespit edilebilir hale gelirler (16). Geçmişte diyabetin göz üzerindeki erken bulgularına yönelik yapılan çalışmalarda, köpekler ve ratlardaki deneysel diyabet modellerinde ve insan otopsi çalışmalarında kapiller perisitlerin kaybı ve kapiller bazal membranın kalınlaşması ile karakterize erken dönem retinal vasküler değişiklikler

izlenmiştir (28-34). Ayrıca hastalığın erken döneminde, glial hücre reaktivitesi, glutamat metabolizması değişimleri, nöron hücre ölümü dahil retinal parankimal hücrelerdeki değişikliklere dair bazı ön kanıtlar bildirilmiştir (35-41). Bu bulguların tamamına yakını histopatolojik incelemeler yoluyla elde edilmiştir.

Günümüzde diyabetik retinopati taraması, tanısı ve takibinde oftalmoskopik muayenenin yanı sıra renkli fundus fotoğraflama, fundus floresin anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) tetkikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. OKT, son yıllarda hızla gelişme gösteren invaziv olmayan bir tetkiktir ve kullanım alanları giderek genişlemektedir. Diyabetik retinopatide OKT, yaygın olarak DMÖ ve vitreoretinal ara yüzey problemlerinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (16). OKT görüntüleme, retina özelliklerini ve patolojilerini kalitatif olarak değerlendirebildiği gibi DR'nin erken evrelerinde henüz biyomikroskopik veya anjiyografik olarak tespit edilemeyen retinal yapısal değişiklikleri kantitatif ölçümlerle objektif olarak ortaya koyabilmektedir (42-44). Spektral domain OKT (SD-OKT) nin geliştirilmesi ile birlikte konvansiyonel OKT cihazlarına göre daha yüksek çözünürlüklü ve daha hızlı tarama özellikli görüntüler elde edilebilmiş ve bu gelişme retinanın tüm katmanlarının ayrı ayrı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (45). SD-OKT teknolojisindeki bir diğer yenilik de retinanın altında kalan derin dokuları görüntüleme imkanı sağlayan ve koroidin tam kat görüntülenmesini mümkün kılan artırılmış derinlikli görüntüleme (*Enhanced Depth Imaging*) özellikli OKT (EDI-OKT) dir (46). Erken dönem DR olgularında, doppler ultrasonografi ile koroidal kan akımının foveal bölgede azalmış olduğu gösterilmiştir (47). Koroide yönelik yapılan histopatolojik çalışmalarda ise diyabetik retinopatinin, koroidal arteriol ve kapiller duvarlarında periyodik asit Schiff pozitif materyal birikimi ve kalınlaşma yaptığı, arterioskleroz insidansını arttırdığı (48), koryokapiller endotelyumunda atrofiye, koryokapillarisite oklüzyona, koroidal mikroanevrizma ve neovaskülarizasyon gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (49-51). EDI-OKT görüntülemenin kullanıma girmesiyle beraber retina

tabakalarının ayrıntılı incelenmesine ek olarak diyabetin koroid üzerindeki etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmaların sayısı da giderek artmaktadır.

Bu çalışma kapsamında, maküla ödemi olmayan tip 2 DM tanılı hastalarda meydana gelen retinal ve koroidal kalınlık değişikliklerinin Spektral Domain Optik Koherens Tomografi tetkiki ile in vivo olarak ortaya konulması amaçlanmıştır.



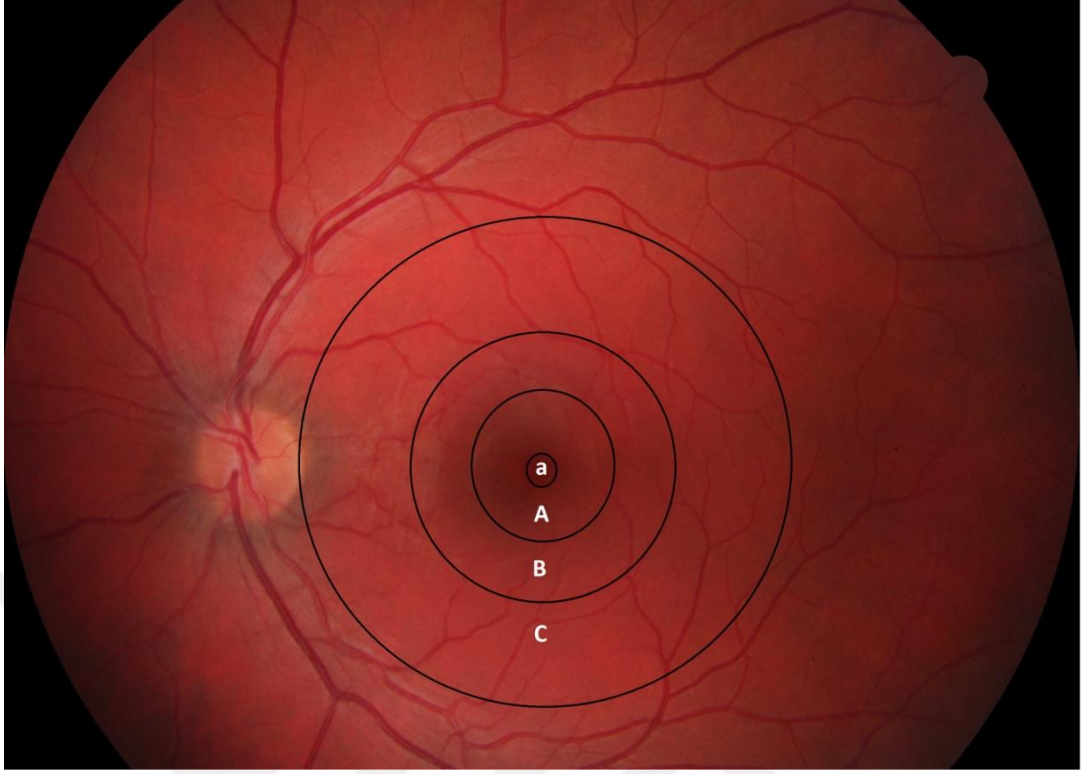
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi

Retina gözün en iç yüzeyini kaplayan ve embriyolojik olarak önbeyinin bir çıkıntısı olan optik vezikülden gelişmiş nöral bir yapıdır. Sensöryel retina ora serrataya kadar devam eder ve pars planada non-pigmente siliyer epitelyum ile devam eder. Ora serrata temporalde yaklaşık 2.1 mm nazalde ise 0.7-0.8 mm genişliğindedir. Nazalde temporale göre daha anterior yerleşimlidir. Retina transparan bir doku olup en kalın olduğu bölge optik disk etrafıdır ve yaklaşık olarak bu bölgede 560 µm kalınlığa ulaşmaktadır. Ekvatorda 180 µm, ora serratada 100 µm, foveal bölgede ise yaklaşık 250 µm kalınlığındadır (52). Retina periferden arka kutba yani santrale doğru yaklaştıkça anatomik ve histolojik olarak değişiklikler gösterir.

2.1.1 Maküla Anatomi ve Histolojisi

Maküla, maküla lutea veya santral retina olarak da adlandırılabilir. Anatomik olarak, ksantofil ve iki ya da daha çok sıra ganglion hücre tabakası içeren, yaklaşık 5.5 mm çapında, merkezi optik disk merkezinin yaklaşık olarak 4 mm temporal ve 0.8 mm aşağısında konumlanmış, retinanın arka kutbundaki bölümüdür (53). Maküla bölgesi içerdiği ganglion hücre tabakası açısından periferel retinadan farklılaşır. Makülada birçok kattan oluşan ganglion hücre tabakası bulunurken periferel retinada ganglion hücre tabakası sadece bir kattan oluşmaktadır (54). Mikroskopik anatomiye göre maküla birkaç bölgeye ayrılabilir. Bu bölgeler periferden santrale doğru; perifovea, parafovea, fovea, foveola ve umbo olarak sıralanmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Maküla Anatomisi a. Foveola A. Fovea B. Parafovea C. Perifovea (GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

Perifovea, parafoveayı çevreleyen yaklaşık 1.5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede birkaç kat ganglion hücre tabakası ve altı kat bipolar hücre tabakası bulunmaktadır (55).

Parafovea, foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki alandır. Burada 4-6 katlı ganglion hücre tabakası ve 7-11 katlı bipolar hücre tabakası bulunmaktadır (55).

Fovea, makülanın merkezinde retinanın iç yüzeyinde çukurluk meydana gelmiş bölgedir. Fundus muayenesinde foveanın sınırları iç limitan membranın neden olduğu halka benzeri yansıma şeklinde görülür ve yaklaşık 1.5 mm çapında (optik disk boyutu), ortalama 250 µm kalınlığındadır. Yaklaşık 22°'lik bir eğim yapan bu çukurluğu lateral yerleşimli bipolar hücreler, iç nükleer tabakada yer alan horizontal hücreler, Amakrin hücreler ve Müller glia nükleusları oluşturmaktadır. Ayrıca bazal membran kalınlığının fovea marjiniinde en yüksek kalınlık değerine ulaşması da foveal çukurluğun

oluşması ile ilişkilendirilmektedir. Foveada bulunan sirküler kapiller sistem iç nükleer tabakada yerleşmiştir (54, 56).

Foveola, foveanın merkezine verilen isimdir. Santral koni buketini çevreleyen, 350 µm çapında ve 150 µm kalınlığındaki alandır. Bu avasküler bölgede, uzamış ve dış limitan membran ile bağlantı kurmuş yoğun koni paketleri bulunmaktadır (54). Konilerin yanı sıra foveolada bulunan diğer retinal tabakalar iç limitan membran, dış pleksiform tabaka, dış limitan membran ve retina pigment epitelidir.

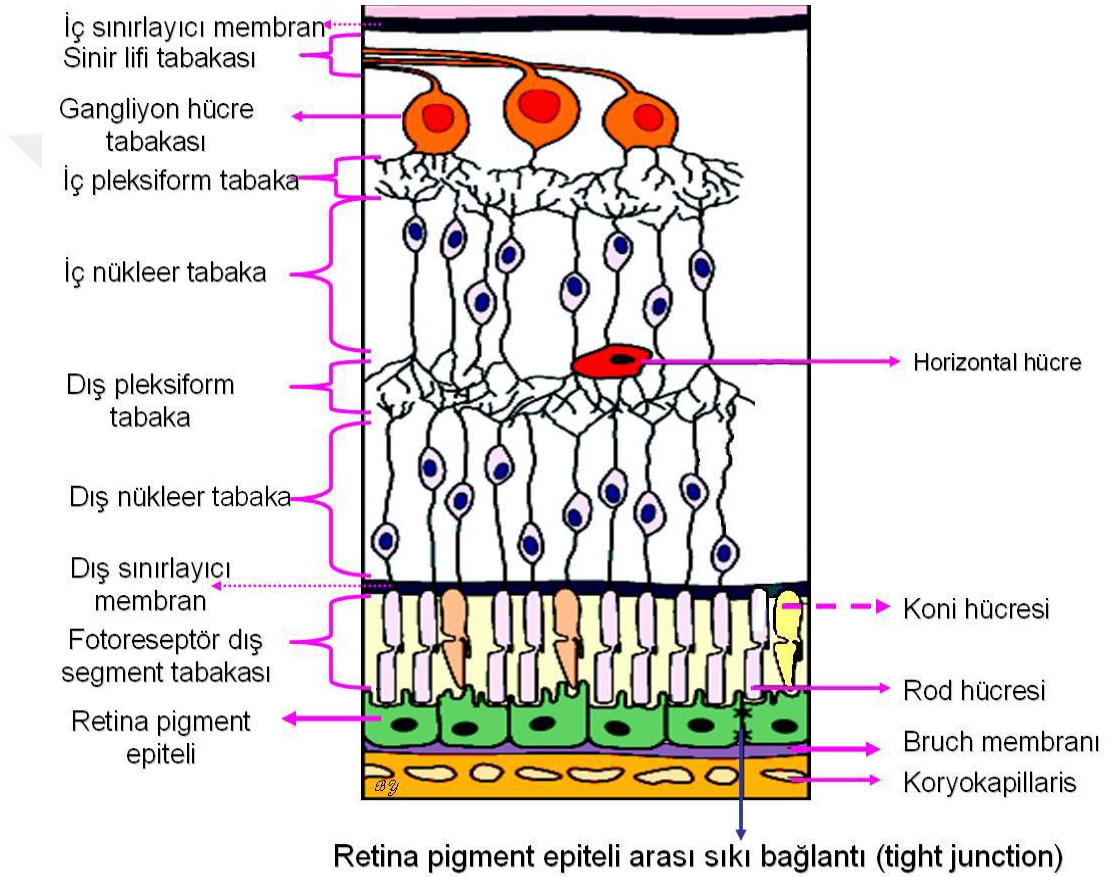
Umbo, foveolanın merkezindeki küçük çukurluğa verilen isimdir. Umbo makülanın tam merkezini temsil etmektedir. Koni hücrelerinin en yoğun olarak bulunduğu bölgedir. Bu bölgedeki 150-200 µm çapındaki alanda bulunan koni hücrelerine santral koni paketi adı verilmektedir. Koni hücrelerinin iç segmentleri dış limitan membran ile bağlantı halindedir, aksonları ise radial ve periferik uzanım göstererek dış pleksiform tabakayı (Henle tabakası) oluştururlar. Koni hücrelerinin iç ve dış segmentleri Müller glia hücrelerinin uzantıları tarafından çevrelenmiştir ve hemen dış limitan membranın altında yer almaktadır (57, 58).

2.1.2 Retinanın Yapısal Elemanları ve Tabakaları

Retina dört ana hücre grubundan meydana gelmektedir. Bunlar; nöronlar, glial hücreler (astrosit, Müller, mikrogliya), epitelyal hücreler (retina pigment epiteli) ve vasküler hücrelerdir. Retinada beş temel tipte nöronal hücre bulunmaktadır; fotoreseptör hücreler, bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve ganglion hücreleri. Bu hücreler nöron gövdelerinden oluşan üç belirgin tabakada organize olmuşlardır. Bunlar dış nükleer tabaka, iç nükleer tabaka ve ganglion hücre tabakasıdır. Bu tabakalar arasındaki sinapslardan dış pleksiform ve iç pleksiform tabakalar meydana gelmektedir (59, 60). Sensöryel retinayı akson ve dendritler arasındaki sinapslar aracılığıyla birbirine bağlanmış, birbirine komşu dokuz belirgin tabakaya ayırarak inceleyebiliriz (52). Bu tabakaların dıştan içe doğru sıralaması şu şekildedir (Şekil 2.2):

- Fotoreseptör hücre (iç segment/dış segment) tabakası
- Dış limitan membran

- Dış nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- İç nükleer tabaka
- İç pleksiform tabaka
- Ganglion hücre tabakası
- Retina sinir lifi tabakası
- İç limitan membran



Şekil 2.2 Retina, retina pigment epiteli ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi. (Dr. Hikmet ÖZÇETİN, Klinik Göz Hastalıkları , Nobel Tıp Kitapevleri, 2003)

2.1.2.1 Fotreseptör Hücre İç Segment/Dış Segment (İS/DS) Tabakası

Fotreseptör hücreler basil (rod) ve koni (kon) olmak üzere iki tiptir. Dış segment fotosensitivite , iç segment ise metabolik faaliyetler ile ilgili

bölümdür. Basiller yüksek hassasiyete sahip, 100-120 µm boyutunda, alacakaranlıkta görmemizi sağlayan fotoreseptör hücrelerdir. Sayıları 110-125 milyon civarındadır. Dış segmentlerinde yaklaşık 600-1000 adet yatay yerleşimli disk vardır. Bu disklerin üzerinde rodopsin adı verilen ışığa duyarlı pigmentler yer alır. Koni hücreleri yaklaşık 65-75 µm boyutunda, uzun ince hücrelerdir. Retinada sayıları 6.3-6.6 milyon civarındadır. Dış kısımları koni şeklindedir. Koni hücrelerinin en yoğun bulunduğu bölge foveadır. Keskin ve renkli görmemizi sağlayan hücrelerdir (61).

2.1.2.2 Dış Limitan Membran (DLM)

Dış limitan membran ışık mikroskobu ile görülebilen, potansiyel metabolik bariyer fonksiyonu olan ve aslında gerçek bir membran olmayan yapıdır. Fotoreseptör hücrelerin iç segmentlerinin ve Müller hücrelerinin aralarındaki sürekli lateral bağlantıların lineer dizilimi ile meydana gelmektedir. Foveadaki konilerin dış segmentlerinin uzamış yapısı nedeniyle dış limitan membran retina iç yüzeyine doğru bir elevasyon gösterir. Bu fenomen fovea eksterna olarak adlandırılır (54).

2.1.2.3 Dış Nükleer Tabaka (DNT)

Basil ve konilerin hücre gövdelerinin ve nükleuslarının bulunduğu tabakadır. Retina genelinde beş katlı olan bu tabaka parafoveal alanda yaklaşık on katlı bir tabaka haline gelir.

2.1.2.4 Dış Pleksiform Tabaka (DPT)

Rölatif olarak ince bir sinaptik bölge olan dış pleksiform tabakada fotoreseptör aksonları ile bipolar ve horizontal hücrelerin dendritleri arasındaki bağlantılar yer almaktadır. Makülada radial ve periferel yayılım gösteren fotoreseptör aksonlarının uzun ve oblik seyirli olması sonucu daha kalın bir dış pleksiform tabaka meydana gelir ve Henle tabakası olarak adlandırılır (54).

2.1.2.5 İç Nükleer Tabaka (İNT)

Bu tabakada bipolar, horizontal, amakrin ve Müller glia hücrelerinin nükleusları bulunmaktadır. Horizontal hücreler bu tabakanın dış segmentinde, basil ve konilerin terminal şişkinliklerine yakın olarak yer alır. Multipolar olan bu hücreler vizüel uyarının birleştirilmesi ve hücreler arasında

lateral bağlantılar kurulmasında görev alır. Bipolar hücreler bu tabakanın orta segmentinde yer alır ve fotoreseptörlerden aldığı vizüel uyarıları vertikal olarak iç pleksiform tabakaya aktarmakla görevlidirler. Amakrin hücreler ise dış segmentte yer alır ve bipolar hücrelerden aldıkları uyarıları ganglion hücrelerine iletmekle görevlidirler (61, 62).

2.1.2.6 İç Pleksiform Tabaka (İPT)

Rölatif olarak kalın bir sinaptik bölge olan iç pleksiform tabakada bipolar hücreler ile ganglion hücreleri ve amakrin hücreler arasındaki bağlantılar ve amakrin hücrelerin lateral uzantıları bulunmaktadır. Birçok hücre ile bağlantısı olduğu gösterilen amakrin hücrelerin otuzdan fazla farklı tipi bulunmaktadır ve bunların her birinin farklı bir fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bipolar hücrelerin aksonları bu tabakada ya ganglion hücreleri ile ya da amakrin hücreler ile bağlantı kurmaktadır (61, 62).

2.1.2.7 Ganglion Hücre Tabakası (GHT)

Bu tabakada ganglion hücrelerinin gövdeleri bulunmaktadır. Dendritleri ile iç pleksiform tabakadan aldığı uyarıları aksonları aracılığıyla iletir ve optik sinir halinde gözü terk eder. Dış ve iç nükleer tabakalara göre rölatif olarak ince olan bu tabaka retinanın büyük bölümünde tek kat halinde seyreder. Optik diske yaklaştıkça kalınlığı artar (61, 62). Makülada diğer retinal alanların aksine birkaç katlı olarak bulunmaktadır (54). İnsan retinasında yaklaşık 1 milyon gangliyon hücresi bulunmaktadır (62). Multipolar olan ganglion hücrelerinin dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerin aksonları ile bağlantılar yapmaktadır. Ganglion hücreleri boyut, iletim hızı ve fonksiyonlarına göre W, X ve Y olmak üzere üç alt tipe ayrılmaktadır. Fotoreseptörler tarafından üretilen uyarının beyindeki görme merkezine iletilmesini sağlayan bu hücreler ışık uyarısı olmasa dahi spontan olarak belirli hızda aktivite göstermektedir (61).

2.1.2.8 Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

Gangliyon hücre aksonlarının iç limitan membranın altında bir araya gelmesi ile retina sinir lifi tabakası oluşur. Bu lifler optik diskin içine ilerleyerek optik siniri oluşturur ve gözü terk eder. Retina sinir lifi tabakasının en kalın

olduğu yer optik disk etrafıdır ve periferde gidildikçe incelendiği görülür. Retina sinir liflerinde lamina kribrosa kadar miyelin bulunmamaktadır.

2.1.2.9 İç Limitan Membran (İLM)

Retina ile vitreus arasında yerleşmiş, vitreus fibrilleri ve Müller hücrelerinin hücre membranları ile bağlantı içinde olan gerçek bir membrandır. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde üç tabakadan oluştuğu görülür. En içte bulunan lamina fibroretikularisi vitreus fibrilleri, orta tabaka lamina densa kollajen, en dışta bulunan tabaka lamina lüsidayı ise Müller hücrelerinin bazal uzantıları oluşturur (63). Maküla, iç limitan membranın en kalın olduğu bölgedir. Ayrıca maküla, iç limitan membrana uzanan vitreus fibrillerinin en kısa olduğu bölgedir (64).

2.1.2.10 Glial Hücreler

Glial hücreler retina için esansiyel olan yapılardır. Santral sinir sisteminde olduğu gibi glial hücreler nöronlara bariyer, destekleyici, beslenme ve yalıtım fonksiyonlarını sağlarlar. Ayrıca elektrogenesis ve uyarımı iletimine dahil oldukları gibi sinir dokusunun rejenerasyonunda da aktif rol oynarlar (65). Retinadaki glial hücreler makroglialar ve mikroglialar olarak iki kategoriye ayrılabilir (66). Makroglial hücreler nöral krestten köken almakta olup Müller hücreleri (radyal gliositler) ve astrositler bu kategoridedir. Mikroglial hücreler ise vasküler endotel hücreleri ve perisitler gibi mezodermiden köken almaktadır.

Müller hücreleri retinanın baskın makroglial hücreleridir. Retinanın yapısal devamlılığını sağlayan hücrelerdir. Retinadaki en büyük hücrelerdir ve retinada dış limitan membrandan iç limitan membrana kadar yer alan tek hücre tipidir. Sitoplazmik uzantıları ile tüm retinal nöron gövdelerini ve uzantılarını sararak tüm intersellüler boşlukları doldururlar. Sadece nöronlar arasındaki sinaptik bölgelerde, büyük damar yapılarının adventisyalardaki boşluklarında, gangliyon hücrelerinin akson ve dendritleri arasındaki küçük potansiyel boşluklarda bulunmazlar (67). Müller hücrelerinin aralarında bulunan zonula adherens tipi sürekli bağlantılar dış limitan membranı

oluşturur (54). Yine Müller hücrelerinin bazal uzantıları tarafından da iç limitan membranın lamina lusida tabakası meydana gelmektedir (63).

Astrositler retinada vasküler yapılar ve nöronlar arasında yaygın olarak bulunmaktadır. Morfolojik ve sitoplazmik özelliklerine göre fibröz astrosit, protoplazmik astrosit ve lemosit olmak üzere üç alt tipe ayrılırlar. Astrositler satellit şekilli hücreler olup ganglion hücre tabakasında horizontal olarak yerleşme eğilimindedirler. Zayıf uzantıları iç limitan membrana paralel, Müller hücrelerine ise dikey seyrederek, nöronlar ve vasküler yapılar arasında bal peteği benzeri bir iskelet yapı oluşturur. Astrositlerin gövdeleri iç pleksiform tabakada yerleşmiştir ve iç nükleer tabakaya kadar uzantılar vermektedirler. Bu hücrelerin retinanın sadece vasküler yapı içeren bölümleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir öyle ki dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka, periferel retina ve foveada astrosit bulunmamaktadır (68-70).

Mikroglialar retina sinir lifi tabakasından dış pleksiform tabakaya kadar tüm retinal katmanlarda bulunmaktadırlar. Premaküler bölgede bulunan Henle tabakasında yer alan tek glial hücre tipi mikroglialardır. Retinadaki dağılımları iki kapiller pleksusu takip eder. İlk dağılım alanı horizontal hücrelerin yakınında, diğeri ise amakrin hücrelerin yakınındadır. Astrositlerle birlikte perivasküler glial hücrelerin asıl komponentlerini oluştururlar. Makroglialarla beraber vasküler endotelyal hücrelerin geçirgenliğini etkilediklerine dair kanıtlar bulunmuştur. İnsan retinasındaki mikroglialar heterojen bir hücre grubu olup, bazıları dendritik antijen sunan hücrelere benzemekte, bazıları ise makrofajlara benzemektedir (71-73).

2.1.2.11 Retina Pigment Epiteli (RPE)

Retina pigment epiteli, retina ve Bruch membranı arasında yerleşmiş, nöroektodermal kökenli, hekzagonal şekilli ve küboidal hücrelerden oluşan tek katlı tabakadır. Optik diskten ora serrataya kadar uzanır ve siliyer cismin pigment epiteliyle devam eder. Her retina pigment epiteli hücresinin bir apikal kısmı vardır. Bu apikal kısım fotoreseptör hücreler ile komşu olmak suretiyle burada bulunan villöz çıkıntılar fotoreseptörlerin dış segmentlerini sarmaktadır. Apikal kısımda ayrıca sitoplazmik filamenler, mikrotübüller ve ışığın absorpsiyonundan sorumlu olduğu düşünülen melanin pigmenti

bulunmaktadır. RPE hücrelerinin orta kısmında ise nükleus, protein sentezi için sitoplazmik organeller, düz endoplazmik retikulum, fagozomlar ve lipofuskin granülleri bulunmaktadır. Lipofuskin granüllerinin sayısı yaşla birlikte artmakla birlikte tam olarak sindirilememiş fotoreseptör dış segment lipid artıkları olduğu düşünülmektedir. RPE hücreleri yaklaşık 16 µm çapındadır ve makülada periferel retinaya göre daha uzun ve yoğun olarak bulunmaktadır. Yan yüzeyleri arasındaki zonula okludens tipi sıkı bağlantılar dış kan-retina bariyerini oluşturmaktadır. Retina pigment epitelinin, ışık absorpsiyonu, apikal membranında bulunan Na-K pompası ile subretinal boşluktan sıvı transportu, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu, retinal ve çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasına iştirak etme, dış kan-retina bariyerini oluşturma, iyileşme ve skar dokusu oluşturma gibi önemli görevleri bulunmaktadır (74, 75).

2.1.3 Retinanın Vasküler Dolaşımı

Retinal kan damarları retinanın 2/3 iç tabakasını besler. Retinanın 1/3 dış tabakası ise koryokapillaristen difüzyon aracılığıyla beslenmektedir. Santral retinal arter, internal karotis arterin dalı olan oftalmik arterin bir dalıdır ve optik sinirden çıkmadan hemen önce superior ve inferior papiller artere, daha sonra da nazal ve temporal dallara ayrılmaktadır. Yine oftalmik arterin bir dalı olan posterior siliyer arterden çıkan silioretinal arter de optik diskin temporal riminden makülaya doğru kanlanma sağlamaktadır. Arter ve venler retina boyunca sinir lifi tabakasında seyrederek. Kapiller ağlar ise retinanın kalınlığına göre arka kutupta üç tabaka, periferde ise tek tabaka halinde bulunur. Retinal arterler üç kapiller ağı beslemektedir. Bunlar; radyal peripapiller kapiller ağ, yüzeyel kapiller ağ (ganglion hücre ve sinir lifi tabakasında) ve derin kapiller ağıdır (iç nükleer tabakada) . Büyük retinal arter ve venlerin etrafında, foveada ve periferel retinada kapiller bulunmaz. Foveal avasküler zon yaklaşık 400-500 µm çapındadır. Retinal venler genellikle arteriyel dolaşımı takip eder. Retinal venüller iç retina tabakalarında yer alır. İki damar çapraz yaptığında arter genellikle venin önünde yer alır ve iki damar aynı adventisyel kılıfı paylaşır. Arter ven

 aprazlaşmaları temporal kadranda daha sık görülmektedir. Retinal venler santral retinal ven aracılığıyla drene olmaktadır (76).

2.1.4 Kan-Retina Bariyeri

   kan-retina bariyeri vasküler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır. Metabolitlerin ve artıkların vasküler lümen ve nöral retina arasındaki değişimini kontrol eder. Sıkı bağlantılar protein ve lipid gibi birçok maddenin geçişini sınırlar. Retinal kapiller endotelindeki bu bariyer fonksiyonuna rağmen glial hücreler retina kapillerleri ve nöral retina arasında metabolik aracılık görevi görmektedir. Böylece vasküler dolaşımdan retinaya difüzyon yoluyla geçemeyen makromoleküller ve iyonlar, selektif aktif transport yoluyla retinaya geçebilmektedir (76).

Dış kan-retina bariyeri, retina pigment epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar tarafından meydana gelmektedir. Nöral retinayı koryokapillaristen ayırarak besinlerin kandan dış retinal katmanlara transportunda önemli rol oynamaktadır. Bu bariyerin oluşmasında RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar kadar polarize membran proteinlerinin dağılımı da önemlidir. RPE fotoreseptörler için glukoz ve vizüel pigment sentezinde gerekli olan retinol sağlanması aktif rol oynamaktadır. Dış retinaya transport edilecek besinler için retina pigment epitelinin bazal ve lateral hücre membranlarında reseptörler bulunmaktadır (76).

2.2. Koroid Anatomisi ve Histolojisi

Koroid uveanın posterior bölümü olup optik diskten pars planaya kadar uzanmaktadır. Mezoderm ve kraniyal nöral krest hücreleri olmak üzere iki embriyolojik dokudan köken almaktadır. Genel olarak melanosit, sinir, bağ doku ve musin z ekstrasell ler sıvı ile çevrelenmiş vasküler yapılardan meydana gelmiştir. Koroidin dış retina katmanlarına oksijen ve besin desteği sağlama, ışık absorpsiyonu ve termoregülasyon gibi görevleri bulunmaktadır. Ayrıca kan akımının vazomotor kontrolü ve uveoskleral yol aracılığıyla göz içi basıncı düzenlenmesinde rol oynar. İnsanlarda koroid kalınlığı yaklaşık 200  m kalınlığındadır.   ten dışa doğru beş tabakadan meydana gelmektedir. Bunlar Bruch membranı, koryokapillaris, Sattler tabakası, Haller tabakası ve suprakoroidadır (77).

Bruch membranı (BM), hem retinal hem de koroidal elementlerin bir birleşimi olan ve koroidin iç tabakasını oluşturan yapıdır. Retina ve koroid arasındaki bu ince ve avasküler membran optik diskten ora serrataya kadar uzanmaktadır. İçten dışa doğru beş tabakadan oluşmuştur; retina pigment epitelinin bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik doku tabakası, dış kollajen tabaka, koryokapiller bazal membranı. Bruch membranı optik disk yakınında kalınken periferde doğru incelmektedir. Bruch membranının RPE bazal membranı tabakası ile iç ve dış kollajen tabakaları devamlı membran yapısındadır. Koryokapiller bazal membranı ve elastik doku tabakası ise kesikli membran yapısındadır. Bu tabakalar sağlıklı bir insan gözünde birbirinden ayrıştırılamayacak kadar sıkı olarak bir arada bulunmaktadır (78-81).

Koryokapillaris oldukça fazla anostomozlu kapiller ağlar içeren Bruch membranına bitişik vasküler tabakadır. Bu tabakadaki kapiller endotellerin fibröz basal membranları Bruch membranının en dış tabakasını oluşturur. Koryokapillaris foveada yaklaşık 10mm kalınlığındadır. Buradaki kapillerler pencere yapıdadır ve proteinlere karşı oldukça geçirgendir. Ekstravasküler stromadaki yüksek onkotik basınç retinadan koroide doğru olan sıvı hareketini güçlendirmektedir (77).

Sattler tabakası koryokapillaris besleyen orta ve küçük boyutlu arter ve arteriollerini içeren iç vasküler tabakadır. Daha dışta bulunan Haller tabakasında ise yine kapiller ağı besleyen daha büyük boyutlu arter ve arterioller yer almaktadır. Ekstravasküler stroma kollajen, elastik fiber, fibroblast, non-vasküler düz kas hücresi ve vasküler yapılara bitişik melanositler içermektedir (77).

Suprakoroida, sklera ve koroid arasında yer alan, kollajen fiber, melanosit ve fibroblast içeren geçiş bölgesidir (82, 83).

Koroidal kan akımı oftalmik arterin dalları olan posterior ve anterior siliyer arterler tarafından sağlanmaktadır. Segmental yapıya sahip olan koroidin kan akımı posterior siliyer arter dallarının seviyesinde başlar ve bu segmental yapının bir sonucu olarak büyük ve orta boyutlu koroidal arterler end arter gibi görev yapmaktadır (76).

2.3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, hastalığın kronik etkileri sonucu ortaya çıkan, diyabetin böbrekler ve periferik sinir dokularında yarattığı mikrovasküler değişikliklere benzer özellikler gösteren bir mikroanjiopatidir (16). Glisemi ve kan basıncı kontrolünün ve de fotokoagülasyonun etkinliğine rağmen çalışma çağı insan grubunda hala önemli bir görme kaybı nedenidir. DR hem tip 1 hem de tip 2 DM'da görülen vasküler ağırlıklı bir komplikasyondur. DR'ye sahip olan hastaların büyük bir çoğunluğu (>%90) 40 yaşından sonra tanı almış tip 2 DM hastasıdır. Bununla birlikte adölesan ve çocukluk çağındaki tip 2 DM prevalansı da giderek yükselmektedir. Tip 1 DM hastalarında yaşam boyunca DR görülme riski daha yüksek iken, tip 2 DM hastalarının sayılarının daha fazla olması nedeniyle DR'li klinik vakaların çoğunluğunu bu grup oluşturmaktadır (7).

2.3.1 Risk Faktörleri

DM tanısı alan bir hastanın uygun bir şekilde değerlendirilebilmesi için öncelikle DR gelişimi ve progresyonuyla ilişkili sistemik risk faktörlerinin ortaya konulması gerekir. Bu aşamada hastanın medikal hikayesi alınmalı ve gerekirse DM ile ilgili tıbbi kayıtlarına ilgili birimlerden ulaşılmalıdır.

2.3.1.1 Hastalığın Süresi

Hastalığın süresi DR gelişimi ve progresyonu için en önemli risk faktörüdür. 20 yıldan uzun süreli tip 1 DM tanısı olan hastaların yaklaşık olarak tamamında, tip 2 DM tanısı olan hastaların %60'ından fazlasında değişik derecelerde retinopati gelişmektedir (8, 9). Tip 2 DM hastalarının birçoğunda hastalığın başlama zamanının belirsiz olması nedeniyle prevalansı belirlemek daha zordur. Yapılan bir çalışmada tip 2 DM tanısından itibaren 11 ila 13 yıl içindeki NPDR prevalansı %23, 16 yıldan sonra %60 olarak bulunmuştur (84). Bir başka çalışmada ise tip 2 DM tanılı hastalarda 10 yıldan sonra DR görülme oranının %67 olduğu ve insülin ihtiyacı duymayan hastalarda riskin daha düşük olduğu bildirilmiştir (85).

2.3.1.2 Hiperglisemi

Glisemi regülasyonunun DR gelişimi ve progresyonu üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla birçok kapsamlı çalışma yapılmıştır. DCCT

çalışma grubu tarafından yapılan araştırmalarda günde en az 3 kez insülin tedavisi gören hastaların kan glukoz değerleri konvansiyonel tedavi gören hastaların değerleri ile karşılaştırılmıştır. İnsülin ile yoğun tedavi gören grupta herhangi bir retinopati gelişimi oranı %76 azalmıştır ve retinopati progresyonunda %80 oranında bir düşüş olduğu bildirilmiştir. Yine DCCT çalışma grubunun sonuçlarına göre glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyindeki her %10'luk düşüşün retinopati progresyonu riskinde %35-40'lık bir azalma sağladığı görülmüştür. Bu da HbA1c seviyesi %10 olan bir hastada DR progresyonu riskinin, HbA1c seviyesi %7 olan bir hastaya göre 5 kat daha artmış olduğunu göstermektedir. Ayrıca yoğun insülin tedavisi gören grupta nefropati ve periferik nöropati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonların görülme oranında da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir (12, 85). UKPDS, yeni tanı almış tip 2 DM hastalarını kapsayan kontrollü randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada insülin veya sulfonilüre grubu ilaçlar ile yoğun glisemik kontrol uygulanan grup, konvansiyel tedavi ile takip edilen grupla karşılaştırılmıştır. 12 yıllık takibin sonunda yoğun glisemik kontrol uygulanan birinci grupta DR gelişme oranının diğer gruba göre %21 düştüğü ve lazer fotokoagülasyon kullanımının da %29 azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca HbA1c seviyesindeki her %1'lik düşüşün mikrovasküler komplikasyon gelişme riskini %35 azalttığı gösterilmiştir (86-88).

2.3.1.3 Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon tip 2 diyabetli hastalarda sıkça görülmektedir. Bu nedenle sistemik kan basıncı kontrolünün diyabetin komplikasyonları üzerine etkileri de birçok araştırmanın konusu olmuştur. UKPDS tarafından yapılmış olan yeni tanı almış tip 2 DM hastalarını kapsayan randomize bir çalışmada, sıkı kan basıncı kontrolü (hedef sistolik basınç <150 mmhg) uygulanan hasta grubu ile daha az sıkı kan basıncı kontrolü (hedef sistolik basınç <180 mmhg) uygulanan hasta grubu karşılaştırılmıştır. Sıkı kan basıncı kontrolü uygulanan birinci gruptaki hastalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının diğer gruba göre %37 oranında azaldığı görülmüştür. Ayrıca lazer fotokoagülasyon uygulanması riskinin de düştüğü

bildirilmiştir (14). UKPDS çalışmasının sonuçlarını genişletmeyi amaçlayan Diyabette Kardiyovasküler Risk Kontrolü Çalışması (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD*) tip 2 DM hastalarını kapsayan randomize bir çalışma olup, çok sıkı kan basıncı kontrolü (hedef sistolik basınç <120 mmhg) uygulanan hastalar ile standart kan basıncı kontrolü (hedef sistolik kan basıncı <140 mmhg) uygulanmış hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda iki grup arasında DR gelişimi oranı açısından fark bulunmamıştır (89).

2.3.1.4 Gebelik

Diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik gebe kadınlarda %10 ile %26 arasında değişen oranlarda NPDR gelişimi riski bildirilmiştir (90-92). Düşük hemoglobin düzeyi ve sistematik hipertansiyonu olan NPDR'li gebelerde retinopatinin gebelik süresince hızlanma eğiliminde olduğunu rapor eden çalışmalar da mevcuttur (92-94). Gebelikte DR ile ilişkili belirleyici faktörler, gebelik öncesi yüksek DR evresi, gebelik öncesi zayıf glikemik kontrol, gebeliğin erken dönemlerindeki glikemik kontrolün hızlı uygulanması, gebelikte pre-eklampsi ve sıvı dengesizliği gelişmesidir. DR ilerlemesi riski birinci trimesterdeki DR seviyesi ile ilişkilidir (95).

2.3.1.5 Dislipidemi

Yapılan WESDR ve ETDRS çalışmalarında yüksek plazma kolesterol seviyelerinin daha ciddi retinal sert eksüdalar görülmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (96, 97). Ayrıca son yıllarda yapılan iki randomize kontrollü çalışmada, yüksek plazma lipid seviyesi olan diyabetik hastalarda statinler ile kombine olarak uygulanan fenofibrat tedavisinin DR progresyonu riskini azalttığı gösterilmiştir (89, 98).

2.3.1.6 Diğer Risk Faktörleri

Renal yetmezlik, albuminüri ve proteinüri ölçümleri ile değerlendirilen diyabetik nefropatinin, retinopati progresyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (99-101).

Sigaranın kandaki karbonmonoksit seviyesini yükseltmesi, platelet agregasyonunu artırması ve vazokonstrüksiyona neden olması nedeniyle

diyabetik retinopatiyi şiddetlendirmesi beklense de yapılan çalışmalarda DR gelişimi veya şiddetlenmesi ile ilişkisi tespit edilememiştir (102, 103).

Son olarak, yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda anemi ile DR progresyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (101, 104).

2.3.2 Patogenez ve Biyokimyasal Mekanizmalar

2.3.2.1 Diyabet ve İnflamasyon

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının bilinen en önemli etyolojik faktörü kronik hiperglisemidir. Fakat günümüzde hala hipergliseminin hangi biyokimyasal yolak üzerinden final etkisini gösterdiği kesin olarak bilinmemektedir. DR’de diğer dokuların aksine belirgin bir inflamatuvar hüce infiltrasyonu ve de inflamasyonun klasik bulguları (rubor, dolor, calor, tumor) izlenmese de kronik düşük dereceli bir inflamatuvar komponentin eşlik ettiğine dair özellikler göstermektedir (105). Diyabetik ratlarda yapılan çalışmalarda lökosit aktivitesinde, sitokin ve adezyon moleküllerinin miktarında artış izlenmiştir. Sitokin ve adezyon moleküllerinin upregülasyonu ile retina kapiller duvarındaki lökosit adezyonunda artış görülmekte ve bu durum kapiller staza, oklüzyona ve hipoksiye yol açmaktadır (106-108). İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu uygulanan hastalarda diyabetik maküla ödeminde izlenen iyileşme de diyabetik retinopatinin inflamatuvar komponentini destekler niteliktedir (109, 110).

2.3.2.2 Aldoz Redüktaz Aktivitesi

Aldoz redüktaz enzimi şekerleri alkollerine dönüştürmektedir. Bu enzim aracılığıyla glukoz sorbitole, galaktoz ise galaktitole dönüştürülür. Sorbitol ve galaktitol hücre dışına kolay difüze olamazlar ve hücre içindeki konsantrasyonları artar. Bu durum da hücre içi ozmotik basıncın ve hücre içine sıvı girişinin artmasına yol açar. Özellikle çocuklarda diyabete bağlı izlenen katarakt, lens epitelinde bu yolak sonucu gelişen hasar neticesinde meydana gelmektedir. Bazı araştırmacılar aldoz redüktazın retinal perisitlerde ve Schwann hücrelerinde yoğun olarak bulunması nedeniyle diyabetik retinopati ve nöropati patogenezinde de etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yapılan hayvan çalışmalarında aldoz redüktaz inhibitörlerinin diyabete benzer retinopatiyi yavaşlattığı veya önlediği gösterilmiş fakat insan

alışmalarında etkili olmadıkları izlenmiştir. Bu sonuçlarda, muhtemelen ilaçların insanlardaki yan etkileri nedeniyle doz kısıtlamasına gidilmesi etkili olmuştur (111, 112).

2.3.2.3. İleri Glikolizasyon Son Ürünleri

Enzimatik olmayan glikolizasyon ve proteinlerin çapraz bağlanması diyabetin komplikasyonlarını açıklamak için öne sürölen mekanizmalardandır (113). İleri glikolizasyon son ürünleri (İGSÜ), şekerlerin veya şeker derivesi ürünlerin indirgenmesi ile geri dönüşümsüz olarak modifikasyona uğramış olan protein, lipid ve nükleik asitlere verilen genel isimdir (105). İGSÜ, hem intrasellöler hem de kollajen gibi ekstrasellöler protein fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak direk hücre hasarına neden olurlar (114-117). İGSÜ ayrıca hücresel etkilerini reseptörlerine bağlanmak suretiyle de gösterebilmektedir. Bu ürünlerin reseptörlerine bağlanması sonrası intrasellöler kinazlar aktive olmakta ve hücre disfonksiyonuna yol açmaktadır (118). Yapılan hayvan çalışmalarında İGSÜ oluşumunu inhibe eden aminoguanidinin diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonları önlediği rapor edilmiştir (119-122). Fakat bu etkisini tek başına İGSÜ inhibisyonu ile değil ayrıca nitrik oksit sentaz ve oksidan inhibisyonu yaparak göstermektedir (123). Bir diğer mekanizma olan İGSÜ reseptörlerinin blokajına yönelik yapılan hayvan çalışmalarında hipergliseminin birçok etkisinin önlendiği izlense de insan çalışmalarında toksisite nedeniyle aynı olumlu sonuçlar elde edilememiştir (124).

2.3.2.4. Vazoaktif Faktörler

Retina ve retinapigment epiteli VEBF gibi neovaskölarizasyona yol açan vazoproliferatif faktörler salgılamaktadır. VEBF, diyabette görölen proliferatif retinal vasköler anormallikler üzerinde doğrudan etkilidir. Hayvan modelleri VEBF ekspresyonunun neovaskölarizasyon gelişimi ve gerilemesi ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (125). Aköz ve vitreusta bulunan VEBF düzeyi DR ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir. VEBF damar geçirgenliğini arttırarak maköla ödemine yol açan potent bir faktördür (126).

VEBF dışında, doku büyüme faktörü ve konnektif doku büyüme faktörü gibi etkili sitokinler de bulunmaktadır. Bu sitokinlerin tetiklediği inflamatuvar

süreç makrofaj ve kompleman aktivasyonu ile sonuçlanır (6). Nötrofillerde artmış kompleman aktivasyonu neticesinde endotelial hasar gelişir, bu da kapillerlerden lipid ve protein sızmasına yol açar. Ekstrasellüler matriks birikimleri koryokapillaris ve Bruch membranında kalınlaşma ile sonuçlanır (127). Tüm bu inflamatuvar ve vazoproliferatif süreç hem DR hem de DMÖ patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle uzun süreli DMÖ olgularının daha çok inflamatuvar komponent içerdiği ve kortikosteroid tedavisine daha iyi yanıt verdiği öne sürülmektedir (128).

Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme hormonu-1'in VEBF'in patolojik etkilerine ve neovaskülarizasyon gelişimine katkı sağladıkları bildirilmektedir (129).

Çözünebilir nitrik oksit sentaz serbest oksijen radikal üretiminde artışa yol açar ve ayrıca VEBF upregülasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (129).

Platelet kaynaklı büyüme faktörü'nün perisitlerin devamlılığını sağlayarak kan retina bariyerinin korunmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu konuda hakkında yapılan rat prematür retinopatisi modelinde bu faktörün inhibisyonu ile perisit kaybı meydana geldiği bildirilmiştir (130).

Pigment epiteli kaynaklı faktör ise normalde retinadan salınan bir protein olup, önceki bahsedilen vazoaaktif ajanların aksine neovaskülarizasyonu inhibe eder ve diyabette ortaya çıkan hipoksi ile birlikte bu faktörün seviyesinde düşüş izlenmektedir (131).

2.3.2.5. Serbest Oksijen Radikalleri

Kronik hipergliseminin komplikasyonları ile ilgili ileri sürülen en eski teorilerden biri artmış oksidatif stresin etkileridir. Glukozun metabolizması esnasında mitokondride gerçekleşen oksidatif fosforilasyon neticesinde serbest radikaller açığa çıkmaktadır (105). Serbest radikaller mitokondriyal DNA'ya (132) ve hücrel proteinlere hasar vermektedir (133). Artmış oksidatif stres nitrik oksit seviyelerini de düşürmektedir (134, 135). Düşmüş nitrik oksit seviyesi endotelial lökosit adezyonunun artmasına ve endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonunda zayıflamaya yol açmaktadır (136) Hayvan

diyabet modeli çalışmalarında antioksidanların kullanımı ile diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyon gelişiminin önleildiği bildirilmiştir (137-140) Yapılan bir klinik çalışmada yüksek doz vitamin E (>1000 IU/gün) ve lipoik asit uygulamasının diyabetik hastalarda retinal kan akımını ve kreatinin klerensini arttırdığı bildirilmiştir (141). Fakat bir başka çalışmada antioksidan uygulamasının diyabetik hastalardan komplikasyonların önlenmesinde etkili olmadığı değerlendirilmiştir (142).

2.3.2.6. Protein Kinaz C Aktivitesi

Protein kinaz C diyabete bağlı gelişen birçok komplikasyonda rol alan bir enzimdir (105). Fosfolipaz C'nin aktive olmasıyla hücre içindeki kalsiyum ve diaçilgliserol seviyesinin artması ile protein C kinaz aktive olur (143). Kandaki glukozun yükselmesi ile aktive olan glikolitik yol hücre içi gliseraldehid-3-fosfat artışına ve bu da diaçilgliserolün de novo sentezine yol açar. Diyabette görülen hiperglisemi neticesinde artmış diaçilgliserol protein kinaz C'nin patolojik olarak aktivasyonunu ile sonuçlanır (144). Patolojik olarak aktive olmuş protein kinaz C, vasküler hasara ve vasküler geçirgenlik artışına (145), nitrik oksit regölasyonunun bozulmasına (146, 147), damar duvarlarında lökosit adezyonunun artmasına (148) ve retinal kan akımı değişikliklerine yol açar (149).

2.3.3. Anatomik Lezyonlar ve Klinik Bulgular

2.3.3.1. Perisit Kaybı

Diyabetik retinopatinin en erken ve en spesifik bulgusu perisit kaybıdır. İlk olarak Cogan, Kuwabara ve arkadaşları tarafından diyabetik insan olgularından elde edilen tripsin ile boyanmış retinal vasküler yapı örneklerinde tanımlanmıştır (28, 150, 151). Perisitler mikrovasküler otoregölasyonda önemli bir rolü olan kontraktıl hücrelerdir (152). Perisit kaybı hücrelerarası bağlantılarda değişimlere ve iç kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açar. Bu durum klinik olarak etkisini venöz dilatasyon ve venöz tomurcuklanma şeklinde gösterir. Hücrelerarası bağlantıların bozulması ayrıca endotelyal hücre proliferasyonunu tetikler ve bu da mikroanevrizmaların gelişmesine yol açar (153). Perisit kaybı özellikle diyabetik retinopati gelişiminde belirgin olsa da iskemiye yol açması

nedeniyle periferik nöropatiye yol açtığı da bildirilmiştir (154). Hipergliseminin tam olarak hangi mekanizma ile perisit kaybına yol açtığı bilinmemektedir. İki metabolik yolun bu duruma yol açtığına yönelik görüşler mevcuttur. Bunlardan biri aldoz redüktaz yolu, diğeri ise platelet kaynaklı büyüme faktörü - beta'dır (105). Akagi ve ark. tarafından yapılan çalışmada insan retinal kapillerlerindeki perisitlerde aldoz redüktaz enziminin varlığı immünohistokimyasal teknikler ile gösterilmiştir(155). Platelet kaynaklı büyüme faktörü – beta, değişik doku ve organlardaki vasküler yapılarda perisitlerin varlığı açısından önemli rol oynamaktadır (156). Bu faktörün endotelial hücreler tarafından üretildiği bilinmektedir (157, 158). Yapılan hayvan çalışmalarında da bu faktörün yokluğunda anjiogenez esnasında perisitlerin gelişemediği rapor edilmiştir (159).

2.3.3.2. Kapiller Bazal Membran Kalınlaşması

Diyabetik retinopatinin elektron mikroskobu ile tespit edilebilen bir diğerk bulgusu da kapiller bazal membran kalınlaşmasıdır. Bazal membranda ayrıca fibriller kollajen birikimi ve İsviçre peyniri tipi vakuolizasyon görülebilmektedir (105). Bazal membran kalınlaşmasına yol açan mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da aldoz redüktaz sorbitol yolunun rol oynadığı öne sürülmüştür. Yapılan hayvan çalışmalarında retinal kapiller bazal membranında meydana gelen kalınlaşma bu düşünceyi desteklemiştir (160, 161). Bazal membranın enzimatik ve enzimatik olmayan glikasyonunun bazal membran kalınlaşmasında rol oynayan bir diğerk mekanizma olduğu düşünülmektedir (162, 163).

2.3.3.3. Kapiller Asellülerite

Retinal kapiller ağın hücresel elementlerinin tamamen kaybolması ile ortaya çıkan DR'nin ileri seviye mikrovasküler lezyonlarıdır. FFA'da perfüze olmayan alanlar olarak izlenirler. Kapiller asellüleritenin hangi mekanizmayla meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir. DR'ye spesifik bir bulgu olmayıp çeşitli mikrovasküler retinopatilerde de görülebilmektedir (105).

2.3.3.4. Kan-Retina Bariyerinin Bozulması

Diyabet hastalarında maküla ödeme ve de görme kaybına yol açması nedeniyle kan retina bariyeri bozukluğu önemli bir patofizyolojidir.

Vasküler endotelial hücrelerin arasındaki sıkı bağlantıların bozulması bu patolojiye yol açan mekanizmalardan biridir (164). Kan retina bariyerindeki bozulma retinopati başlamadan önceki erken dönemde bile başlamış olabilir fakat klinik olarak fark edilebilen vasküler geçirgenlik artışı tipik olarak mikroanevrizmaların görülmesinden sonra ortaya çıkar (16). VEBF, kan retina bariyerinin bozulmasında önemli rol oynayan bir mediatördür. Bu faktörün neovaskülarizasyondaki rolü ortaya konulmadan daha önce vasküler geçirgenlik artışına yol açtığı tespit edilmiştir ve vasküler permeabilite faktörü olarak isimlendirilmiştir (165). VEBF'in endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda değişikliğe yol açarak bu etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmasında intravitreal VEBF uygulanan ratlarda serbest radikal nitrik oksit miktarında artış ve hücrelerarası zonula okludens tipi bağlantılarda fosforilasyon meydana geldiği izlenmiştir (166, 167).

2.3.3.5. Mikroanevrizmalar

Diyabetik retinopatinin klinik olarak izlenebilen ilk bulgusu mikroanevrizmalardır (168). Mikroanevrizmalar ışık mikroskobu altında retinal kapillerlerin üzüm benzeri veya iç şekilli genişlemeleri şeklinde görülürler (28). Hipsellüler veya asellüler olarak izlenebilirler. Oftalmoskopik muayenede iç retinada yerleşmiş intraretinal küçük kırmızı noktalar şeklinde görülürler. FFA'da değişik miktarlarda floresein sızıntısına yol açan hiperfloresans noktalar şeklinde izlenirler (105). Perisit hücre kaybı ve hücrelerarası bağlantıların bozulması endotelial hücre proliferasyonuna ve mikroanevrizmaların gelişmesine yol açar (159).

2.3.3.6. Retinal Hemorajiler

Mikroanevrizmaların duvarlarının zayıflaması ve rüptüre olması sonucu intraretinal hemorajiler meydana gelmektedir. Hemorajiler derin (iç nükleer tabaka veya dış pleksiform tabaka) yerleşimli ise genellikle oval şekillidir (nokta veya leke şeklinde). Eğer yüzeysel (retina sinir lifi tabakası) yerleşimli ise alev (iğsi) şekilli olurlar. Yüzeysel retinal hemorajilere daha çok hipertansif hastalarda rastlanmaktadır fakat hipertansiyon olmaksızın diyabetik hastalarda da görülebilirler (6).

2.3.3.7. Sert Eksüdalar

Kronik lokalize retinal ödemin yol açtığı ve ödemli retina ile normal retinanın birleşim noktasında meydana gelen lezyonlardır. Vasküler yapılardan meydana gelen sıvı sızıntısı sonucunda lipoproteinler ve lipid dolu makrofajlar retinanın dış pleksiform tabakasında birikerek sert eksüdaları meydana getirirler. Bazı olgularda eksüdalar mikroanevrizmaların etrafını dairesel olarak çevrelerler, buna sirsine retinopati denilmektedir. Eksüdalar FFA'da koroidal ve retinal kapiller blokaja bağlı olarak hipofloresans görünümüne neden olurlar (6, 95).

2.3.3.8. Yumuşak Eksüdalar

Atılmış pamuk görünümü veren ve yumuşak eksüda olarak adlandırılan bu lezyonlar, aslında gerçek bir eksüdasyon olmayıp, iskemi ile meydana gelen retina sinir lifi tabakası infarktlarıdır. Lokal iskemi aksoplazmik akımda kesintiye neden olarak sinir lifi tabakasında beyaz kabarık bir görünüme yol açar. FFA'da bu alanlar kapiller hipoperfüzyon alanları olarak izlenirler (6).

2.3.3.9. Venöz Değişiklikler

Diyabetik retinopatide görülen venöz değişiklikler; venöz dilatasyon, tortuosite artışı, venöz boncuklanma ve venöz lup oluşumudur. Venöz boncuklanma yavaşlamış retinal dolaşımın önemli bir bulgusudur. Venöz luplar ise hemen daima geniş kapiller hipoperfüzyon alanlarına komşu olarak yer alırlar. Venöz değişikliklerin meydana geldiği retinal alanın genişliği ile proliferatif hastalık gelişimi korelasyon göstermektedir (6, 95).

2.3.3.10 İntraretinal Mikrovasküler Anormallikler (İRMA)

Bu vasküler lezyonlar, retinal arterioller ile venüller arasında oluşmuş ve kapiller yatağı bypass eden şantlardır (95). Kollateral kanallar olarak fonksiyon görürler ve sıklıkla yüzeyel retinal neovaskülarizasyon ile karıştırılırlar. Bu lezyonlar da sıklıkla kapiller hipoperfüzyon alanları tarafından çevrelenirler. FFA'da hiperfloresans görünüm vardır fakat sızıntı olmaması ile neovaskülarizasyondan ayırt edilebilirler (6).

2.3.3.11. Neovaskülarizasyon (NV)

Retina iç katmanlarının iskemisi ile uyarılan vasküler endotelial proliferasyon sonucu iç limitan membran altında oluşmaya başlayan ve zamanla vitreus boşluğuna doğru ilerleyen vasküler lezyonlardır. Retinal yüzeyde veya optik diskte görülebilirler. FFA'da sızıntı sonucu hiperfloresans görünüm verirler (169).

2.3.3.12. Vitreus Değişiklikleri

Vitreus özellikle fibrovasküler proliferasyonda belirgin rol oynamaktadır fakat DR'nin erken evrelerinde de önemli etkileri vardır (16). Epiretinal membran (ERM) ileri yaşlarda sağlıklı gözlerde dahi vitreoretinal ara yüzey patolojisi olarak ortaya çıkabilir fakat diyabetik gözlerde görülme sıklığı daha fazladır (170, 171). Diyabetik gözlerde vitreusta meydana gelen kollajen fibrillerinin çapraz bağlanması, ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikimi gibi biyokimyasal değişiklikler neticesinde vitreoretinal adezyonun güçlendiği ve retinal glial hücre aktivasyonunun arttığı düşünülmektedir(16). Vitreusun, retina üzerindeki mekanik etkilerinin ötesinde intraoküler oksijenizasyonunun regülasyonunda rol oynadığına dair kanıtlar DR patogenezinin önemli etkileri olabileceğini göstermektedir (172).

2.3.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması ve Evreleri

Diyabetik retinopati başlıca nonproliferatif DR ve proliferatif DR olarak iki evrede incelenebilir. NPDR erken evre olup bazı hastalarda hastalığın süresine ve glisemik kontrol gibi faktörlere bağlı olarak proliferatif evreye geçiş sıklığı artmaktadır. (16)

2.3.4.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR, kendi içinde erken ve ileri dönem olarak iki evrede incelenebilir. Erken NPDR'de ilk olarak mikroanevrizmalar izlenirken, tipik olarak küçük kırmızı nokta hemorajiler eşlik edebilir. Vasküler geçirgenliğin artmış olduğu olgularda lipid birikimlerine bağlı olarak sert eksüdalar izlenebilmektedir. Yine bu evrede mikroanevrizmalardan veya bozulmuş kapiller yataktan sızan sıvı nedeniyle DMÖ meydana gelebilir. İleri dönem NPDR'de iç retinal tabakalarda artmış hipoksi ile ilişkili olarak çoklu retinal hemorajiler, atılmış pamuk görünümü, venöz boncuklanma, venöz lup

oluşumu, İRMA ve FFA'da izlenen geniş kapiller hipoperfüzyon alanları görülebilmektedir (6).

ETDRS çalışmasına göre; İRMA, venöz boncuklanma, venöz lup oluşumu, çoklu retinal hemorajiler, geniş kapiller hipoperfüzyon alanları ve FFA'da geniş sızdırma alanları PDR gelişimi için belirgin risk faktörleridir. Fakat atılmış pamuk görünümü lezyonları bu tür bir risk ifade etmemektedir (173).

2.3.4.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati

Çok ciddi NPDR izlenen hastaların yaklaşık yarısında bir yıl içinde PDR geliştiği bildirilmiştir (19). Proliferatif damarlar genellikle retinal venlerden gelişir. Proliferasyon optik disk üzerinde veya optik diske bir disk mesafede gelişirse disk neovaskülarizasyonu (NVD), bir disk mesafesinden uzak retinada gelişirse herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE) olarak tanımlanır. Normal retinal damarların aksine NVD ve NVE'nin FFA'da vitreus içine doğru floresein sızıntısına yol açtığı izlenir. NV gelişimi uyarıldıktan sonra direncin az olduğu bölgelere doğru ilerleme eğilimi gösterir. Bu durum, üzerinde İLM bulunmayan optik disk bölgesinde sık NV görülmesinin sebebi olarak gösterilebilir. Ayrıca sıg parsiyel arka vitre dekolmanları da NV progresyonu için bir çatı görevi görmektedir. NV, fibröz doku oluşumu ile birlikte seyreder. PDR ilerledikçe fibröz komponent de belirginleşir. Vasküler fibröz doku, vitreus kavitesine veya retina ve optik disk yüzeyine doğru anormal damarlanma oluşturacak şekilde genişleme eğilimindeyken, avasküler fibröz dokular arka hyaloid membran kalınlaşmasına ve vitreusun retina üzerinde traksiyon meydana getirmesine neden olmaktadır. NVE hemen her zaman retinal iskemi alanına doğru ilerler, arka vitre dekolmanının gerçekleştiği noktada ise bu vasküler yapılar vitreus boşluğuna doğru çekilirler. Zamanla vasküler komponentin azalması ile fibröz doku vitreus kontraksiyonlarına yol açar, bu da traksiyonel retina dekolmanına, retinoşizise veya retinal yırtıklara neden olur. Yeni oluşan zayıf duvarlı neovasküler damarların, gerek vitreus traksiyonlarının etkisi ile gerekse spontan olarak rüptüre olması sonucu preretinal ve vitre içi hemorajiler izlenebilir.

2.3.4.3. ETDSR Sınıflaması ve Evrelemesi

Diyabetik retinopatinin günümüzde uluslararası olarak en sık kullanılan evrelemesi ve sınıflaması ETDSR tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yedi alanı gösteren 30 derecelik stereoskopik renkli fundus fotoğrafları değerlendirilerek sınıflama ve evreleme yapılmıştır (174). Buna göre sınıflama, evreler ve özellikleri şu şekildedir;

a. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati:

- Çok Hafif NPDR: Sadece mikroanevrizma görülür.
- Hafif NPDR: En az bir mikroanevrizma ve/veya retinal hemorajiler, daha ileri evrelere ait bulgu olmaması. Diyabete bağlı başka retinal lezyon veya anormallik izlenmez.
- Orta NPDR: Retinal hemorajiler ve/veya mikroanevrizmalar, atılmış pamuk manzarası, hafif İRMA, en fazla bir kadranda venöz boncuklanma görülmesi, daha ileri evrelere ait bulgu olmaması.
- Ciddi NPDR: Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının görüldüğü evredir,
 - o Dört kadranda ciddi retinal hemorajiler
 - o İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma
 - o En az bir kadranda İRMA
- Çok Ciddi NPDR: Ciddi evredeki bulguların iki veya daha fazlasının varlığı ve daha ileri evrelere ait bulgu olmaması.

b. Proliferatif Diyabetik Retinopati

- Erken PDR: NVD veya NVE (yüksek riskli PDR evresinin kriterlerini taşımayan)
- Yüksek Riskli PDR:
 - o NVD
 - o NVD ile birlikte vitreus hemorajisi veya pretinal hemoraji
 - o 1/2 disk çapından büyük NVE ile birlikte vitreus hemorajisi veya pretinal hemoraji
- İleri Diyabetik Göz Hastalığı: Traksiyonel retina dekolmanı, ciddi persistan vitreus hemorajisi, neovasküler glokom varlığı.

Hafif NPDR evresinin 1 yıl içinde PDR'ye ilerleme riski %5, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR'ye ilerleme riski %15'dir. Orta NPDR'nin 1 yıl içinde PDR'ye ilerleme riski %12-27, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR'ye ilerleme riski %33'dür. Hafif ve orta NPDR evresindeki hastalar PRF için aday değildir ve 6-12 aylık takipler yeterlidir. Eğer klinik olarak anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) mevcut ise daha yakın takip gerekir ve fokal lazer tedavisi düşünülebilir. Eşlik eden sistemik hastalık veya gebelik durumunda da daha sıkı takip gerekmektedir.

Ciddi NPDR'nin 1 yıl içinde PDR'ye ilerleme riski %52, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR'ye ilerleme riski %60'dır. Bu hastalar 2-4 aylık aralıklarla takip edilmelidir. KAMÖ var ise tedavi edilmesi mutlaka önerilmektedir. Çok ciddi NPDR'nin 1 yıl içinde PDR'ye ilerleme riski %75'dir. Bu hastalar için PRF düşünülebilir, maküla ödemi varsa tedavi edilmelidir ve 2-3 aylık yakın takip önerilmektedir. Tip 2 DM hastaları için PRF tedavisi ciddi ve çok ciddi NPDR evrelerinde uygulanabilir.

Erken PDR'nin 5 yıl içinde yüksek riskli PDR'ye ilerleme riski %75'dir. Bu hastalar derhal PRF açısından değerlendirilmelidir. Ciddi NPDR veya daha ileri evrelerde klinik olarak anlamlı olsun veya olmasın maküla ödemi var ise, erken dönemde fokal lazer tedavisi düşünülmelidir (18, 19, 173, 175).

2.3.5. Diyabetik Maküla Ödemi

DMÖ, arka kutupta retinal vasküler geçirgenlik artışı ve retinal mikroçevredeki değişimler sonucu meydana gelen retinal kalınlaşmaya verilen isimdir. Diyabet hastalarındaki en yaygın görme kaybı nedenidir. Hafif NPDR'den PDR'ye kadar DR'nin tüm evrelerinde görülebilmektedir. Retinal vasküler yetmezlik ve retinal iskemi alanlarında meydana gelebilir. Mikroanevrizmalardan olan sızıntılar veya duvar geçirgenliği artmış kapillerlerden olan diffüz sızıntılar sonucunda gelişebilir. Bunun yanı sıra kapiller nonperfüzyon alanlarında, retinal iskemi sonucunda vasküler sızıntı olmaksızın da retinal kalınlaşma oluşabilmektedir. DMÖ'de intraretinal kistik oluşumlar da görülebilmektedir. Bazı olgularda foveayı tutan ciddi kistik kalınlaşmanın yanı sıra subretinal sıvı da izlenir. İdeal bir hayvan modelinin oluşturulamaması nedeniyle DMÖ'nün patogenezi tam olarak

aydınlatılamamıştır. Fakat önceki bölümlerde bahsettiğimiz DR gelişiminde etkili olan hücrel ve biyokimyasal değişiklikler DMÖ'nün patogeneğinde de rol oynamaktadır (16).

DMÖ'de sıvı başlangıçta dış pleksiform tabaka ile iç nükleer tabaka arasında lokalizedir, daha sonra iç pleksiform tabaka, retina sinir lifi tabakası ve en sonunda tüm retina ödematöz olarak izlenir. Sıvının santral birikimi ile fovea kistik bir hal alabilir ve kistoid maküla ödemi görünümü meydana gelebilir (95).

2.3.5.1. Maküla Ödemi Sınıflaması

a. Morfolojik Sınıflama

- **Fokal Ödem:** Mikroanevrizmalardan veya iç kan-retina bariyerinin bozulması ile geçirgenliği artmış dilate kapillerlerden sızıntı sonucu meydana gelen retina kalınlaşmasıdır. Genellikle vasküler sızıntıların sıvı komponentinin gerilemesi ile birlikte geride kalan lipid ve lipoproteinler tarafından oluşturulan sert eksüdaların komşuluğunda izlenir (176). FFA'da sızıntıya bağlı geç, fokal hiperfloresans gösterir ve genellikle maküler perfüzyon iyidir (95).

- **Diffüz Ödem:** Bu tipte foveal avasküler zonu da içine alacak şekilde diffüz retina kalınlaşması izlenir. Fizyopatolojinde iç-kan retina bariyerinin yanı sıra dış-kan retina bariyerindeki bozukluklar da etkilidir. RPE'nin pompa fonksiyonunun etkilenmesi ödem gelişimine katkıda bulunur. Diffüz tipte İRMA'lara bağlı sızıntılar da görülebilmektedir. Tipik olarak makülada kistoid değişiklikler izlenebilir ve fokal ödemden farklı olarak sert eksüdalar daha az görülme eğilimindedir. Kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik, yüksek diastolik arteriyel kan basıncı gibi sistemik faktörler diffüz ödem gelişiminde etkilidir (177). FFA'da orta ve geç fazda diffüz hiperfloresans ve eğer varsa kistoid maküla ödemi izlenir (95).

- **İskemik ödem:** Bulgular çok çeşitli olabilir. Bazı olgularda azalmış görme keskinliğine rağmen maküla rölatif olarak normal izlenebilir. Bazı olgularda ise PDR bulguları vardır. FFA'da foveada kapiller non-perfüzyon (foveal avasküler zonda genişleme), arka kutupta ve periferde de kapiller non-perfüzyon alanları izlenir (95).

- **Mekanik ödem:** Diyabete bağlı arka hyaloid membran kalınlaşması, vitreomaküler adezyonun güçlenmesi ve epiretinal membran formasyonu gibi vitreoretinal ara yüzey problemleri, retina üzerinde traksiyonel etki ile doğrudan retinal kalınlaşmaya yol açabilir. Ayrıca bu mekanik traksiyon kapiller yetmezlik ve mikrovasküler sızıntıya neden olarak dolaylı yoldan da retina kalınlaşması yapabilmektedir (16).

b. Klinik Olarak Anlamlı Maküla Ödemi (KAMÖ)

Retinal kalınlaşmanın veya eksüdaların ektrafoveal olarak yerleşimi semptomla veya görme kaybına yol açmayabilir fakat makülayı kapsayan veya tehdit eden DMÖ varlığı belirgin görme kaybı riski taşımaktadır. DMÖ'lü olgularda klinik yaklaşım ve tedavi kriterlerinin belirlenmesi açısından ETDRS tarafından klinik olarak anlamlı maküla ödemi tanımı yapılmıştır. Buna göre;

- Maküla merkezinde veya merkezin 500 µm çevresinde retinal kalınlaşma,
- Maküla merkezinde veya merkezin 500 µm çevresinde, retinal kalınlaşma ile birlikte olan sert eksüdalar,
- Herhangi bir bölümü makülaya bir disk çapı (1500 µm) mesafede bulunan, bir disk çapı veya daha büyüklükte olan retinal kalınlaşma alanı klinik olarak anlamlı maküla ödemi olarak tanımlanmıştır.

ETDSR çalışması ile klinik olarak anlamlı maküla ödemi olan hastalarda tedavi uygulanmaması halinde 3 yıllık orta düzey (üç sıra veya daha fazla) görme kaybı gelişme riski %32 olarak bulunmuştur ve bu hastaların fokal/grid lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilmesi önerilmiştir (18).

c. OKT Sınıflaması

- **Kistik maküla ödemi:** OKT bulgularına göre en sık görülen tiptir. FFA'da olduğu gibi tipik KMÖ bulguları ile birlikte. OKT kesitlerinde hiporeflektif veya orta dereceli yansımaya neden olan sıvı bulunan intraretinal yuvarlak-oval boşluklar vardır. Kistler arasında septalar bulunur, bu septaların büyük kısmını retinanın iskeletini oluşturan Müller hücreleri meydana getirir (178).

- **Diffüz maküla ödemi:** Diffüz retina kalınlaşması kistik maküla ödeme göre daha nadir görülür. Retina içi kistik boşluklar olmadan retina kalınlaşmasının olduğu görülür. Bu kalınlaşma genellikle dış pleksiform tabakanın üzerinde görülür. Bazı olgularda diffüz kalınlaşmaya bağlı foveal kontürün bozulduğu izlenir. Bu tip maküla ödemi tedaviye daha dirençlidir. Fibrotik değişiklikler daha sık eşlik eder ve özellikle retina yüzeyindeki fibrotik dokular yansıma artışına neden olur. Bu olgularda mutlaka sekonder epiretinal membran varlığı araştırılmalıdır (178).
- **Kombine maküla ödemi:** Hem retina içi kistik boşluklar hem de diffüz retinal kalınlaşma görülür. Kombine maküla ödeminde diffüz kalınlaşma genellikle retina yüzey tabakalarında görülürken, kistik boşluklar dış pleksiform tabakanın hemen üstünde veya altında izlenmektedir. Kombine tipin, diffüz tipe göre daha sık görüldüğü ve tedaviye daha iyi yanıt verdiği bildirilmektedir (178).

2.4. Diyabetik Retinopatide Nöral Mekanizmalar

DR tipik olarak vasküler değişimlerle karakterize olarak görünse de, yapılan birçok çalışmada elde edilen kanıtlar DR'nin makroglia (Müller hücreleri, astrositler), mikrogliya ve nöronlar (fotoreseptörler, bipolar hücreler, amakrin hücreler, ganglion hücreleri) üzerinde de etkilerinin olduğunu işaret etmektedir. Retinal nöral elementlerde izlenen apoptozis, glial hücre reaktivitesi ve mikrogliyal aktivasyon DR'nin sadece bir vaskülopati değil aynı zamanda nörodejeneratif bir süreç olduğunu da düşündürmektedir. Glial hücreler tarafından düzenlenen apoptozis muhtemelen retinal ganglion hücrelerinin ölümüne yol açmaktadır (179).

Diyabetik hastaların retinasında ganglion hücre atrofisi ve iç nükleer tabaka dejenerasyonu ilk olarak Wolter tarafından tanımlanmış ve diyabetin erken döneminden itibaren başlayan nöronal kaybın, vasküler değişimlerin ortaya çıkmasına yol açan primer patoloji olabileceği öne sürülmüştür (180). Postmortem insan gözlerinin histopatolojik incelemesinin yapıldığı bir çalışmada ise iç pleksiform ve ganglion hücre tabakasındaki dejenerasyon gösterilmiştir (181).

2.5. Diyabete Bağlı Koroidopati

Diyabetik hastalarda koryokapillaris dejenerasyonunun insidansı diyabetik olmayan hastaların dört katıdır. Elektron mikroskopisinde koroidal vasküler yapılarda tortuosite artışı, dilatasyon, daralma ve koroidal lobüller arasında sinüs benzeri oluşumlar görülmüştür (179). DR'nin, koroidal arteriol ve kapiller duvarlarında periyodik asit Schiff pozitif materyal birikimi ve kalınlaşma yaptığı, arterioskleroz insidansını arttırdığı (48), koryokapiller endotelyumunda atrofiye, koryokapillariste oklüzyona, koroidal mikroanevrizma ve neovaskülarizasyon gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (49-51). Diyabetik koroidopati diyabetik hastalarda yaygın görülen bir patoloji olup, bazı araştırmacılar retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda açıklanamayan görme azlığının sebebi olarak altta yatan koroidal vasküler anormallikleri göstermektedir (51). Koroidal dolaşım ve retinal fotoreseptör fonksiyonları yakın etkileşim içindedir. Dış retina katmanlarının ve fotoreseptörlerin besin ve oksijen kaynağı koroidal dolaşımdan sağlanmaktadır (182). Bu nedenle koroidal hipoperfüzyon ve kapiller bozukluklar dış retina fonksiyon bozukluklarına yol açabilir.

2.6. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Diyabetik retinopati tanısı için en iyi yöntem pupil dilatasyonu sonrası yapılan ayrıntılı fundus muayenesidir ve iyi bir oftalmoskopik muayene ile hemen tüm olgularda diyabetik retinopati tanısı konulabilmektedir (6). Pupil dilatasyonu arka kutbun yeteri kadar değerlendirilebilmesi için mutlaka gereklidir ve dilatasyon olmaksızın değerlendirilen gözlerin sadece %50'sinde DR varlığı ve ciddiyeti açısından doğru tanı konulabilmektedir (183). DR'nin tipik bulguları olan mikroanevrizmaların oftalmoskopik muayenede tespit edilemediği durumlarda DR tanısına şüphe ile yaklaşılmalıdır. Tanıya yardımcı olarak ayrıca açlık kan şekeri düzeyi, glukoz tolerans testi ve HbA1c tetkikleri de yapılabilir (6). DR tanısının kesinleştirilmesi, ayırıcı tanı, DR sınıflaması ve evrelemesi, maküla ödeminin tespiti, tedavi kararı, takip ve tıbbi dökümantasyon gibi nedenlerle ileri görüntüleme tetkiklerine sıklıkla başvurulmaktadır. Bu kapsamda en sık kullanılan tetkikler renkli fundus fotoğrafı, fundus floressein anjiografi ve optik koherens tomografidir.

2.6.1. Renkli Fundus Fotografisi

Fundus fotoğrafı retinopati progresyonunun değerlendirilmesi için kullanışlı bir tetkiktir. Klinik pratikte retinopati durumunu ve tedavinin etkilerini dökümanete etmek amacıyla bireysel takipte ve klinik araştırmalarda kullanılabilir. DR'nin tespiti zor olan erken ekstraretinal NV ve İRMA gibi bulgularını tespit etme konusunda oftalmoskopik muayene kadar sensitif olmasa da seçilmiş hastalarda iyi bir dökümantasyon yöntemidir. Özellikle DMÖ'de izlenen eksüdaların genişliğini ve dağılımını, DR'nin değişik evrelerindeki anatomik lezyonların (retinal hemorajiler, NV, fibröz proliferasyon vb.) yayılımını ve lazer fotokoagülasyon skarlarını kayıt altına almak için kullanılabilir. Yüksek çözünürlüklü dijital sistemlerin geliştirilmesi ile birlikte, alınan görüntülere hızlı erişim olanağının sağlanmış olması bu görüntüleme yönteminin klinisyenler tarafından kullanımını yaygınlaştırmıştır(16).

2.6.2. Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

FFA, intravenöz sodyum floresein uygulamasının ardından uygun filtreli kameralar kullanılarak fundusun fotoğrafik veya videografik görüntülerinin alınması işlemidir. FFA, DR'de maküla ödeminde sızıntı alanlarının tespitinde, ödem tipinin belirlenmesinde, tedavi kararı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, kapiller nonperfüzyon alanlarının ve neovaskülarizasyonların tespit edilmesinde oldukça faydalı bir tetkiktir. Katarakt cerrahisi planlanan hastalarda preoperatif DR bulgularının değerlendirilmesi için de kullanılabilir. Diyabetli hastalarda oftalmoskopik muayene ile açıklanamayan görme kayıplarında da FFA tetkikine başvurulabilir. Bu tür bazı olgularda görme kaybı nedeni olarak fovea ve parafoveayı tutan kapiller nonperfüzyon alanları FFA'nın arteriyovenöz fazında belirgin olarak izlenebilir. NPDR tanısı ile takipli hastalarda preretinal hemoraji veya vitreus hemorajisi izlenmesine rağmen oftalmoskopik muayene ile kanama sebebi tespit edilemiyorsa FFA ileri tetkik olarak faydalı olabilir(16).

Yapılan ETDRS çalışmalarında NPDR'den PDR'ye progresyon açısından bazı anjiografik risk faktörleri de bildirilmiştir. Buna göre; FFA'da

floresein boya sızıntısı (özellikle diffüz), kapiller kaybı ve kapiller dilatasyonun retinopati ciddiyeti ve PDR'ye progresyon yatkınlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. FFA, ilave prognostik bilgiler sağlamasına rağmen, renkli fundus fotoğrafı ile yapılan retinopati derecelendirmesinin de benzer prognostik sonuçlar verdiği bildirilmiştir (184, 185). Bu nedenle NPDR'den PDR'ye progresyon tahmini için FFA'nın rutin uygulama gerektirecek kadar belirgin klinik önem taşımadığı değerlendirilmiştir (185).

2.6.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, oküler yapıların yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerinin alınmasına olanak sağlayan girişimsel olmayan bir tetkiktir. Ultrasona benzer bir teknolojiye sahiptir fakat ondan farklı olarak ses dalgalarını değil, yansıtılan ve geri saçılan ışık dalgalarını görüntü elde etmek için kullanmaktadır. Düşük koherens interferometre tarafından fundusa yaklaşık 830 nm dalga boyunda kızıl ötesi ışık dalgası gönderilerek doku taraması yapılır. OKT cihazının içinde bulunan ikinci bir ışık dalgası da referans olarak kullanılır. Fundusa gönderilen ve dokulardan farklı oranlarda yansıyan ışık dalgası ile referans ışık dalgası arasındaki farklılık ölçülerek bir sinyal oluşturulur. OKT, yaklaşık 2-3 mm çözünürlüğe kadar kesitleri görüntüleyerek doku patolojilerini ayrıntılı şekilde inceleyebilme imkanı sağlamaktadır. Tekrarlanabilir, güvenilir olması ve girişimsel olmayan bir tetkik olması diğer avantajlarıdır. Ayrıca katarakt, vitreus hemorajisi gibi ortam opasitelerinin varlığında dahi görüntü elde edebilmektedir (186).

İlk olarak Time Domain (TD) OKT teknolojisi kullanılmaya başlanmıştır. Fakat A-scan tarama hızının yavaş olması nedeniyle görüntü çözünürlüğünün düşük ve görüntü yakalama hızının yavaş olması klinik kullanımını kısıtlamıştır (187). Daha sonra çıkan SD-OKT teknolojisi daha yüksek A-scan tarama hızı (TD-OKT'ye göre 200 kat hızlı) geliştirilmiş olması daha yüksek çözünürlükte görüntülerin elde edilmesini sağlamıştır. Ayrıca SD-OKT'nin hızlı tarama özelliği sayesinde iki boyutlu B-scan taramalar birleştirilerek üç boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir (188).

SD-OKT teknolojisi göz hareketlerine bağlı oluşan artefaktları azaltmakta ve görüntü kalitesini yükseltmektedir. Geniş ve yoğun tarama

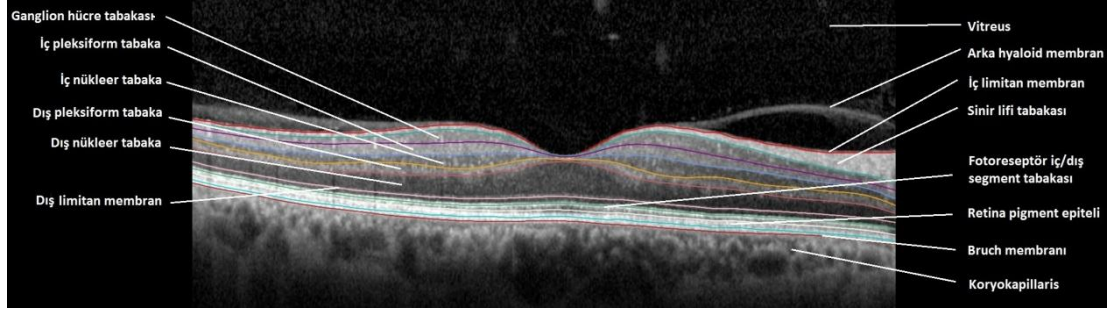
paterni ile retinal tabakaların ayrıntılı görüntülenmesi, retina katmanlarının segmentasyon haritasının çıkarılmasını mümkün kılmaktadır. Piyasada bulunan birçok SD-OKT cihazının kendine ait segmentasyon algoritmaları bulunmaktadır. Bu sayede retina katmanlarına yönelik kantitatif parametreler elde edilebilmektedir. Fakat bu cihazların retina kalınlığı gibi sık kullanılan bazı parametrelerde bile farklı ölçüm metodları kullanması ve segmentasyon algoritmalarının farklı olması ölçüm sonuçlarında da farklılıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle farklı cihazlardan alınan ölçümlerin karşılaştırılması hususunda dikkatli olunmalıdır (188). Örneğin bazı SD-OKT cihazları retina kalınlığı ölçümünde dış sınır olarak RPE-BM kompleksinin arka kenarını, bazıları bu kompleksin ön kenarını, bazı cihazlar ise İS/DS kompleksini referans almaktadır. Bu durum normal retina anatomisini bozan patolojiler eşlik ettiğinde daha tutarsız ve komplike sonuçlar alınmasına yol açabilir (189).

Okt kesitlerinde içten dışa doğru gidildiğinde ilk karşımıza çıkan tabaka vitreoretinal arayüzde hiperreflektif görünüm veren İLM tabakasıdır. Bazı hastalarda arka hyaloid membran da hiperreflektif olarak İLM üzerinde gözlenebilir. Retina katmanlarından retina sinir lifi tabakası, iç ve dış pleksiform tabakalar hiperreflektif olarak izlenmekteyken ganglion tabakası, iç ve dış nükleer tabakalar hiporeflektif olarak izlenmektedir. Retinal vasküler yapılar iç retinada yerleşen sirküler hiperreflektif yapılar olarak izlenir (188). Standart SD-OKT cihazlarının kullandıkları kısa dalga boylu ışınlar RPE seviyesinde dağılırlar ve sinyal zayıflaması nedeniyle koroidal yapılar hakkında iyi bilgi veremezler. Fakat son yıllarda geliştirilen SD-OKT cihazlarında yapılan bazı modifikasyonlar ve uzun dalga boylu ışınların kullanılması ile daha derin dokuların görüntülenmesi ve koroid hakkında kantitatif bilgilerin elde edilmesi sağlanmıştır (46, 190, 191).

Okt, diyabetik retinopatiye maküla ödemi ve retinal kalınlaşma, intraretinal eksüda, kistoid maküla ödemi, vitreomaküler arayüz patolojileri, subretinal sıvı ve İS/DS kompleksi anormallikleri hakkında önemli bilgiler vermektedir (192-194). Ayrıca DMÖ'de tedavi seçeneğinin belirlenmesi, tedavinin sağlayacağı fonksiyonel kazanımın tahmini ve tedavi etkinliğinin

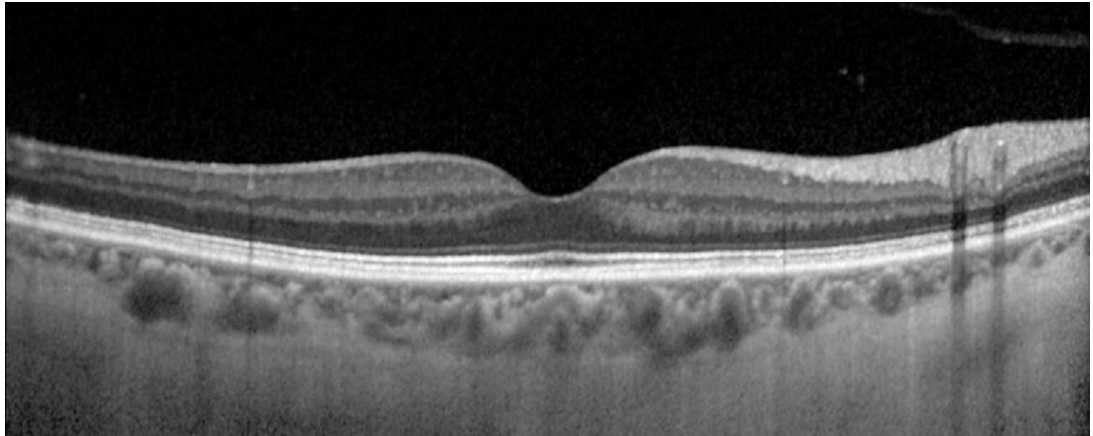
takibi açısından da bize çok faydalı bilgiler vermektedir (178). Bazı olgularda maküla ödeminin hafif seyretmesi nedeniyle klinik muayene ve fundus fotoğraflama ödemin tespiti açısından yetersiz kalır. Bu konuda OKT daha hassastır. Fakat retinopatiye ait mikroanevrizmalar, eksüdalar, hemorajiler, vasküler anormallikler gibi diğer lezyonların ciddiyetinin ve lokalizasyonunun dökümanate edilmesinde OKT yetersiz kalmaktadır (195-198). DR'de en iyi OKT ile tespit edilebilecek lezyonlardan biri de intraretinal hiperreflektif noktalar. Bunlar retinanın derin katmanlarında lokalize olan ve inflamatuvar hücrelerin birikimi ile meydana geldiği varsayılan lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (178).

Yüksek çözünürlüklü OKT henüz klinik olarak tespit edilemeyen DR gelişmeden önce meydana gelen erken değişiklikleri de tespit edebilmektedir (199). Yapılan bir çalışmada henüz klinik bulguların ortaya çıkmamış olduğu diyabetli hastalarda retina sinir lifi tabakasında kayıpların başladığı gösterilmiştir (200). SD-OKT'nin retina katmanlarını değerlendirmeye olanak sağlayan yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve segmentasyon teknolojisi sayesinde diyabetin retinada sinir lifi tabakası, ganglion hücreleri ve nükleer tabakalar gibi diğer nöronal elemanlar üzerindeki erken dönem etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar da artmıştır (42, 201-203). Şekil 2.3'de otomatik segmentasyon özelliği olan bir SD-OKT cihazı (Spectralis, Heidelberg) ile çekilmiş görüntüde retinal tabakaların sınırları belirgin olarak seçilmektedir. Ayrıca geliştirilen yazılımlar sayesinde segmente edilen her bir retina tabakasına yönelik parametrik analizler de yapılabilmektedir.



Şekil 2.3. SD-OKT ile alınmış ve segmentasyon uygulanmış retinal kesit görüntüsü. (GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

Diyabetin koroid üzerinde yaptığı patolojik değişiklikler histopatolojik çalışmalar ile gösterilmiştir (48-51). SD-OKT cihazlarının derin dokuları görüntüleme kapasitelerinin geliştirilmesi ile dış retinal tabakaların, koroidin ve lamina kribrosanın dahi yüksek çözünürlüklü görüntülerinin elde edilebilmesi mümkün olmuştur. Şekil 2.4'de SD-OKT'nin artırılmış derinlikli görüntüleme moduyla (EDI-OKT) çekilmiş ve koroidal yapıların daha ayrıntılı değerlendirilebildiği bir kesit görülmektedir. Bu sayede diyabetin koroid üzerindeki etkilerinin in vivo olarak değerlendirilmesinin de önü açılmıştır ve bu alanda birçok çalışma yapılmaktadır (204-206).



Şekil 2.4. Diyabetli bir hastadan EDI modu ile elde edilmiş SD-OKT kesiti. (GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

OKT teknolojisinde sürekli devam eden teknolojik gelişmeler göz önünde bulundurulduğunda yukarıda bahsedilen kullanım alanlarının önümüzdeki süreçte daha da genişleyeceği düşünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 1491-1-16/1539 sayılı ve 29.01.2016 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma kapsamında hastaların demografik ve klinik özellikleri ile SD-OKT ve EDI-OKT tetkiklerinden elde edilen verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır.

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu prospektif, kontrollü, kesitsel çalışma kapsamında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne Ocak 2016-Nisan 2016 tarihleri arasında müracaat etmiş olan hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, DM süresi, DM tedavi tipi (insülin/oral antidiyabetik), göz hastalıkları öyküsü, göz içi cerrahi öyküsü, sistemik hastalık öyküsü, HbA1c seviyeleri, biyomikroskopik muayene bulguları, oftalmoskopik muayene bulguları, DR evreleri, düzeltilmiş görme keskinliği seviyeleri, aksiyel uzunluk ölçümleri, göz içi basıncı ölçümleri kayıt altına alınmıştır. Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm hastalara SD-OKT ve EDI-OKT tetkikleri uygulanmıştır. Aşağıda ayrıntılı olarak belirtilecek olan çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı tutulma kriterlerine uyan hastalardan; Tip 2 DM tanılı ve hafif-orta NPDR mevcut olanlar Grup 1 olarak belirlenmiştir. Tip 2 DM tanısı olup DR izlenmeyen hastalar Grup 2 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak, tip 2 DM tanısı olmayan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- a. Tip 2 DM tanısı olan hastalar
- b. Retinal ve/veya koroidal patolojiye yol açmış herhangi bir oküler veya sistemik hastalık tanısı olmayan bireyler (Kontrol grubu için)

3.2.2. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

- a. Geçirilmiş göz içi cerrahisi öyküsü (son 6 aydan önce geçirilmiş katarakt cerrahisi hariç),
- b. Delici yada ciddi künt oküler travma öyküsü,

- c. Geçirilmiş veya aktif oküler enflamatuvar hastalık (üveit vb.) öyküsü,
- d. Glokom tanısı veya glokom şüphesi,
- e. Strabismik, anizometropik, sensöryel, bilateral ametropik veya meridyonel ambliyopi öyküsü,
- f. Diyabetik retinopati dışında koroidal ve/veya retinal patoloji (retinal ven dal-kök tıkanıklığı, hipertansif retinopati, kuru veya yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, koroid neovasküler membran, santral seröz korioretinopati, vitreoretinal ara yüzey patolojileri, fundus distrofileri vb.) tespit edilmesi,
- g. Herhangi bir nedenle retinal lazer fotokoagülasyon veya intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulama öyküsü,
- h. Ciddi NPDR veya daha ileri seviye DR tespit edilmesi,
- i. Klinik olarak anlamlı maküla ödemi veya SD-OKT ile diyabetik maküla ödemi tespit edilmesi,
- j. Tip 2 DM tanısı olup son 3 ay içinde yapılmış HbA1c ölçüm değeri bulunmayan hastalar
- k. Kontrolsüz sistemik hipertansiyon hastaları
- l. Fundus görüntülemesini etkileyecek seviyedeki medya opasitesileri (kornea opasiteleri, yoğun katarakt, asteroid hyaloidozis, vitreus opasiteleri vb.),
- m. Refraksiyon kusurunun +6 ve -6 diyoptri (D) değerlerinin dışında olması,
- n. Alzheimer Hastalığı, Parkinson Sendromu, Multipl Skleroz vb. nörodejeneratif hastalık tanısı olanlar.

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların çalışmaya dahil edilme veya çalışma dışı tutulma kriterleri her bir göz için ayrı olarak ele alınmış olup, kriterlere uyum sağlama durumuna göre her iki göz veya sadece uygun olan göz çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki gözün de kriterleri sağlamaması durumunda hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Genel Oftalmolojik Muayene

Çalışma kapsamında polikliniğe başvuran tüm hastaların ayrıntılı

sistemik ve oftalmolojik medikal öykülerinin alınmasının ardından refraksiyon kusurları otokeratorefraktometre (KR-8100A; Topcon, Tokyo, Japonya) cihazı ile ölçüldü. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği seviyeleri Snellen eşeli ile değerlendirildi. Göz içi basınçları (GİB) non-kontakt tonometri (CT-80A; Topcon, Tokyo, Japonya) cihazı ile ölçüldü. Aksiyel uzunluk ölçümleri optik biyometri (IOLMaster; Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya) cihazı ile yapıldı. Tüm hastalara tropikamid %0.5 damla ile pupil dilatasyonu uygulanmasının ardından, ayrıntılı biyomikroskopik ön segment muayenesi ve +90 D non-kontakt lens ile fundus muayenesi yapıldı. Diyabetik retinopati tespit edilen hastalara sadece klinik açıdan gerekli görülmesi halinde FFA tetkiki yapıldı.

3.4. Diyabetik Retinopati ve Maküla Ödemi Değerlendirmesi

Hastaların çalışmaya dahil edildikleri tarihte, pupil dilatasyonu sonrası +90 D non-kontakt lens ile yapılan fundus muayenesi bulgularına göre DR ve maküla ödemi mevcudiyeti değerlendirilmiş ve DR evrelendirmesi yapılmıştır. DR evrelendirmesi ETDRS kriterleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Buna göre hastalar hafif NPDR, orta NPDR, ciddi NPDR ve proliferatif PDR olarak evrelendirilmiştir. Ciddi NPDR ve daha ileri seviyede DR tespit edilen gözler çalışma dışı bırakılmıştır. Fundus muayenesinde klinik olarak anlamlı maküla ödemi izlenen veya fundus muayenesinde tespit edilemeyen fakat OKT tetkikinde maküla ödemi görülen gözler çalışma dışı bırakılmıştır.

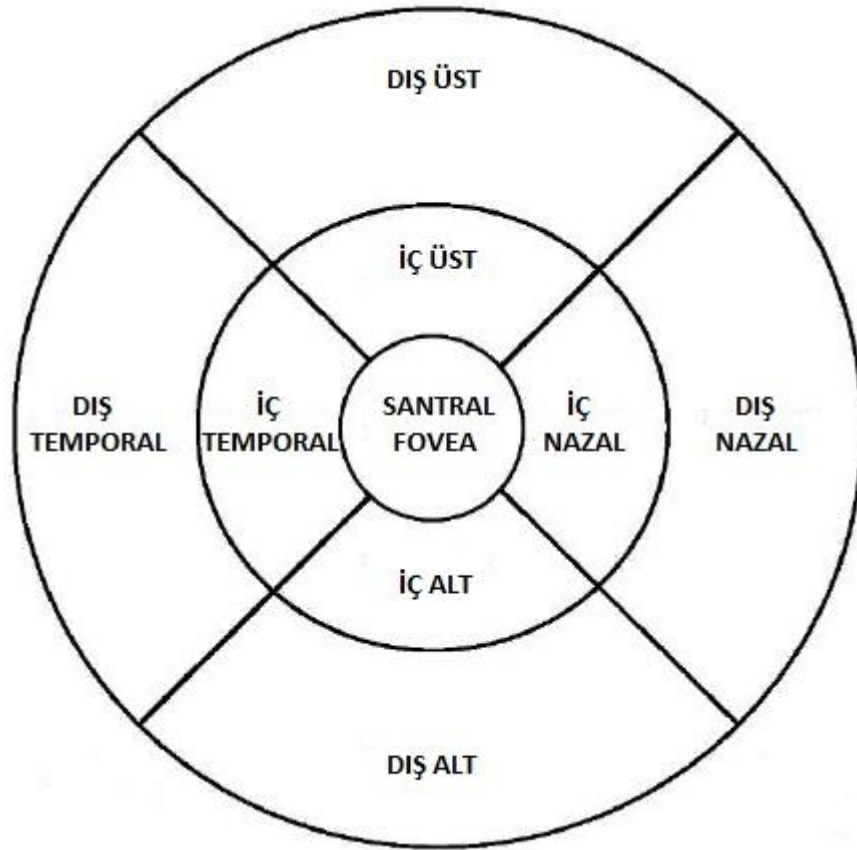
3.5. Retina Tabakalarının SD-OKT ile Analizi

Tüm OKT görüntüleri tek bir tecrübeli operatör tarafından tropikamid %0.5 damla ile pupil dilatasyonunun ardından SD-OKT (Spectralis; Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) cihazı ile alınmıştır. SD-OKT tetkiki ölçüm parametreleri; fovea merkezli horizontal tarama modunda, 30°x25°'lik alanı kapsayan (yaklaşık 9x7.5 mm), her biri 245 µm aralıklarla 31 adet B-scan kesitli (her bir kesitte otomatik gerçek zamanlı 20 görüntünün ortalamasının alındığı) ve yüksek hızlı (512 A-scan/B-scan) tarama yapacak şekilde ayarlanmıştır. Çekim kalitesi 20 dB'in üzerinde olan OKT kesitleri değerlendirmeye alınmıştır. Spectralis cihazı göz takip sistemi sayesinde sadece belirlediğimiz alanın OKT kesitlerini alabilme özelliğine sahiptir, böylece göz hareketlerine bağlı meydana gelebilecek parazitlenme ve

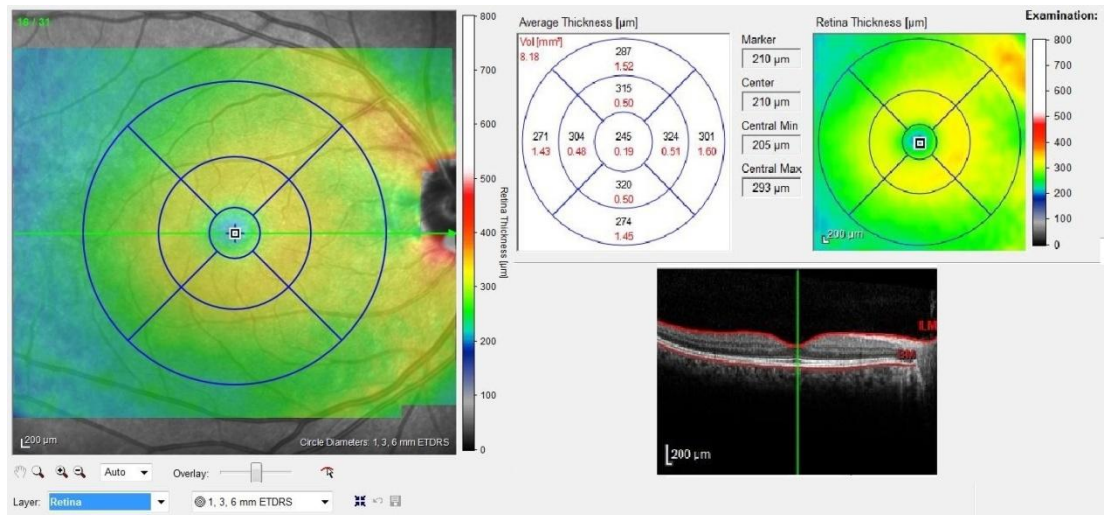
görüntü kalitesindeki düşüşlerin önüne geçerek yüksek çözünürlüklü kesitler elde etmemizi sağlamaktadır.

Belirlediğimiz OKT ölçüm parametrelerine göre alınmış olan SD-OKT kesitlerine cihazın kendi yazılımının sahip olduğu otomatik segmentasyon özelliği uygulanarak her bir retinal katmanın kalınlık haritası çıkarılmıştır. Otomatik segmentasyon ile birlikte santral maküla kalınlığı (SMK) (İLM ile RPE-Bruch membran kompleksinin dış sınırı arası), retina sinir lifi tabakası, gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka, retina pigment epiteli tabakası, iç retina tabakaları (İLM ile DLM arası) ve dış retina tabakaları (DLM ile RPE-Bruch membran kompleksinin dış sınırı arası) olmak üzere 10 ayrı retinal tabakanın kalınlık haritası elde edilmektedir. Bu tabakaların her biri için, merkezi fovea olacak şekilde konumlanmış ETDRS gridinin foveayı temsil eden santral 1 mm çaplı alanında, onun dışındaki 3 mm çaplı dairenin ve en dışta kalan 6 mm çaplı dairenin nazal, temporal, üst ve alt kadrantlarında olmak üzere toplam 9 bölgede cihaz tarafından verilen kalınlık ölçümleri kaydedilmiştir. Şekil 3.1’de ETDRS gridine göre belirlenmiş 9 ayrı bölgenin sağ göz için şematize edilmiş hali örnek olarak verilmiştir. Şekil 3.2’de santral maküla kalınlığı ölçümü ve Şekil 3.3’de ganglion hücre tabakası ölçümüne ait görüntüler örnek olarak verilmiştir. Böylece her bir gözden (10 ayrı retinal katmanın 9 ayrı noktada kalınlık ölçümü yapılmak üzere) 90 adet retinal kalınlık ölçüm parametresi elde edilmiştir. Ölçüm sonuçlarında manuel düzeltme gerektiren olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

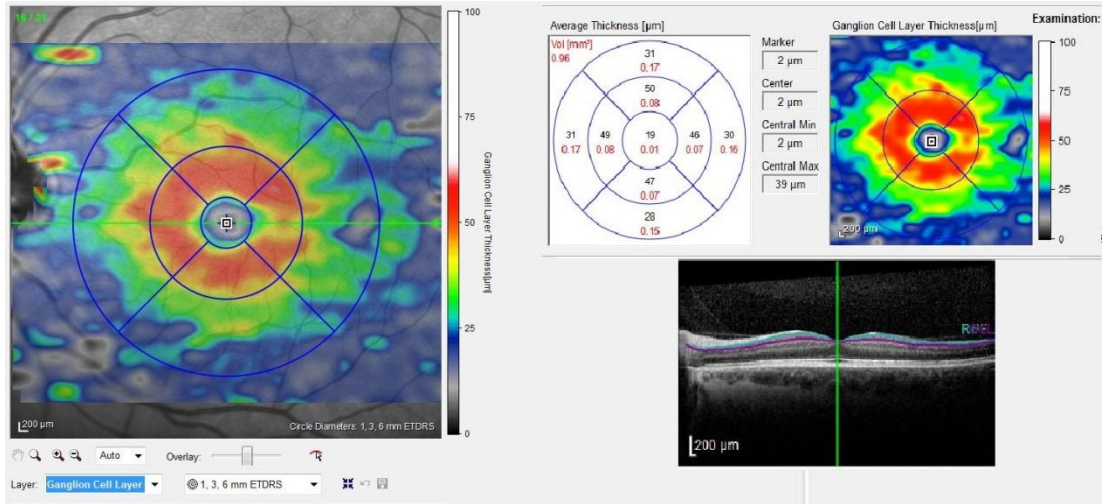
Çalışma gruplarımızın demografik özelliklerine uyan sağlıklı bireylerde, Spectralis OKT cihazı ile ölçülmüş, retina tabakalarının ortalama kalınlık verilerine yönelik literatür bilgisi bulunamamıştır. Bu nedenle, oluşturduğumuz kontrol grubunda yapılan ölçümler ile retinal tabakaların kalınlık ortalamaları belirlenmiştir.



Şekil 3.1. ETDRS gridine göre belirlenmiş 9 ayrı retinal bölgenin sağ göz için şematize edilmiş görünümü.



Şekil 3.2. SD-OCT tetkiki ile elde edilmiş santral maküla kalınlığı haritası ve kalınlık ölçüm değerleri. (GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

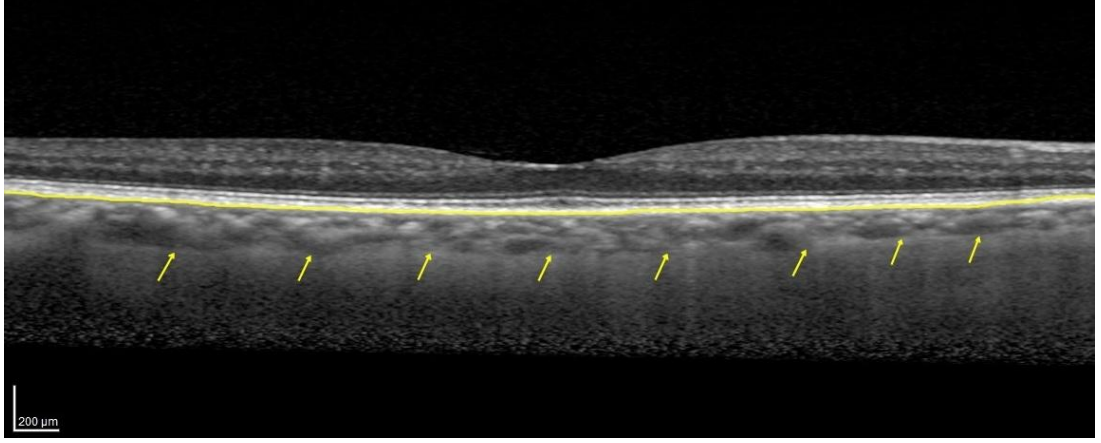


Şekil 3.3. SD-OKT tetkiki ile elde edilmiş ganglion hücre tabakası haritası ve kalınlık ölçüm değerleri. (GATA Haydarpasha Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

3.6. Koroid Kalınlığının EDI-OKT ile Analizi

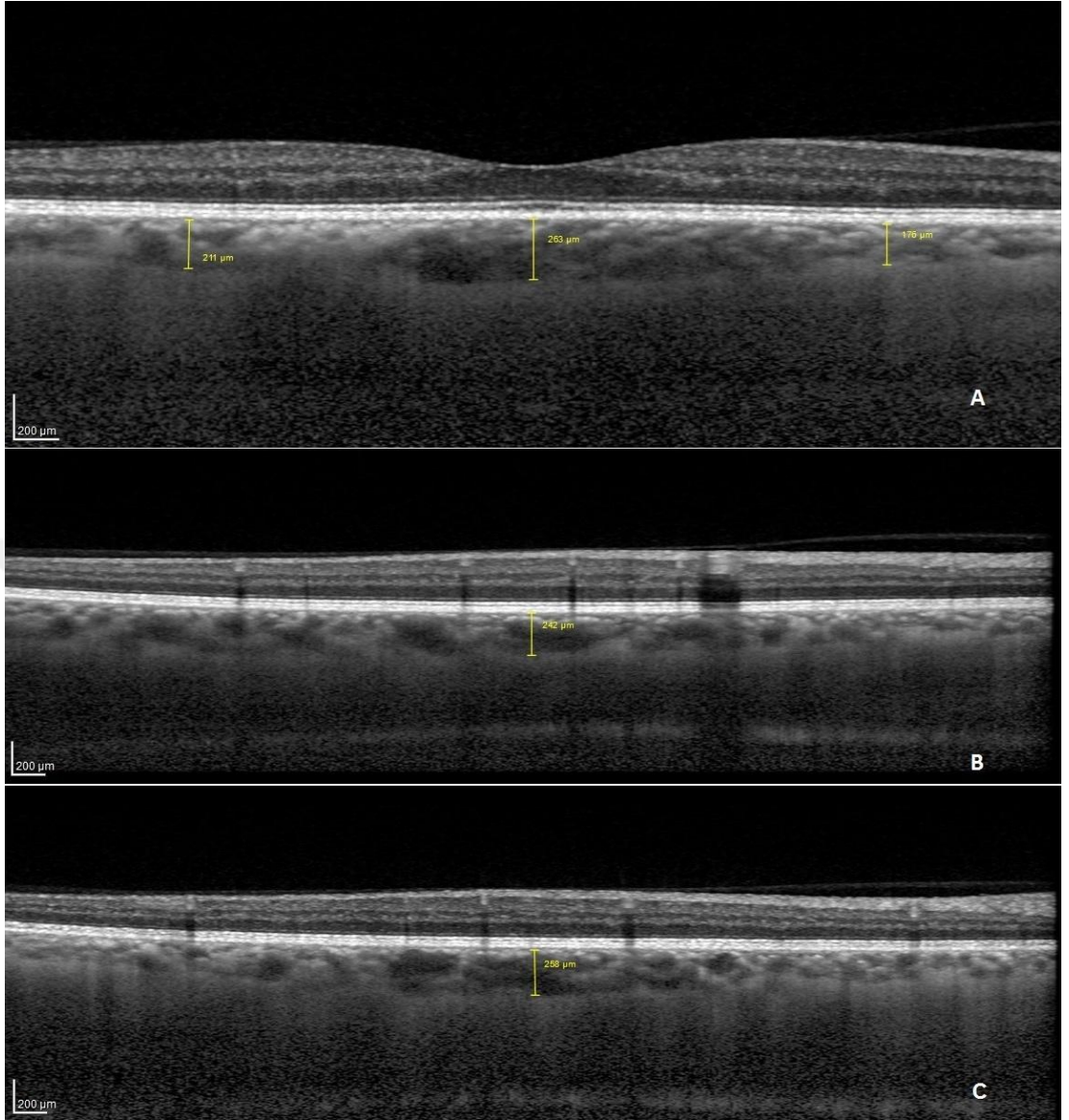
Koroid kalınlığı ölçümü için görüntüler, aynı seansta SD-OKT cihazının (Spectralis; Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) EDI-OKT modu kullanılarak aynı operatör tarafından alınmıştır. EDI-OKT ölçüm parametreleri; fovea merkezli horizontal tarama modunda, 20°x15°'lik alanı kapsayan (yaklaşık 6x4.5 mm), her biri 124 µm aralıklarla 37 adet B-scan kesitli (her bir kesitte otomatik gerçek zamanlı 30 görüntünün ortalamasının alındığı) ve yüksek hızlı (512 A-scan/B-scan) tarama yapacak şekilde ayarlanmıştır. Çekim kalitesi 20 dB'in üzerinde olan OKT kesitleri değerlendirmeye alınmıştır. Diurnal koroidal kalınlık değişimlerinin ve sistemik arteriyel kan basıncının olası etkilerinin önüne geçebilmek için EDI-OKT tetkiklerinin tamamı saat 10 ile saat 12 arasında yapılmış olup, tetkik öncesinde hastaların en az 15 dakika süre ile oturtularak dinlendirilmiş olması sağlanmıştır.

Belirlenen kriterlere göre alınan EDI-OKT görüntülerinin tamamı, aynı tecrübeli klinisyen tarafından ve hasta bilgileri maskelenmek suretiyle analiz edilmiştir. Koroidal kalınlık ölçümünde hiperreflektan RPE-Bruch membran kompleksinin dış kenarı ile hiperreflektan koryoskleral birleşme çizgisinin iç kenarı arasında kalan vertikal mesafe değerlendirilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4.EDI-OKT modunda alınan kesitte, hiperreflektan görünüm veren koryoskleral birleşme çizgisi (sarı oklarla gösterilen) ve RPE-BM kompleksi (devamlı sarı çizgi ile gösterilen) izlenmektedir. (GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

Koryoskleral birleşme çizgisinin seçilemediği olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır. Koroidal kalınlık ölçümü; her bir gözde subfoveal alandan ve parafoveal alanları temsil edecek şekilde foveanın 1500 μm nazali, 1500 μm temporalı, 1500 μm üstü ve 1500 μm altı olmak üzere toplam 5 ayrı noktadan, cihazın yazılımına ait (*Heidelberg Eye Explorer*) kaliper kullanılarak manuel olarak yapılmıştır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. A. Foveadan geçen horizontal kesitte subfoveal, foveaya 1500 μm nazal ve 1500 μm temporal uzaklıktan yapılan koroid kalınlığı ölçümü B. Foveanın 1500 μm üst kadranından yapılan koroid kalınlığı ölçümü C. Foveanın 1500 μm alt kadranından yapılan koroid kalınlığı ölçümü. (GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Servisi Retina Birimi arşivinden alınmıştır.)

3.7. İstatiksel Analiz

Tüm istatiksel analizler SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* versiyon 17.0.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile

yapılmıştır. Verilerin normaliteleri Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak doğrulanmıştır ($p>0.05$).

Normal dağılım gösteren verilerin gruplar arası karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) yapılarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi halinde bu farklılığın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını göstermek için çoklu karşılaştırma testleri (post-hoc analiz) uygulanmıştır. Post-hoc analiz için Levene testi ile varyansların homojenliği değerlendirilmiş, homojen ise Tukey HSD (honestly significant difference), homojen değil ise Tamhane T2 testi uygulanmıştır. Bonferroni düzeltmesi sonucunda istatistiksel anlamlılık için $p< (0.05/3) 0.017$ değeri kabul edilmiştir.

Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırması için Kruskal Wallis testi kullanılarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi halinde bu farklılığın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını göstermek için çoklu karşılaştırma testleri (post-hoc analiz) uygulanmıştır. Post-hoc analiz için Mann-Whitney U testi yapılarak Bonferroni düzeltmesi ile $p<0.017$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Demografik ve sistemik faktörlerin retinal tabakalar ve koroidal kalınlık üzerindeki etkilerini araştırmak için çoklu lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Koroidal ve retinal katmanlar arasındaki ilişkiyi göstermek için normal dağılıma uyan veriler arasında Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan veriler arasında Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma kapsamında tip 2 DM tanılı 90 hastanın 149 gözü değerlendirmeye alınmıştır. Tip 2 DM tanısı olan 43 hastanın 60 gözünde NPDR (hafif-orta evre) mevcut olup bu gözler Grup 1 olarak belirlenmiştir. Tip 2 DM tanısı olup DR izlenmeyen 47 hastanın 89 gözü Grup 2 olarak belirlenmiştir. Yaş ve cinsiyet uyumlu seçilen, tip 2 DM tanısı olmayan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 46 hastanın 88 gözü kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Grupların demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1'de özetlenmiştir. Demografik ve klinik özellikler gruplar arasında normal dağılım göstermediği için verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk ve GİB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.109$, $p=0.727$, $p=0.576$, $p=0.206$).

Hipertansiyon görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.042$). Yapılan post-hoc analiz sonucunda, Grup 1 hastalarda hipertansiyon görülme sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.013$). Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile kontrol grubu arasında ise HT sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.297$, $p=0.110$).

DM süresi, insülin tedavi sıklığı, insülin tedavi süresi ve HbA1c seviyesi açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tüm bu kriterler Grup 1 hastalarda Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.01$, $p<0.001$).

Tablo 4.1. Gruplara göre demografik ve klinik özellikler

		Grup 1	Grup 2	Kontrol	p
Hasta Sayısı (n)		43	47	46	
Göz sayısı (n)		60	89	88	
Cinsiyet n (%)	Kadın	27 (45)	41 (46.0)	41 (46.5)	0.727*
	Erkek	33 (55)	48 (53.9)	47 (53.4)	
Hipertansiyon Sıklığı n (%)		26 (43.3)**	31 (34.8)	21 (23.8)	0.042*
Ort.±SD (min-maks)	Yaş (yıl)	67.1±8.1 (49-80)	65.9±6.9 (52-82)	67.8±6.1 (58-82)	0.109*
	Aksiyel Uzunluk (mm)	23.1±0.4 (21.5-24.0)	23.1±0.6 (21.1-24.4)	23.2±0.5 (22.1-24.5)	0.576*
	GİB (mmhg)	16.0±1.4 (13-19)	16.2±1.9 (11-20)	15.7±1.62 (12-20)	0.206*
	DM Süresi (yıl)	18.5±7.59 (2-35)	12.3±8.3 (1-40)	-	<0.001 [†]
	İnsülin Tedavi Sıklığı n (%)	44 (73.3)	38 (42.6)	-	<0.001 [†]
	İnsülin Tedavi Süresi (yıl)	9.1±5.2 (1-25)	6.1±7.2 (1-30)	-	0.001 [†]
	HbA1c (%)	8.4±1.6	7.3±1.7	-	<0.001 [†]

* Kruskal Wallis; ** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, $p<0.05$; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$); [†] Mann Whitney U testi ($p<0.05$)

4.2. Retina Tabakalarının Kalınlık Analizi

4.2.1. Santral Maküla Kalınlığı Analizi

Santral maküla kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım gösterdiğinden gruplar arası karşılaştırma için tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Santral maküla kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara göre santral maküla kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	259.8±26.0	262.2±17.8	265.2±17.1	0.259
İç Nazal	330.8±23.1	338.2±14.6	335.8±15.0	0.039
İç Temporal	320.4±22.9	324.3±14.3	323.4±13.6	0.370
İç Üst	330.4±21.5	338.0±14.5	335.2±14.7	0.026
İç Alt	331.3±22.3	335.4±14.7	332.1±13.6	0.265
Dış Nazal	308.0±19.9	311.5±13.9 **	304.4±16.6	0.019
Dış Temporal	282.0±15.5	280.2±12.7	275.8±12.8	0.016
Dış Üst	292.7±18.9	295.8±13.9 **	289.4±14.9	0.026
Dış Alt	280.6±17.0	283.7±14.0	278.4±14.1	0.064

* Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); **İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (ANOVA, $p<0.05$; post-hoc Tukey HSD testi ve Tamhane T2 testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$)

Gruplar arasında SMK kalınlığı açısından iç nazal, iç üst, dış nazal, dış temporal ve dış üst kadranslarda belirgin farklılık olduğu izlenmiştir ($p<0.05$). Yapılan post-hoc analizler sonucunda bu farklılığın grup 2 ile kontrol grubu arasında dış nazal kadranda ve dış üst kadranda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.007$, $p=0.011$). Grup 1 ile kontrol grubu arasında dış temporal kadranda anlamlıya yakın bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0.019$). Tüm gruplarda santral maküla kalınlığı parafoveal alanda daha fazladır.

4.2.2. Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı Analizi

RSLT kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. RSLT kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara göre retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	11.3±2.7 **	12.3±2.3	12.3±2.2	0.015
İç Nazal	20.5±3.6	20.5±2.5	20.8±2.4	0.460
İç Temporal	18.3±1.8	17.7±1.7	17.8±1.7	0.064
İç Üst	23.6±4.2	23.5±2.7	24.3±3.1	0.363
İç Alt	26.6±4.3	25.1±3.1	25.4±3.1	0.106
Dış Nazal	46.6±8.7	47.7±6.9	48.1±8.3	0.794
Dış Temporal	21.1±3.5	19.6±1.8	19.4±1.5	0.002
Dış Üst	37.7±6.8	37.8±5.2	37.8±6.2	0.927
Dış Alt	38.3±8.4	39.9±6.9	39.4±6.6	0.330

* Kruskal Wallis; ** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, $p<0.05$; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$)

Gruplar arasında RSLT kalınlığı açısından santral fovea ve dış temporal kadranda anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$), bu verilerin post-hoc analizinde Grup 1'de santral foveal RSLT kalınlığının diğer iki gruba göre anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiştir ($p=0.009$, $p=0.012$). Diğer kadrarlarda, Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Tüm gruplarda kadrarlara göre kalınlık sıralaması düşükten yükseğe doğru santral fovea < iç temporal < iç nazal < iç üst < iç alt < dış temporal < dış üst < dış alt < dış nazal şeklindedir. Tüm gruplarda sinir lifi tabakası perifoveal alanda (dış kadrarlarda) daha kalındır.

4.2.3. Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığı Analizi

GHT kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. GHT kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplara göre ganglion hücre tabakası kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	12.4±3.6**	12.7±2.9	13.8±3.2	0.022
İç Nazal	44.4±10.2**	48.8±5.3	49.7±5.4	0.001
İç Temporal	42.7±7.9**	45.7±5.7	46.3±5.3	0.016
İç Üst	47.3±8.7**	51.2±4.5	51.0±5.0	0.005
İç Alt	47.5±9.6**	50.8±5.0	50.8±5.3	0.043
Dış Nazal	36.4±5.3	38.2±3.7**	36.7±4.0	0.021
Dış Temporal	33.5±6.3	35.3±4.1	35.3±4.3	0.201
Dış Üst	33.0±4.9	34.8±3.7**	33.6±3.6	0.016
Dış Alt	30.7±5.3	32.5±3.4	32.1±3.8	0.076

* Kruskal Wallis; ** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, $p<0.05$; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$)

Gruplar arasında GHT kalınlığı açısından dış temporal ve dış alt kadranda haricindeki diğer tüm kadrarlarda anlamlı farklılık bulunduğu izlenmiştir ($p<0.05$). Yapılan post-hoc analizde Grup 1'de GHT kalınlığının iç nazal, iç temporal, iç üst ve iç alt olmak üzere tüm iç kadrarlarda Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiştir ($p=0.005$, $p=0.011$, $p=0.002$, $p=0.015$). Ayrıca yine Grup 1'de santral fovea, iç nazal, iç temporal, ve iç üst kadrarlardaki GHT kalınlığının kontrol grubuna göre belirgin derecede azalmış olduğu gösterilmiştir ($p=0.015$, $p=0.001$, $p=0.010$, $p=0.010$). Grup 2 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında GHT kalınlığının dış

nazal ve dış üst kadranda Grup 2 lehine artmış olduğu izlenmektedir (p=0.008, p=0.007), diğer kadrarlarda ise istatiksrl olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Tüm gruplarda ganglion hücre tabakası parafoveal alanda (iç kadrarlarda) daha kalındır.

4.2.4. İç Pleksiform Tabaka Kalınlığı Analizi

İPT kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İPT kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değrlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplara göre iç pleksiform tabaka kalınlığı ölçüm değrleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	19.0±3.0	19.6±2.5	19.6±2.5	0.272
İç Nazal	38.0±6.5**	40.9±3.3	41.1±3.5	0.010
İç Temporal	37.6±6.0**	40.4±3.3	40.9±3.8	0.001
İç Üst	37.1±6.3**	40.4±3.2	40.4±3.6	0.002
İç Alt	37.8±6.0	39.9±3.9	40.2±3.4	0.038
Dış Nazal	27.9±5.0	29.1±2.8	28.3±3.0	0.089
Dış Temporal	31.0±4.0	32.0±2.8	31.6±2.6	0.221
Dış Üst	27.2±3.4	28.2±2.9**	27.3±2.7	0.036
Dış Alt	25.8±3.0	26.4±2.8	26.0±2.4	0.368

* Kruskal Wallis; ** İstatistiksrl olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, p<0.05; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, p<0.017)

Gruplar arasında İPT kalınlığı açısından iç nazal, iç temporal, iç üst, iç alt ve dış üst kadrarlarda belirgin farklılık saptanmıştır (p<0.05). Yapılan post-hoc analizde İPT kalınlığının Grup 1’in iç nazal, iç temporal ve iç üst kadrarlarda diğer iki gruba göre anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir

($p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.009$, $p=0.001$, $p=0.003$). Grup 2 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında İNT kalınlığının sadece dış üst kadranda Grup 2 lehine anlamlı şekilde artmış olduğu görülmüştür ($p=0.012$). Diğer kadrarlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Tüm gruplarda iç pleksiform tabaka parafoveal alanda daha kalındır.

4.2.5. İç Nükleer Tabaka Kalınlığı Analizi

İNT kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İNT kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplara göre iç nükleer tabaka kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	21.4±7.5**	18.4±4.9	20.2±5.0	0.021
İç Nazal	41.8±4.8	40.6±4.2	41.4±4.1	0.293
İç Temporal	39.0±5.0	38.2±4.3	38.0±4.0	0.533
İç Üst	40.9±8.0	41.1±4.6	40.5±4.0	0.388
İç Alt	41.7±3.9	40.5±4.2	40.4±3.6	0.205
Dış Nazal	34.1±3.8**	33.3±2.8	33.1±3.0	0.040
Dış Temporal	34.0±3.5**	32.1±2.6	32.0±2.5	0.002
Dış Üst	31.9±4.1	31.1±2.7	30.8±2.9	0.248
Dış Alt	31.3±3.5	30.2±2.5	30.4±2.9	0.207

* Kruskal Wallis; ** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, $p<0.05$; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$)

Gruplar arasında İNT kalınlığı açısından santral fovea, dış nazal ve dış temporal kadrarlarda belirgin farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan post-hoc analizde Grup 1'in İNT kalınlığının santral fovea ve dış temporal

kadranda Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir (p=0.017, p=0.002). Grup 1 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında İNT kalınlığının dış nazal ve dış temporal kadranda Grup 1 lehine yüksek olduğu izlenmiştir (p=0.014, p=0.001). Grup 2 ile kontrol grubu arasında ise bu kadrarlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tüm gruplarda iç nükleer tabaka parafoveal alanda daha kalındır.

4.2.6. Dış Pleksiform Tabaka Kalınlığı Analizi

DPT kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. DPT kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Gruplara göre dış pleksiform tabaka kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	25.2±5.5	24.3±5.6	24.3±6.4	0.357
İç Nazal	33.5±7.1	32.2±4.8	34.6±8.4	0.839
İç Temporal	33.1±6.5	31.4±5.7	30.5±3.7	0.070
İç Üst	34.9±7.6	34.7±7.6	33.0±6.8	0.081
İç Alt	32.3±4.5	32.6±7.5	33.1±7.3	0.473
Dış Nazal	29.7±3.6	29.5±3.1	29.5±3.5	0.795
Dış Temporal	28.3±3.1	27.5±2.3	27.3±2.0	0.102
Dış Üst	27.3±2.8**	26.9±2.7	26.3±3.6	0.018
Dış Alt	26.8±2.5	27.0±2.8	26.7±2.3	0.860

* Kruskal Wallis; ** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, p<0.05; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, p<0.017)

Gruplar arasında DPT kalınlığı açısından sadece dış üst kadranda anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Yapılan post-hoc analizde Grup 1'in

DPT kalınlığının dış üst kadranda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.010$). Grup 1 ile Grup 2 arasındaki ve Grup 2 ile kontrol grubu arasındaki farklılığın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0.226$, $p=0.043$). Tüm gruplarda dış pleksiform tabaka parafoveal alanda daha kalındır.

4.2.7. Dış Nükleer Tabaka Kalınlığı Analizi

Santral fovea, dış nazal ve dış alt kadrarlardan elde edilen DNT kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım gösterdiğinden gruplar arası karşılaştırma için tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) uygulanmıştır. Diğer kadrarlardaki veriler gruplar arasında normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. DNT kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Gruplara göre dış nükleer tabaka kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	87.3±11.7	90.8±11.0	91.8±9.8	0.038*
İç Nazal	70.0±13.9	72.4±9.8 ^{††}	66.7±10.7	0.004**
İç Temporal	70.1±10.4	70.7±8.4	70.1±7.0	0.863**
İç Üst	65.6±11.0	65.7±9.9	65.3±9.5	0.961**
İç Alt	66.9±10.2	65.9±10.0	62.8±10.2	0.036**
Dış Nazal	54.8±7.6 [†]	54.6±6.4 [†]	50.8±6.6	<0.001*
Dış Temporal	56.7±6.3 ^{††}	55.2±5.3 ^{††}	52.8±5.4	<0.001**
Dış Üst	57.2±6.1 ^{††}	57.8±5.2 ^{††}	54.8±5.9	0.002**
Dış Alt	51.4±6.7 [†]	50.4±5.3 [†]	47.9±5.5	0.001*

* Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); [†] İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (ANOVA, $p<0.05$; post-hoc Tukey HSD testi ve Tamhane T2 testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$). ** Kruskal Wallis; ^{††} İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, $p<0.05$; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$)

Gruplar arasında DNT kalınlığı açısından santral fovea, iç nazal, iç alt, dış nazal, dış temporal, dış üst ve dış alt kadrarlarda belirgin farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan post-hoc analizde Grup 1'in DNT kalınlığının santral foveada kontrol grubuna göre düşük olduğu fakat bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0.034$) izlenirken, dış nazal, dış temporal, dış üst ve dış alt kadrarlarda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). Grup 1 ile Grup 2 arasında hiçbir kadranda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Grup 2 ile kontrol grubu kıyaslandığında DNT kalınlığının iç nazal, dış nazal, dış temporal, dış üst ve dış alt kadrarlarda belirgin şekilde Grup 2 lehine yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.013$). Tüm gruplarda dış nükleer tabaka parafoveal alanda daha kalındır.

4.2.8. Retina Pigment Epiteli Kalınlığı Analizi

RPE kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. RPE kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Gruplar arasında RPE kalınlığı açısından iç nazal, iç temporal, iç üst, iç alt, dış nazal, dış temporal ve dış üst kadrarlarda belirgin farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan post-hoc analizde gruplar arasındaki bu farklılığın asıl olarak Grup 2'den kaynaklandığı görülmüştür. Grup 1 ve Grup 2 arasında RPE kalınlığı açısından anlamlı farklılık sadece iç nazal kadranda görülmektedir ve Grup 2'de daha yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.007$). Grup 2'de RPE kalınlığının iç nazal, iç temporal, iç üst, iç alt, dış nazal, dış temporal ve dış üst kadrarlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.001$, $p=0.007$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.008$, $p=0.002$, $p=0.001$). Tüm gruplarda RPE tabakası parafoveal alanda daha kalındır.

Tablo 4.9. Gruplara göre retina pigment epiteli kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	16.6±2.4	16.8±1.9	16.1±1.9	0.054
İç Nazal	15.3±2.0	16.1±1.7**	15.1±1.9	0.002
İç Temporal	14.3±1.5	14.9±1.5**	14.2±1.5	0.014
İç Üst	15.4±1.8	15.9±1.7**	15.1±1.8	0.007
İç Alt	14.7±1.7	15.2±1.9**	14.2±1.7	0.003
Dış Nazal	13.6±1.7	14.0±1.4**	13.3±1.8	0.026
Dış Temporal	12.9±1.3	13.3±1.2**	12.7±1.3	0.007
Dış Üst	13.7±1.6	14.1±1.2**	13.5±1.5	0.005
Dış Alt	12.9±1.6	13.2±1.3	12.7±1.4	0.064

* Kruskal Wallis; ** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, $p<0.05$; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$)

4.2.9. İç Retina Kalınlığının Analizi

İç retina kalınlığı, analiz için kullanılan yazılım (Heidelberg Eye Explorer) tarafından İLM ile DLM arasındaki mesafenin ölçülmesi ile belirlenmiştir. İç retina kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım gösterdiğinden gruplar arası karşılaştırma için tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) uygulanmıştır. İç retina kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Gruplar arasında iç retina kalınlığı açısından dış temporal ve dış üst kadrantlarda belirgin farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan post-hoc analizde Grup 1 ve kontrol grubu arasında iç retina kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece dış temporal kadranda görülmektedir ve Grup 1'de daha yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.012$). Post-hoc analize göre Grup 1 ile

Grup 2 ve Grup 2 ile kontrol grubu arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo 4.10. Gruplara göre iç retina kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	174.9±25.2	176.5±17.5	180.4±17.1	0.198
İç Nazal	249.7±22.0	256.3±14.5	254.7±14.9	0.061
İç Temporal	241.0±22.2	243.7±14.0	243.7±13.6	0.541
İç Üst	250.4±20.7	256.8±14.4	254.8±14.6	0.065
İç Alt	252.5±21.8	255.2±14.5	253.3±13.4	0.569
Dış Nazal	230.5±19.9	232.6±14.1	226.5±16.5	0.051
Dış Temporal	204.9±14.8**	202.2±12.7	198.6±11.9	0.015
Dış Üst	214.6±18.0	216.7±14.1	211.1±14.3	0.049
Dış Alt	204.3±17.0	206.6±13.9	202.5±13.4	0.179

* Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); **İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (ANOVA, $p<0.05$; post-hoc Tukey HSD testi ve Tamhane T2 testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$)

4.2.10. Dış Retina Kalınlığının Analizi

Dış retina kalınlığı, analiz için kullanılan yazılım (Heidelberg Eye Explorer) tarafından DLM ile RPE-BM kompleksinin dış sınırı arasındaki mesafenin ölçülmesi ile belirlenmiştir. Dış retina kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Dış retina kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında dış retina kalınlığı açısından santral fovea hariç diğer tüm kadrarlarda belirgin farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan post-hoc analizde gruplar arasındaki bu farklılığın asıl olarak Grup 2’den kaynaklandığı

görülmüştür. Grup 1 ile Grup 2 arasında dış retina kalınlığı açısından iç temporal, iç üst, iç alt, dış nazal ve dış temporal kadranda anlamlı farklılık izlenmiş ve Grup 2’de daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.009$, $p=0.009$, $p=0.009$, $p=0.003$, $p=0.003$). Grup 2 ve kontrol grubu arasında dış retina kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece iç alt kadranda görülmektedir ve Grup 2’de daha yüksek olduğu izlenmiştir ($p=0.004$). Grup 1 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.11. Gruplara göre dış retina kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	85.0±4.2	85.5±3.7	84.7±3.5	0.461
İç Nazal	80.8±2.9	81.8±2.8	80.8±2.9	0.030
İç Temporal	79.5±2.7	80.5±2.5**	79.7±2.6	0.023
İç Üst	80.0±2.8	81.1±2.7**	80.2±2.8	0.018
İç Alt	79.0±2.7	80.1±2.9**	78.7±3.0	0.005
Dış Nazal	77.5±2.4	78.7±2.2**	77.9±2.6	0.010
Dış Temporal	77.0±2.6	78.0±2.0**	77.1±2.4	0.007
Dış Üst	78.0±2.7	79.0±2.1	78.3±2.6	0.047
Dış Alt	76.3±2.6	77.0±2.5	75.8±2.8	0.046

* Kruskal Wallis; ** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, $p<0.05$; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, $p<0.017$)

4.2.11. Koroidal Kalınlık Analizi

Koroidal kalınlık ölçümü, RPE-BM kompleksinin dış kenarı ile hiperreflektan koryoskleral birleşme çizgisinin iç kenarı arasında kalan vertikal mesafenin cihaz yazılımına (Heidelberg Eye Explorer) ait kaliper ile manuel olarak ölçülmesi suretiyle yapılmıştır. Temporal kadranda haricindeki

koroid kalınlığı verileri gruplar arasında normal dağılım gösterdiğinden gruplar arası karşılaştırma için tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) uygulanmıştır. Temporal kadrandan yapılmış olan koroid kalınlığı verilerinin analizi için ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Koroid kalınlığının subfoveal, foveanın 1500 µm nazal (N1500), 1500 µm temporal (T1500), 1500 µm üst (Ü1500) ve 1500 µm alt (A1500) noktasından elde edilen ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Gruplara göre koroid kalınlığı ölçüm değerleri

Ölçüm Noktası	Ort.±SD			p
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Subfoveal	246.1±49.0	241.2±54.9	232.5±53.1	0.282*
N1500	202.1±54.7	198.3±56.0	181.0±50.5	0.032*
T1500	214.8±45.3	210.1±53.7	207.7±49.3	0.603**
Ü1500	231.0±46.2	226.1±49.9	217.0±48.9	0.200*
A1500	209.9±53.0	215.0±56.3	197.8±50.6	0.096*

* Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); ** Kruskal Wallis

Gruplar arasında koroid kalınlığı açısından sadece N1500 noktasında belirgin farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan post-hoc analizde (Tukey HSD) bu farklılığın Grup 1 ile kontrol grubu arasında olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0.058$). Tüm gruplarda koroidin en kalın olduğu bölge subfoveal alan iken, en düşük ölçümler N1500 noktasından alınmıştır.

4.2.12. Demografik ve Sistemik Faktörlerin Etkisinin Analizi

Yapılan retinal ve koroidal kalınlık ölçüm analizleri sonucunda gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak en belirgin olduğu kadrandaki kalınlık verileri baz alınarak, demografik ve sistemik faktörlerin bu kalınlık değerleri ile ilişkisinin tespiti için çoklu lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Bu kapsamda yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk, GİB, DM süresi, HbA1c seviyesi,

insülin kullanım durumu, DR varlığı ve sistemik HT varlığının retinal ve koroidal kalınlık üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Buna göre;

- Santral maküla kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen faktörler yaş, cinsiyet ve HT varlığıdır (B= -0.252, p=0.010; B= -0.197, p=0.017; B= -0.160, p=0.047).
- RSLT kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen tek faktör HbA1c seviyesidir (B= 0.232, p=0.024).
- GHT kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen tek faktör DR varlığıdır (B= -0.228, p=0.013).
- İPT kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen tek faktör DR varlığıdır (B= -0.219, p=0.016).
- İNT kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen faktörler yaş ve DR varlığıdır (B= -0.193, p=0.048; B= 0.270, p=0.003).
- DPT kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen faktör cinsiyettir (B= -0.225, p=0.009).
- DNT kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen faktörler yaş, cinsiyet ve insülin kullanım durumudur (B= -0.225, p=0.024; B= -0.195, p=0.021, B= 0.255, p= 0.015).
- RPE kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen tek faktör DR varlığıdır (B= -0.248, p=0.008).
- İç retina kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen faktörler yaş ve cinsiyettir (B= -0.231, p=0.018; B= -0.213, p=0.011).
- Dış retina kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen faktörler HbA1c seviyesi ve insülin kullanım durumudur (B= -0.283, p=0.005; B= 0.269, p=0.008).
- Koroid kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen faktörler yaş, HbA1c seviyesi ve insülin kullanım durumudur (B= -0.236, p=0.020; B= -0.225, p=0.033; B= 0.236, p= 0.026).

Subfoveal koroid kalınlığı ile santral foveadan alınan retina tabakalarına ait kalınlık değerleri arasındaki korelasyonu araştırmak için normal dağılıma uyan veriler arasında Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan veriler arasında Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Buna göre DR'li hastalarda (Grup 1); dış retina kalınlığı ve RPE kalınlığı subfoveal koroid kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon göstermektedir ($r= 0.255$, $p=0.050$; $r= 0.286$, $p=0.027$). DR'li hastalarda diğer retina tabakaları ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). DR'si olmayan DM hastalarında (Grup 2); santral maküla, RSLT, DNT ve iç retina kalınlığı ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($r= -0.305$, $p= 0.004$; $r= -0.217$, $p= 0.041$; $r= -0.348$, $p=0.001$; $r= -0.324$, $p= 0.002$). Grup 2 hastalarda diğer retina tabakaları ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Diyabetin göz üzerinde doku ve hücre seviyesindeki etkilerine yönelik araştırmalar geçmişte gerek insanlarda gerekse deneysel hayvan modellerinde histopatolojik olarak yapılmıştır. SD-OKT cihazlarının son yıllarda geliştirilen görüntüleme özellikleri ve yazılımları sayesinde yüksek çözünürlüklü ve ince kesitli görüntüler elde edilebilmesi, OKT için potansiyel kullanım alanları yaratmış ve geçmiş bilgiler ışığında yeni klinik araştırmaların önü açılmıştır. Bu kapsamda son yıllarda OKT'nin, DR'de klasik kullanım alanlarının (retina kalınlığı analizi, maküla ödemi tanı, tedavi kararı ve takibi, vitreoretinal ara yüzey patolojileri vb.) dışında da kullanımına yönelik araştırmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir (42, 207-210) Bu çalışmalar başlıca, DR'nin her bir retina tabakası üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi, klinik bulgular ortaya çıkmadan önce retinal ve koroidal değişikliklerin tespiti, diyabetik retinopatinin nörodejeneratif komponentinin ortaya konulması, diyabete bağlı koroidopatinin değerlendirilmesi gibi konulara odaklanmıştır.

Tip 1 veya tip 2 olmasına bakılmaksızın 15 yıldan uzun süredir DM hastası olan bireylerin tamamına yakınında çeşitli seviyelerde DR geliştiği bilinmektedir (8). DR halen önlenabilir görme kaybı nedenlerinin en önde gelen sebeplerinden biridir (6, 7) Bu nedenle günümüzde DM görülme sıklığının da artması ile birlikte DR'nin erken tanısı ve uygun yönetimi daha çok önem taşımaktadır.

Bu çalışmada tip 2 DM hastalarında meydana gelen retinal ve koroidal değişikliklerin SD-OKT tetkiki ile in vivo olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla tip 2 DM hastaları DR durumuna göre iki gruba ayrılmıştır. NPDR tespit edilen hastalar Grup 1, DR tespit edilmeyen diyabetik hastalar Grup 2 olarak belirlenmiştir. Polikliniğimize çeşitli nedenlerle başvuran, tip 2 DM tanısı olmayan, ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk ve GİB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olması grupların demografik ve klinik özellikler açısından benzer yapıda olduğunu

göstermektedir. Bu faktörlerin bazı retinal ve koroidal ölçümler üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. İlerleyen yaş ile birlikte koroid kalınlığında incelmeye meydana geldiği yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarla ortaya konulmuştur (211, 212) EDI-OKT ile yapılan ölçümlerde her dekat için koroid kalınlığında yaklaşık 16 µm'lik bir incelmeye meydana geldiği bildirilmiştir (212). SD-OKT'nin kullanıldığı, sağlıklı bireylerle yapılan bir başka çalışmada ise total retina kalınlığının yılda yaklaşık 0.5-0.7 µm azaldığı gösterilmiştir (213). Diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada retina kalınlığı ile yaş arasında negatif yönlü ilişki gösterilmiştir (214). Buna karşın yaş ile retina kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren diyabetik hasta çalışmaları da bulunmaktadır (215, 216). Diyabetik hastaların koroid kalınlığının da artan yaş ile birlikte azaldığı bildirilmiştir (206, 217). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak yaş ile retina kalınlığı ve koroid kalınlığı arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($B = -0.252$, $p=0.010$; $B = -0.236$, $p=0.020$).

Cinsiyetin de retina ve koroid kalınlığı üzerine etkisi değerlendirilmiş olup sağlıklı bireylerde retina kalınlığının kadınlarda erkeklere göre daha ince olduğu rapor edilmiştir (213, 218). Fakat koroidal kalınlık açısından ise cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (213, 219) Diyabetik hastalarla yapılan çalışmalara bakıldığında, bir çalışmada diyabetik erkek hastalarda kadınlara göre retinanın daha ince olduğu bildirilirken (215), bir başka çalışmada ise erkek ve kadın diyabetik bireyler arasında retinal kalınlık açısından anlamlı farklılık olmadığı rapor edilmiştir (214). Bizim sonuçlarımıza göre, santral maküla kalınlığı ile erkek cinsiyet arasında genel olarak negatif ilişki tespit edilmiştir, fakat sadece santral foveal alandan elde edilen kalınlık ölçümü değerlendirilirse, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kadın hastalarda retinanın daha ince olduğu görülmektedir. Sonuç olarak cinsiyetler arasında retina kalınlığı açısından klinik önem taşıyacak bir farklılık olmadığı değerlendirilmiştir. Diyabetik hastalarda koroid kalınlığının cinsiyete göre değişimine bakıldığında da literatürde farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Bir çalışmada diyabetik hastalarda cinsiyetin subfoveal kalınlık üzerinde etkili bir faktör olmadığı bildirilirken (206), bir diğer

çalışmada ise erkek cinsiyet artmış subfoveal koroid kalınlığı ile ilişkilendirilmiştir (217). Bizim çalışmamızda cinsiyet ile koroid kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Aksiyel uzunluğun retina ve koroid kalınlığı üzerine etkileri de araştırılmıştır. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda aksiyel uzunluk ile total retina kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmadığını bildiren çalışmalar vardır (220, 221). Buna karşılık bazı çalışmalarda ise bu iki değer arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (222, 223). Aksiyel uzunluk ile ganglion hücre tabakası kalınlığı arasında da negatif yönlü ilişki olduğu ve aksiyel uzunluktaki her 1 mm'lik artışın ganglion hücre tabakasında yaklaşık 1.62 µm'lik bir azalma ile birlikte olduğu rapor edilmiştir (223) Aksiyel uzunluğun koroidal kalınlık ile de ilişkisi araştırılmış ve daha kısa aksiyel uzunluğun daha kalın subfoveal koroid ile birlikte olduğu sağlıklı ve diyabetik bireylerle yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir (206, 217, 224). Bizim çalışmamızda grupların ortalama aksiyel uzunluk ölçümleri birbirine çok yakın olmakla birlikte herhangi bir grupta aksiyel uzunluğun retinal veya koroidal kalınlıkla ilişkisi tespit edilmemiştir.

GİB yüksekliğinin retina sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakasında hasara ve dolayısıyla bu tabakalarda incelmeye neden olduğu bilinmektedir (225, 226) Çalışma kapsamına aldığımız hastaların tamamında GİB seviyesi 21 mmhg altında olup, hiçbir hastanın optik diskinde glokomatöz değişiklik izlenmemiştir. Bu şekilde GİB yüksekliğine bağlı retinal hücre hasarı izlenme olasılığının en aza indirgenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız kapsamında yapılan çoklu regresyon analizinde GİB'in retinal veya koroidal tabakalara etkisi izlenmemiştir.

Kontrolsüz sistemik hipertansiyon da koroidopati ile birlikte seyredabilmektedir ve hipertansif koroidopatinin retinal vasküler değişikliklerden sonra meydana geldiği bilinmektedir (227). Buna rağmen retinal ve koroidal kalınlık üzerine olan etkileri hala tartışmalıdır. Genç yaş grubu sağlıklı bireyleri kapsayan bir çalışmada sistemik hipertansiyonun anlamlı bir şekilde santral maküla kalınlığında ve ganglion hücre kompleksinde incelmeye yol açtığı, sinir lifi tabakasında ise anlamlı bir

değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (228). Diyabetik hastalarla yapılan iki çalışmada sistemik hipertansiyonun santral maküla kalınlığı üzerinde etkili olmadığına dair sonuçlar bildirilmiştir (229, 230). Buna karşılık, toplum tabanlı bir çalışmada ise hipertansiyonun özellikle diyabetik hastalarda fovea hariç olmak üzere maküla kalınlığında belirgin incelmeye yol açtığı bildirilmiştir (231). Hipertansiyonun koroid kalınlığı ile ilişkisi de araştırma konusu olmuştur. Genç hipertansif hasta grubunda yapılan bir çalışmada, hipertansif hastalarda koroidal kalınlığın belirgin olarak azalmış olduğu görülmüştür (232). Diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada sistemik hipertansiyonun koroid kalınlığında azalmaya neden olan faktörler arasında olduğu bildirilmiştir (217). Yine diyabetik hastalarda sistemik kan basıncı kontrolü sağlandıktan 2 hafta sonra yapılan ölçümlerde koroidal kalınlık artışı izlendiğine dair bir literatür bilgisi de mevcuttur (233). Bu durum sistemik kan basıncı yüksekliğinin koroidal kan akımı üzerindeki olumsuz etkileri ile açıklanabilir. Bu nedenlerle, çalışma dizaynımızı yaparken özellikle kontrolsüz sistemik hipertansiyonun etkilerinden kaçınmak için labil hipertansif hastalar ve hipertansiyona bağlı komplikasyon öyküsü olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Çalışma gruplarımıza bakıldığında sistemik hipertansiyon en sık DR tespit edilen hasta grubunda karşımıza çıkmaktadır. Diyabetli hastalarımızda hipertansiyon görülme oranı da kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksektir. Buradan yola çıkarak DM'nin kendisinin HT ile doğrudan ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. HT'nin OKT ölçüm sonuçları üzerindeki etkisini incelediğimiz zaman HT varlığı ile santral maküla kalınlığı arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu görülürken ($B = -0.160$, $p = 0.047$), diğer retinal tabakalar ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Çoklu regresyon analizinde HT ile koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hipertansif hastalarda koroid kalınlığı, hipertansif olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, alt kadran hariç diğer tüm kadrarlarda incelmış olarak izlenmektedir. Çalışmaya kontrolsüz hipertansiyon hastalarının dahil edilmemiş olması nedeniyle, hipertansiyona bağlı anlamlı bir retinal veya

koroidal etkilenmenin sonuçlarımıza yansımamış olduğu değerlendirilmektedir.

Diyabet süresinin diyabetik retinopati gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir. Çalışma gruplarımızda DR'si olan hastaların ortalama diyabet süresinin (18.5 ± 7.59 yıl), DR izlenmemiş olan diyabet hastalarından (12.3 ± 8.3 yıl) daha uzun olduğu görülmektedir. Yine insülin tedavisi sıklığı, süresi ve HbA1c seviyelerinin de DR'li (grup 1) hastalarımızda daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bilindiği üzere kan şekeri regülasyonunda zorluk çekilen hastalarda insülin tedavisi gerekliliği artmaktadır ve HbA1c seviyesi yüksekliği de kontrolsüz diyabet ile ilişkilidir. DR gelişiminin de diyabet kontrolü kötü olan hastalarda daha sık görüldüğü düşünüldüğünde, hasta gruplarımızın diyabete yönelik klinik verilerinin anlamlı olduğu değerlendirilmiştir. Diyabet süresinin artması ile birlikte retina ve koroid üzerinde diyabete bağlı değişikliklerin daha fazla görülmesi gerektiği öngörülebilir. Tanı zamanının ve hastalık süresinin daha kesin olarak belirlenebildiği tip 1 DM hastalarında bu ilişki daha belirgindir. Tip 1 DM hastaları ile yapılan çalışmalarda diyabet süresi ile GHT kalınlığı arasındaki anlamlı korelasyon gösterilmiştir (234, 235) Fakat tip 2 DM hastaları ile yapılan birçok çalışmada ise diyabetin süresi herhangi bir retinal kalınlık parametresi ile ilişkilendirilememiştir (201, 214, 236) Diyabetin süresi ile koroidal kalınlık arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (204). Bizim çalışmamızda diyabet süresi ile retinal veya koroidal kalınlık değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tip 2 DM hastalarında, glikoz metabolizma bozukluğu tanı konulduktan çok önce başlamış olabilir, bu yüzden hiperglisemiye bağlı değişikliklerin ne zaman başlamış olduğunu tahmin etmenin güç olduğu değerlendirilmektedir. Ayrıca diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da diyabet süresi ile ilgili bilgiler hasta anamnezine dayandırılarak belirlenmiştir ve güvenilirliği tartışmalıdır. Bu nedenle, diyabet süresi ile retinal ve koroidal kalınlık arasındaki korelasyonun sağlıklı bir şekilde belirlenebilmesi için yeni tanı almış hastalarda prospektif dizaynli çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında HbA1c değerlerinin retinal ve koroidal kalınlık değerleri ile olan ilişkilerinin tespiti için yapılan çoklu regresyon analizinde HbA1c seviyesi ile RSLT kalınlığı arasında pozitif yönlü korelasyon ($B=0.232$, $p=0.024$), koroid kalınlığı arasında ise negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($B=-0.225$, $p=0.033$). Bizim çalışma dizaynımıza benzer şekilde, yakın geçmiş tarihli veya anlık HbA1c seviyeleri dikkate alınarak yapılan çok sayıda çalışma mevcut olup, farklı ve tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. HbA1c seviyesindeki değişiklikleri göz önünde bulundurarak yapılan bir çalışmada, 4 aylık sıkı glisemik kontrol sonrası hem HbA1c seviyelerinde, hem de tüm kadranlardaki RSLT kalınlığında belirgin bir düşüş meydana geldiği ve RSLT kalınlığı ile HbA1c seviyesi arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu gösterilmiştir (237). Bir başka çalışmada ise 2 haftalık sıkı diyabet ve hipertansiyon tedavisi sonrası koroidal kalınlıkta artış meydana geldiği ve bu artışın çalışma başlangıcında HbA1c seviyesi yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. (233). Bahsi geçen çalışmada yapılan sıkı glisemik kontrol ile HbA1c seviyesinde beklenen düşüşe karşılık, koroid kalınlığında meydana gelen artış negatif yönlü bir korelasyona işaret etmektedir. Her ne kadar, yapılan bu iki çalışmadan elde edilen sonuçların bizim sonuçlarımızla tutarlı olduğu görülse de, bizim çalışmamızda son 3 ay içinde ölçülmüş olan HbA1c değeri kullanılmış olup, HbA1c seviyesindeki değişiklikler değerlendirilmemiştir. HbA1c seviyelerindeki akut ve hızlı düşüşlerin diyabetik retinopatide kötüleşme ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (238) Bu bilgiler ışığında HbA1c ile retinal ve koroidal kalınlıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için sadece anlık HbA1c seviyesinin dikkate alınmasının yeterli olmayacağı, HbA1c seviyesinde zaman içinde meydana gelen düşme veya yükselme miktarının da göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir. Bu durum, HbA1c seviyesinin anlık değerleri ile retinal veya koroidal kalınlıklar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok çalışmada farklı ve çelişkili sonuçlar elde edilmiş olmasını açıklamaktadır.

Hasta gruplarımızda insülin tedavisi sıklığının ve süresinin DR'li hastalarımızda daha yüksek olduğu görülmektedir. İnsülin tedavisinin retinal tabakalar ve koroidal kalınlıkla olan ilişkisini araştırdığımızda, insülin tedavisi

ile DNT, dış retina kalınlığı ve koroid kalınlığı arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür. İnsülin retinada, nöronların gelişimi, farklılaşması ve sağkalımında önemli rol oynamaktadır. Retinada nöronal apoptozun sistemik insülin tedavisi ile geri çevrilebildiği ve insülinin retinal nöronlar için besleyici destek sağladığı gösterilmiştir (239-241). Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, insülinin hipergliseminin indüklediği apoptoza karşı retinal nöronlar ve retinal vasküler endotelial hücreler üzerinde koruyucu etkisi olduğu, insülin tedavisi verilen ratlarda insülin tedavisi verilmeyenlere göre daha az apoptotik hücre görüldüğü bildirilmiştir (39). Bir başka çalışmada ise insülinin oküler kan akımı üzerindeki etkileri araştırılmış ve intravenöz insülin uygulamasının koroidal kan akımını belirgin şekilde yükselttiği gösterilmiştir (242). İnsülin tedavisi ile DNT, dış retina ve koroid kalınlığı arasında tespit ettiğimiz pozitif korelasyon verileri, bu literatür bilgileri ile kısmen açıklanabilse de, klinik olarak anlamlı bir korelasyonun gösterilebilmesi için insülin tedavisi başlanılan diyabetik hastalarla yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu değerlendirilmektedir.

Çalışmaya OKT görüntü kalitesini etkilemeyecek seviyede katarakt gibi görme azlığına yol açabilen patolojiye sahip hastalar da dahil edilmiş olup, çalışma dizaynımızda OKT verileri ile görme keskinliğini ilişkilendirecek herhangi bir analiz yapılması planlanmadığı için görme keskinliklerine yönelik istatistiksel veriler paylaşılmamıştır.

Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı ve Multiple Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların, retina sinir lifi tabakasında ve ganglion hücre tabakasında incelmeye neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (243-245). Bu bilgiler ışığında, çalışma sonuçlarımızın etkilenmemesi için nörodejeneratif hastalık tanısı olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmamızda SD-OKT verilerine göre grup içi santral maküla kalınlığı verilerine bakıldığında, tüm gruplarda en ince bölge santral foveayı temsil eden 1 mm'lik alanda ölçülmüştür. En kalın bölge parafoveal alanı temsil eden iç 3 mm'lik alanda ölçülürken, dışta kalan ve perifoveayı temsil eden

alanda nispeten daha düşük kalınlık ölçümleri alınmıştır. Parafoveal bölgenin perifoveal bölgeye göre daha kalın olmasının sebebi makülanın histolojik yapısına bakıldığında daha iyi anlaşılmaktadır. Çünkü parafoveal alanda fotoreseptör hücrelerin ve retina pigment hücrelerinin uzamış yapısı nedeniyle kalınlık artmaktadır. Yine ölçümlerin geneline bakıldığında Grup 2 ve kontrol grubunda kadranlara göre maküler kalınlık sıralaması kalından inceye doğru; nazal, üst, alt ve temporal kadran şeklinde karşımıza çıkmaktadır. DRCR Net adına diyabetli hastalarla yapılmış olan iki çalışmadan birinde, bizim çalışmamızda olduğu gibi Heidelberg Spectralis cihazı, diğerinde ise Stratus OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) kullanılarak retina kalınlık ölçümü yapılmıştır (215, 246). Grover ve ark. tarafından sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalardan birinde Spectralis OKT ve Stratus OKT ile yapılan retina kalınlıkları karşılaştırılmış, diğerinde ise Spectralis OKT için maküla kalınlığı normatif data çalışması yapılmıştır (247, 248). Bahsi geçen bu dört çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızın verileri karşılaştırıldığında, maküla iç-dış kadranlar arasındaki kalınlık farkı ve kadranlara göre kalınlık sıralaması verilerimizin Grup 2 hastalarda ve kontrol grubunda literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. DR'li hasta grubunda ise iç-dış kadranlar arasındaki kalınlık farkı diğer gruplarla ve literatürle uyumlu iken, kadranlara göre kalınlık sıralamasını iç alt kadran ve dış temporal kadran bozmaktadır. Fakat karşılaştırma yaptığımız çalışmaların sağlıklı bireylerle, DR'si olmayan veya minimal DR'si olan diyabet hastalarıyla yapıldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise hafif ve orta şiddetteki DR olguları da çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. DR grubunda, kadranlara göre kalınlık sıralamasının farklı çıkmasının sebebi olarak daha ileri evre DR hastalarının da çalışmamıza dahil edilmiş olması düşünülmektedir. Bu durum, DR ciddiyeti arttıkça maküler histolojinin daha çok etkilenmesi ve anatomik sonuçların ortaya çıkması şeklinde yorumlanabilir.

Maküla kalınlığı, hem klinik araştırmalar için kriterler belirlenirken hem de klinik pratikte özellikle DMÖ tespiti, takibi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Bizim çalışmamızda santral foveal alan kalınlığı ortalamaları DR'li hastalarda (Grup 1) 259.8 ± 26.0 μm ,

DR'si olmayan DM hastalarında (Grup 2) 262.2 ± 17.8 μm , kontrol grubumuzda ise 265.2 ± 17.1 μm olarak tespit edilmiştir. DRCR Net adına diyabetik hastalarla yapılan ve Spectralis OKT kullanılan çalışmada ise diyabetli hastalarda (DR yok veya minimal DR var) santral foveal alan kalınlığı 270 ± 24 μm olarak bulunmuştur (215). Bu değer, bizim çalışmamızdaki diyabetik hastaların ortalama santral foveal alan kalınlık ölçümleriyle benzemektedir. Çalışmalar arasındaki 5-10 μm 'lik fark, seçilen hasta popülasyonunun yaş değerlerindeki farklılık (bizim çalışmamızda median yaş 67 iken, bahsi geçen çalışmada median yaş değeri 59'dur) ile açıklanabilir ki, bilindiği üzere artan yaş ile birlikte retinal kalınlık azalmaktadır. DRCR Net adına diyabetli hastalarla yapılan fakat Stratus OKT kullanılan diğer çalışmada ise santral foveal alan kalınlığı 201 ± 22 μm olarak bulunmuştur (246). Çalışmalar arasındaki yaklaşık 70 μm 'lik bu belirgin farklılık Spectralis OKT ile Stratus OKT'nin ölçüm yaparken kullandığı anatomik ölçüm referans noktalarının farklı olmasına bağlanabilir. Çünkü total retina kalınlığının ölçümünde her iki cihazda da ön sınır referansı olarak İLM kullanılırken, arka sınır referansı olarak Spectralis OKT RPE-BM kompleksinin arka sınırını, Stratus OKT ise fotoreseptör iç/dış segment kompleksinin ön sınırını kabul etmektedir. DRCR Net adına yapılan bu çalışmalardan, Stratus OKT kullanılan çalışma sonucunda diyabetik maküla ödemi tespiti için maküla kalınlığı üst değeri 250 μm olarak belirlenmiştir (246). Spectralis OKT kullanılan çalışma sonucunda ise diyabetik maküla ödemi tespiti için maküla kalınlığı üst değeri 320 μm olarak belirlenmiştir (215). Bu değerler, ortalama santral foveal kalınlık ölçümüne 2 standart sapma değeri eklendikten sonra en yakın üst değere yuvarlanarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda maküla ödemi olmayan DR'li hastaların ortalama santral fovea kalınlığı 259.8 μm olup, bu değere 2 standart sapma değeri eklediğimiz zaman $(259.8 + 56)$ 311.8 μm değeri elde edilmektedir. Çalışma sonucumuza göre DR'li hastalarda cinsiyet farkı gözetmeksizin maküla ödemi tespiti için üst sınır olarak 315 μm değerinin kabul edilebileceği değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda ve bahsi geçen diğer çalışmalarda maküla ödemi tespiti için böyle bir değer önerilmesindeki

amaç sadece gerçek anormal maküla kalınlığı olan hastaları tespit etme olasılığını en yüksek seviyeye taşımaktır. Fakat bu değerin üstünde olmasına rağmen maküla ödemi olarak değerlendirilemeyecek veya bu değerin altında kalan maküla ödemli olguların tespit edilebileceği de bilinmektedir (215, 246).

Gruplar arası SMK kalınlıklarına bakıldığında iç nazal, iç üst, dış nazal, dış temporal ve dış üst kadrarlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Post-hoc analizlerle bu farklılığın Grup 2 ve kontrol grubu arasında olduğu ve sadece dış nazal ve dış üst kadrarda anlamlı olduğu izlenmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. DR'li hasta grubuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da iç kadrarlarda retina kalınlığının kontrol grubuna göre daha ince olduğu, dış kadrarlarda ise bu durumun tersine döndüğü izlenmektedir. İleriki bölümlerde daha ayrıntılı olarak değinilecek olmakla birlikte, iç kadrarlardaki incelmeye ganglion hücre tabakasındaki ve iç pleksiform tabakadaki incelmeye bağlanmıştır. Dış kadrarlarda ise özellikle iç ve dış nükleer tabakalardaki kalınlaşmanın etkisi ile kontrol grubuna göre daha yüksek ölçümler alındığı değerlendirilmiştir.

Diyabetik hastalarla yapılan farklı çalışmalarda maküla kalınlığına yönelik farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada DR'li (çok hafif ve hafif evre) diyabetik hastalar, DR olmayan diyabetik hastalar ve sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. RTVue-100 (Optovue inc, Fremont, CA) model OKT cihazı kullanılan bu çalışmada DR'li hastaların maküla kalınlığının parafoveal alanda kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olduğu bildirilirken sadece diyabetik olan hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir (214). Aynı model OKT cihazının kullanıldığı bir diğer çalışmada ise tip 1 DM, tip 2 DM ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada DM hasta grupları, DR'si olan ve olmayan hastaları içermektedir. Çalışmanın sonucunda tip 2 DM hastalarında santral foveal ve parafoveal alandaki maküla kalınlığının kontrol grubuna göre azalmış olduğu bildirilmiştir (249). Stratus OKT ile yapılan bir çalışmada DR'li diyabetik hastalar ile DR'si olmayan diyabetik hastalar karşılaştırılmış ve DR'li hastaların maküla kalınlığının, DR'si olmayan diyabet hastalarına göre tüm kadrarlarda daha

ince olduğu bildirilmiştir (42). Bizim alışmamızda da, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DR'li hastaların (Grup 1) parafoveal kadranlardaki maküla kalınlığının kontrol grubuna göre daha ince olduğu ve yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DR'li hastaların maküla kalınlığının hemen tüm kadranlarda (dış temporal hariç) DR'si olmayan diyabet hastalarımıza (Grup 2) göre daha ince olduğu tespit edilmiş olup sonuçların literatürle uyumlu olduğu değeriendirilmiştir. Ortalama santral maküla kalınlığı değeri açısından literatürle benzer sonuçlar elde etmiş olsak bile, hastalar bireysel olarak ele alındığında total maküla kalınlığı ölçümünün diyabete bağlı patolojik değerişiklikleri tespit etmekte tek başına yetersiz kaldığı değeriendirilmektedir.

Farklı OKT cihazları ile yapılan veya aynı cihazla farklı zamanlarda yapılan ölçümler arasında retina kalınlık ölçümleri de farklı olarak bulunabilmektedir. Bu durumun tespitine yönelik DRCR Net adına yapılan bir çalışmada, diyabetik hastalarda (DMÖ var veya yok) Spectralis OKT, Cirrus OKT ve Stratus OKT cihazları ile retina kalınlık ölçüm sonuçlarının tekrar gerçekleştirilebilirliği (*reproducibility*) karşılaştırılmış olup, Spectralis OKT ile yapılan santral maküla kalınlığı ve maküla hacmi ölçümlerinin tekrar gerekleştirilebilirliğinin diğer iki cihaza göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir (250). Sağlıklı bireylerle yapılan ve Spectralis OKT'nin segmentasyon yazılımının kullanıldığı bir başka çalışmada 8 ayrı retinal tabakada cihaz ölçüm sonuçlarının tekrarlanabilirliğinin (*repeatability*) ve tekrar gerekleştirilebilirliğinin (*reproducibility*) ok iyi olduğu bildirilmiştir (251). DMÖ tanılı hastalarda aynı cihazla alınan görüntülerin farklı uzmanlar tarafından değeriendirilmesi esasına dayanılarak yapılan ve Spectralis OKT'nin kullanıldığı bir çalışmada, DMÖ bulgularının analizi açısından gözlemciler arası (*interobserver*) uyumluluğun yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (252). Bu alışmalar Spectralis OKT'nin diyabetik hastalarda (özellikle maküla ödemi olan olgularda) maküla kalınlığının değeriendirilmesinde etkili ve kullanışlı bir cihaz olduğunu göstermektedir. Fakat DRCR Net adına yapılan tekrar gerçekleştirilebilirlik çalışmalarında aynı hastadan aynı cihazla farklı vizitlerde alınan maküla kalınlığı

ölçümlerinin gerçek bir değişiklik olarak değerlendirilebilmesi için en az %10'luk bir değişimin tespit edilmesi gerektiği bildirilmiştir (215, 246, 250). Bu bilgiler ışığında ve çalışmamız sonucunda elde edilen santral maküla kalınlığı verileri dikkate alındığında, DR'li hastalarda vizitler arası santral maküla kalınlığı ölçümlerinin, varsa bazal retina kalınlığı ölçümü ile karşılaştırılması ve en az %10'luk bir değişim tespit edilmesi halinde anlamlı olarak kabul edilmesi tarafımızdan önerilmektedir. Santral maküla kalınlığı açısından bizim çalışmamızı farklı ve önemli kılan durum; yaptığımız literatür taramasına göre diyabetik maküla ödemi olmayan diyabet hastalarının (DR'si olan ve olmayan), diyabetik olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve maküla kalınlığı analizi için Spectralis OKT cihazının kullanıldığı tek çalışma olmasıdır.

Diyabetin retina üzerindeki erken dönem nörodejeneratif etkileri ilk olarak Wolter tarafından tanımlanmış, diyabetin ganglion hücre atrofisi ve iç nükleer tabaka dejenerasyonu ile seyrettiği ve bu sürecin vasküler değişimlerin ortaya çıkmasına yol açan primer patoloji olabileceği öne sürülmüştür (180). Blood-worth tarafından postmortem insan gözleri ile yapılan histopatolojik inceleme sonucunda ise iç pleksiform ve ganglion hücre tabakasındaki dejenerasyon gösterilmiştir (181). Deneysel diyabetik hayvan modeli ve postmortem insan gözlerinin birlikte incelendiği bir diğer çalışmada streptozosin ile diyabetik hale getirilen ratların retinalarında vasküler yapılardan bağımsız olarak nöronal hücre apoptozisi meydana geldiği gösterilmiştir. Diyabetik rat gözleri sağlıklı ratlar ile karşılaştırıldığında belirgin ganglion hücre kaybı, iç pleksiform tabakada ve iç nükleer tabakada inceleme izlenmiştir. İnsülin tedavisi verilen ratlarda, verilmeyen ratlara göre daha az nöronal dejenerasyon meydana geldiği gösterilmiştir. Aynı çalışma kapsamında postmortem diyabetik ve diyabetik olmayan insan gözleri incelenmiştir. Apoptozisli hücre görülme oranı en yüksek DR'li insan gözünde, daha sonra DR'siz diyabetli insan gözünde, en az miktarda ise diyabetik olmayan insan gözlerinde tespit edilmiştir. Böylece nörodejeneratif değişikliklerin sadece ratlarda değil insanlarda da meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca herhangi bir vasküler patoloji izlenmeyen diyabetli insan

gözünde de apoptozisin artmış olması, nörodejenerasyonun vasküler patolojilerden bağımsız meydana geldiğini işaret etmektedir (39). Buna benzer birçok histopatolojik çalışmanın sağladığı bilgiler ışığında, diyabetin iç ve dış retinal tabakalar üzerindeki etkilerini OKT tetkikleri ile in vivo olarak ortaya koymak adına çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara ileriki bölümlerde yeri geldikçe değinilecektir.

Çalışmamız kapsamında yapılan retinal tabakaların kalınlık analizlerine baktığımız zaman; RSLT kalınlığı sadece santral foveal alanda gruplar arasında farklılık göstermektedir. DR'li hastalarda (Grup1) santral foveal RSLT kalınlığının diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha ince olduğu izlenmektedir. Diğer kadranlarda Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Tüm gruplarda sinir lifi tabakası perifoveal alanda daha kalındır. Diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında RSLT açısından parafoveal ve perifoveal alanlarda kalınlık farkı saptanmamıştır. Yapılan çalışmalara bakıldığında, bazı çalışmalarda diyabetik hastalar ile kontrol grupları arasında RSLT kalınlığı açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir (214, 236, 249). Buna karşın RSLT kalınlığının DR'li hastalarda, DR'si olmayan diyabetli hastalara veya sağlıklı bireylere göre düşük olarak bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. RSLT kalınlığındaki bu düşüş diyabetin erken nörodejeneratif bulgularından biri olarak değerlendirilmiştir (42, 201, 203). Bizim çalışmamız neticesinde elde ettiğimiz verilere göre, RSLT kalınlığının DR'li hastalarda santral foveal alanda belirgin olarak düşük olarak izlenmesi DR'nin nörodejeneratif etkisine işaret edebileceği gibi, gruplar arasında diğer kadranlarda belirgin farklılık tespit edilmemesi nedeniyle diyabetik hastalarda tek başına değerlendirilmesinin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Önceki bölümlerde de bahsedildiği üzere ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakalar diyabetin özellikle nörodejeneratif etkilerinin gösterilmesi için yoğun ilgi gören hücre tabakalarıdır ve birçok çalışmada bu tabakaların diyabetik hastalardaki kalınlıkları değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların önemli bir kısmında DR'li hastalarda GHT ve İPT kalınlığının sağlıklı bireylere göre düşük olarak tespit edildiği bildirilmiştir (42, 201, 234, 236, 253). Bu

Çalışmaların çoğunda kullanılan OKT zellikleri nedeniyle GHT ve İPT tabakalarının ayrımı tam olarak yapılamadığı için bu tabakalar birlikte değerlendirilmiştir. Bizim alışmamızda kullandığımız Spectralis OKT'nin sağladığı yüksek çözünürlük ve otomatik segmentasyon özelliği sayesinde GHT ve İPT tabakalarının kalınlık ölçümleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Literatür bilgisi ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da DR'li hastalarda GHT ve İPT kalınlığının Grup 2 ve kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olduğu izlenmektedir. GHT ve İPT tabakalarındaki bu incelmanın özellikle parafoveal alanda belirgin olduğu görülmektedir. Bizim alışmamızda DR'si olmayan diyabet hastalarımızda ise kontrol grubuna göre belirgin bir incelve izlenmez iken, bazı çalışmalarda DR'li ve DR'siz diyabetik hasta gruplarının hepsinde GHT ve İPT kalınlığında azalma tespit edilmiş ve bu durum diyabetin vasküler değişikliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkan erken nöronal hasar olarak tanımlanmıştır (236). GHT ve İPT tabakalarında görülen incelve, diyabetin yarattığı stres ile birlikte artmış metabolik ihtiyaa karşı i retinal katmanların daha korumasız hale gelmesi (254), retinal nöronlar için koruyucu etki gösteren insülin düzeyinin azalmış olması (255), hiperglisemi ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin tetiklediği nöronal apopitozis (40) ile açıklanabilir. Bizim olgularımızda DR grubunda (Grup 1) GHT ve İPT kalınlığının azalmış olması diyabete bağlı mikrovasküler değişikliklerin bir sonucunda meydana gelen nörodejenerasyon olarak değerlendirilmiştir. Sadece DM grubunda (Grup 2) kontrol grubuna göre belirgin bir incelve izlenmemiş olması, bu tabakalardaki nörodejeneratif değişikliklerin vasküler değişikliklerden bağımsız olmadığını düşündürmektedir. Literatürde, öncelikle etkilenen elemanların ganglion hücrelerinin nükleusları ve dendritleri olduğu, bu nedenle öncelikle GHT ve İPT tabakalarında incelve meydana geldiği, daha sonra ganglion hücrelerinin aksonlarının etkilendiği ve RSLT kalınlığının azaldığı ifade edilmektedir (236, 256, 257). Bizim alışmamızda da GHT ve İPT kalınlığındaki düşüşün daha belirgin olduğu ve RSLT kalınlığının anlamlı şekilde etkilenmemiş olduğunun gösterilmesi bu literatür bilgisi ile uyumaktadır.

Diğer nöral katmanların kalınlık analizine baktığımız zaman, iç nükleer tabaka kalınlığının DR'li hastalarda, Grup 2 ve kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış olduğu izlenmektedir. Bu artışın daha çok perifoveal alanda belirgin olduğu görülmektedir. DR'si olmayan diyabet hastaları ile kontrol grubu arasında İNT kalınlığı açısından fark bulunmamıştır. Dış pleksiform tabaka kalınlığı, DR'li hasta grubunda üst kadranda belirgin artış göstermekle birlikte diğer kadrarlarda gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemektedir. Dış nükleer tabaka kalınlığı ise hem DR'li hem de DR'si olmayan diyabetli hastalarda özellikle perifoveal alanda belirgin artmış olarak izlenmektedir. DR'li ve DR'siz grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Diyabetik hastalarda DNT kalınlığının tüm dış kadrarlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Bilindiği üzere iç nükleer tabakada bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve Müller glia hücrelerinin nükleusları bulunmaktadır. Diyabetik hastalarda görülen iç nükleer tabaka kalınlığındaki artış, diyabetin erken evrelerinde dahi görülebilen glial hücre reaktivitesi ve Müller hücre hipertrofisi ile ilişkilendirilmiştir (37, 38, 203). Literatürde maküla ödemi olmayan diyabetli hastalarda DPT kalınlığına yönelik belirgin bir değişiklik bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da DR'li hastaların DPT kalınlığında tek bir kadrandaki (dış üst kadrant) artış dışında belirgin ve anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Dış nükleer tabakada izlenen kalınlaşmanın ise diyabetik hastalarda klinik olarak henüz saptanamayan mikrovasküler yapısal değişiklikler ve Müller hücre değişiklikleri neticesinde meydana gelebileceği değerlendirilmiştir. Maküla ödemi gelişmiş olan olgularda en çok etkilenen tabakalar arasında iç ve dış nükleer tabakalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada subklinik maküla ödemi olan DR'li hastalar bir yıl boyunca takip edilmiştir ve bu süre sonunda retina kalınlığı artan olguların tamamında İNT kalınlığının da anlamlı şekilde artmış olduğu izlenmiştir. Fakat klinik olarak belirgin maküla ödemi gelişen olgularda ise DNT kalınlık artışının progresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yani maküla kalınlığı öncelikle İNT kalınlığı artışından etkilenmekte daha ileri evrelerde ise DNT kalınlık artışı da olaya eşlik etmektedir. Bu nedenle klinik maküla ödemi gelişiminde İNT kalınlığının tek başına yeterli bir prediktif

değer olmadığı, asıl olarak DNT kalınlığındaki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (258). Bizim çalışmamızda diyabetli hastalarda dış nükleer tabakada görülen kalınlık artışı dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna göre diyabetik hastalarda belirgin olarak ortaya çıkan bu DNT kalınlık artışının, İNT kalınlığı ile birlikte, maküla ödemi gelişiminin tespiti ve takibi için önemli bir prediktif değer olabileceği değerlendirilmektedir. Bunun tespiti için ise daha geniş kapsamlı ve prospektif dizaynli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim iç ve dış nükleer tabakalara yönelik sonuçlarımızı destekleyen literatür verilerine bakıldığında; tip 1 ve tip 2 DM (DR'si bulunmayan) hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı ve Cirrus SD-OKT kullanılan bir çalışmada tip 2 DM hastalarında İNT ve DNT kalınlığının kontrol grubuna göre artmış olduğu bildirilmiştir. Bu durum diyabete bağlı erken dönem nörodejeneratif değişiklik olarak speküle edilmiş ve hastalığın seyri ile birlikte artan vasküler geçirgenlik nedeniyle meydana gelen retinal kalınlaşmadan bu tabakaların etkilenmesi sorumlu tutulmuştur (259). Retinal katmanları kalınlık ve reflektivite özellikleri açısından analiz eden, Stratus OKT'nin kullanıldığı bir başka çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, DR'li hastalarla kontrol grubu karşılaştırmasında, İNT ve DNT kalınlığının artmış olduğu, reflektivitelerinin ise azalmış olduğu bildirilmiştir (253). Bizim verilerimize göre; SD-OKT'de İNT tabakasındaki değişikliklerin DR'nin klinik olarak izlenmesiyle birlikte belirgin hale geldiği, DNT tabakasındaki değişimlerin ise henüz DR'ye ait klinik bulguların izlenmediği daha erken dönemde kendini gösterdiği değerlendirilmektedir.

Çalışmamız neticesinde gruplar arasında RPE tabakasına yönelik istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Yapılan analizlerde bu farklılığın asıl olarak, DR'si olmayan diyabetik hastalarla (Grup 2) kontrol grubu arasında olduğu görülmektedir. Santral fovea ve dış alt kadran haricindeki tüm kadrarlarda RPE kalınlığının, Grup 2 hastalarda kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğu izlenmiştir. Grup 1 ile Grup 2 arasında ise bir kadran (iç nazal) hariç olmak üzere önemli bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu durum diyabetin erken dönemde RPE tabakasında

kalınlaşmaya yol açtığı şeklinde yorumlanabilir. Bilindiği üzere retina pigment epitelinin bazal membranı, Bruch membranının kütiküler parçası tarafından oluşturulmaktadır ve diyabetik hastalarda erken dönemde dahi bu bazal membran yapısının kalınlaşabildiği bilinmektedir (179). Dolayısıyla çalışmamızda kullanılan Spectralis OKT cihazının RPE kalınlığı ölçümünde Bruch membranını da hesaba katması nedeniyle, diyabetik hastaların RPE tabakasında tespit edilen bu farklılığın, Bruch membranındaki kalınlaşmanın etkisi ile ortaya çıkmış olabileceği değerlendirilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda iç retinal tabakalarda yerleşmiş olan mikrogliaların hiperglisemi ile ilişkili olarak aktive olduğu, bu aktivasyon sonucu dış retinal katmanlara ve RPE'ye doğru migrasyon gerçekleştirdikleri gösterilmiştir. Subretinal alandaki mikrogliya hücre birikimi ile birlikte bu hücreler tarafından salınan sitokinlerin etkisi ile RPE tabakasında vakuolizasyon, hücreler arası sıkı bağlantılarda bozulma ve fotoreseptör İS/DS tabakasında disorganizasyon görüldüğü bildirilmiştir (260-263). Bu bilgiler ışığında yapılabilecek bir değerlendirmeye göre ise diyabetin henüz klinik bulgu vermeden önce, RPE tabakasında yapısal değişikliklere yol açarak erken dönemde dış kan-retina bariyeri üzerinde olumsuz etkilerinin başladığı söylenebilir. Fakat bu iddiayı desteklemek için diyabetik hastalarda RPE tabakasının SD-OKT ile prospektif olarak değerlendirileceği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İç retinal tabaka sınırları cihaz yazılımı tarafından belirlenmiş olup İLM ve DLM arasında kalan tabakaları (RSLT, GHT, İPT, İNT, DPT, DNT) içermektedir. İç retinal kalınlık analizine bakıldığında sadece dış temporal kadranda Grup 1 lehine bir artış olmakla birlikte, genel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bunun nedeni olarak, iç retina tabakalarına dahil olan GHT ve İPT'de görülen incelmeyi, İNT ve DNT'de görülen kalınlaşma ile birlikte iç retina toplam kalınlığı üzerinde nötr bir etki yaratmış olması gösterilebilir.

Dış retina sınırları da cihaz yazılımı tarafından belirlenmiş olup, DLM ile BM arasındaki tabakaları (Fotoreseptör İS/DS tabakası, RPE) içermektedir. Dış retinal kalınlık analizine bakıldığında en yüksek değerler

Grup 2 hastalarda izlenmiştir. Grup 2 hastalarda RPE tabakasında da kalınlaşma izlendiği düşünüldüğünde, bu grupta dış retinal tabaka kalınlığının yüksek olması doğal karşılanmıştır. Fakat ilginç olan sonuç, yapılan post hoc analiz neticesinde Grup 1 ve Grup 2 arasında 5 ayrı kadranda istatistiksel olarak anlamlı derecede dış retina kalınlığı farkının bulunmasıdır. Çünkü bu iki grubun RPE kalınlıkları karşılaştırıldığında (iç nazal kadranda hariç) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmezken, dış retina kalınlıkları arasında belirgin farklılık bulunmaktadır. Burada RPE'nin sabit faktör olduğu kabul edilirse, dış retinal kalınlık farkını oluşturan etkenin fotoreseptör İS/DS tabakası olduğu düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak maküla ödemi olmayan DR'li hastalarda dahi İS/DS tabakasının etkilenmeye başladığı değerlendirilmiştir.

Görüldüğü üzere diyabetin etkisi ile birlikte bazı retinal tabakalarda (GHT, İPT) incelme, bazı tabakalarda (İNT, DNT, RPE) ise kalınlaşma meydana geldiği değerlendirilmektedir. Bu durumun maküla kalınlığı üzerindeki net etkisi, total kalınlık ölçümünde değişiklik olmaması şeklinde sonuçlanabilir. Bu nedenle total maküla kalınlığı değerlendirmesinin tek başına yeterli olmadığı, hastaların takibinde bazal ölçüm değerleri ile karşılaştırılmak suretiyle retinanın alt katmanlarının analiz edilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Koroidal kalınlığın diurnal varyasyon gösterdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre koroid kalınlığı sabaha doğru ve sabah saatlerinde en yüksek değerlere ulaşırken, gün içinde giderek azalmaktadır (264-266). Çalışmamız kapsamında, diurnal koroidal kalınlık değişimlerinin önüne geçebilmek için EDI-OKT tetkiklerinin tamamı öğlen saat 10 ile saat 12 arasında yapılmıştır. Yapılan koroidal kalınlık analizine göre, sadece foveanın 1500 µm nazalinden (N1500) elde edilen koroid kalınlığı verileri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olarak bulunmuştur ($p=0.032$). Yapılan post hoc analizde bu farklılığın Grup 1 ve kontrol grubu arasında olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir ($p=0.058$). Diğer kadrarlarda gruplar arasında belirgin bir farklılık tespit edilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da koroid kalınlığı sıralamasının tüm kadrarlarda (alt kadranda hariç) kalından inceye doğru; Grup 1 > Grup 2 >

Kontrol Grubu şeklinde olduğu görülmektedir. Buradan, diyabetli hastalarda koroidin kalınlaşma eğiliminde olduğu sonucu çıkarılabilir. Yine tüm gruplarda en yüksek ölçüm değerleri subfoveal alandan, en düşük ölçüm değerleri ise nazal kadrandan alınmıştır.

Diyabetli hastalarda diyabetik koroidopatinin tespiti, koroidal değişiklikler ile retinal tabakaların ilişkilerinin araştırılması, koroidal değişikliklerin DR oluşumu ve progresyonu üzerine etkilerinin araştırılması gibi amaçlarla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Diyabetik hastalarda koroid kalınlığının OKT ile analizine yönelik yapılan çalışmalara bakıldığında, yapılan çalışmaların büyük bir bölümünde, DR'si olmayan diyabetik hastalarla sağlıklı bireyler arasında koroid kalınlığı açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (206, 217, 267-269). Bununla birlikte, DR'li hastaların koroid kalınlığı konusunda farklı çalışmalardan farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmalardan bazıları NPDR'li hastalarda koroid kalınlığının sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde incelmış olduğunu rapor etmişlerdir (206, 209, 210, 268, 270). Buna karşın NPDR'li hastalarda koroid kalınlığının anlamlı miktarda değişmediğini rapor eden çalışmalar da mevcuttur (205, 217, 269). Bunların arasından Çin'de yapılan toplum tabanlı, geniş kapsamlı bir çalışmada diyabet ile artmış koroidal kalınlık arasında anlamlı ilişki olduğu, fakat DR varlığı veya evresinin koroid kalınlığına etki etmediği gösterilmiştir (217). Maküla ödemli diyabet hastalarının dahil edildiği çalışmalarda, maküla ödemli gruplarda koroid kalınlığının azaldığı (205, 209, 271), arttığı (272), veya değişmediği (206, 217, 268-270) bildirilmiştir. Görüldüğü üzere diyabetik hastalarda koroid kalınlığı değişimleri hakkında çok farklı sonuçlar bildirilmiş olup, tam bir konsensus olmadığı görülmektedir. Çalışma gruplarının az sayıda ve farklı klinik özellikteki hastalardan oluşturulması, yaş ve aksiyel uzunluk gibi koroid kalınlığı üzerine belirgin etkileri görülen faktörler açısından eşleştirme yapılmaması ve farklı OKT cihazları ile farklı bölgelerden ölçümler alınmış olması sonuçlar arasında farklılıklar yaratmaktadır.

Çalışma sonuçlarımızın değerlendirilmesi için bizimle aynı model OKT (Spectralis OKT) cihazı kullanılmış olan çalışmalar tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1 Spectralis OKT'nin kullanıldığı koroidal kalınlık analizi çalışmaları

Çalışma (referans no)	DR Grubu Ort. Subfoveal Koroid Kalınlığı	Non DR Grubu Ort. Subfoveal Koroid Kalınlığı	Kontrol Grubu Ort. Subfoveal Koroid Kalınlığı
Xu ve ark. (217)	251±104	249±86	250±103
Lee ve ark. (206)	158.9±56.3	219.1±47.8	228.5±38.9
Regatieri ve ark. (205)	222.0±21.6	-	232.3±15.2
Querques ve ark. (270)	207.0±55.9	238.4±47.9	309.8±58.5
Vujosevic ve ark. (268)	279.4±81.6	280.6±68.6	329.5±65.2
Kim ve ark. (272)	244.6±77.0	262.3±68.4	276.0±58.1

Tablo 5.1'de de görüldüğü üzere aynı OKT cihazı ve benzer ölçüm metodları kullanılarak yapılan çalışmalarda dahi benzer hasta gruplarına yönelik farklı koroid kalınlıkları tespit edilmiştir. Bu farklılığın, çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması, DR seviyeleri, maküla ödemi varlığı veya yokluğu gibi özellikleri nedeniyle ortaya çıkmış olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda tüm bu çalışmalarda koroid kalınlığı ölçümü, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, manuel olarak yapılmıştır. Manuel ölçümler, ölçüm yapan birey veya bireylere göre değişkenlik gösterebildiği için hata payı yüksek olan yöntemlerdir.

Xu ve ark. tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, yaş ve aksiyel uzunluklar açısından eşleştirilmiş, diyabetik ve diyabetik olmayan

grupların koroid kalınlığı karşılaştırıldığında, diyabetik grubun koroid kalınlığının diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu (sırasıyla 266 ± 108 μm ve 250 ± 103 μm) ve diyabetin artmış koroid kalınlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma ile benzer olarak, bizim çalışmamızda da gruplar arasında yaş ve aksiyel uzunluk ölçümleri açısından istatistiksel olarak fark olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, diyabetik grubun ortalama subfoveal koroid kalınlığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla 243.1 ± 52.5 μm ve 232.5 ± 53.1 μm) fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Mann-Whitney U testi, $p=0.109$). Buradan yola çıkarak diyabetik hastalarda koroidin kalınlaşma eğiliminde olduğu değerlendirilmektedir. Bu kalınlaşma diyabetik koroidopatide izlenen; koroidal vasküler tortuosite ve dilatasyon artışı, hipersellülerite, vasküler lup ve mikroanevrizma oluşumunda artış, koroidal lobullerin arasında gelişen sinüs benzeri boşluklar, koroidal arteriol ve kapiller duvarlarında periyodik asit Schiff pozitif materyal birikimi sonucu meydana gelen kalınlaşma gibi bilinen histopatolojik değişikliklere bağlanabilir (48, 49, 179). Fakat gruplar arasında koroid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaması nedeniyle, diyabetik hastalarda izlenen koroidal kalınlaşma eğiliminin klinik açıdan ne derecede önemli olabileceği konusu çalışmamız kapsamında aydınlatılamamıştır.

Koroidin özellikle dış retinal katmanların beslenmesi ve oksijenizasyonu açısından hayati rol oynadığı bilinmektedir. Teorik olarak koroidal fonksiyon bozukluğu neticesinde özellikle dış retinal katmanlarda hipoksik ve iskemik değişiklikler ortaya çıkması ve diyabetik retinopatide progresyon izlenmesi beklenebilir. Bizim çalışmamızda DR'li hasta grubu ile DR'si olmayan diyabetli hastaların koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı için, DR oluşumu veya progresyonu açısından böyle bir çıkarım yapabilmek mümkün gözükmemektedir. Fakat DR'li hasta grubunda yaptığımız korelasyon analizinde subfoveal koroid kalınlığının, dış retina kalınlığı ve RPE kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($r= 0.255$, $p=0.050$; $r= 0.286$, $p=0.027$).

Bu bulgu, özellikle dış retinal tabakaların koroidal değişikliklerden etkilendiğinin gösterilmesi açısından önemlidir.

Koroid, sistemik ve lokal bir çok faktörden çabuk etkilenebilen, dinamik vasküler bir yapıya sahiptir. OKT cihazı ile iki boyutlu düzlemde alınmış kesitler üzerinde yapılan tek seferlik kalınlık analizi sonuçlarının, bu derece dinamik olan bir yapı hakkında yeterli bilgi sağlamadığı değerlendirilmektedir. Daha efektif bir değerlendirme için otomatizasyon yazılımları geliştirilen OKT cihazları ile subfoveal veya submaküler alandan yapılacak olan koroidal hacim ölçümlerinin daha doğru sonuçlar vereceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda kullanılan metod ile yapılacak olan koroid kalınlığı analizlerinin ise, aynı noktadan geçen kesitlerin tekrarlayan vizitlerde değerlendirilmesi suretiyle prospektif dizaynli çalışmalarda faydalı bilgiler sağlayabilmesi mümkün görülmektedir. Fakat kullandığımız Spectralis OKT cihazının koroidal kalınlık ölçümü için otomatize edilmiş bir yazılımının bulunmaması, koroid sınırlarını belirleme ve mesafe ölçümü işlemlerinin manuel olarak yapılması muhtemel ölçüm hatalarını da birlikte getirmektedir. Bu nedenle, Spectralis OKT cihazının koroidal kalınlık ve hacim analizi konusunda otomatize edilmiş yazılımları geliştirilene kadar, bu ölçümlerin hasta bilgileri maskenelerek, en az iki tecrübeli uzman klinisyen tarafından yapılması, gözlemci içi (*intra-observer*) ve gözlemciler arası (*inter-observer*) uyumluluk göz önünde bulundurularak, tutarlı sonuçların ortalamasının analiz edilmesi tarafımızdan önerilmektedir. Bizim çalışmamızda ise hasta bilgileri maskelenmek suretiyle, tek bir uzman klinisyen tarafından koroidal kalınlık analizi yapılmış olması çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilmektedir.

Diyabetik hastalarda retina tabakalarının ve koroidal yapıların değerlendirilmesi için yapılan çalışmalar OKT teknolojisindeki gelişmeler ile farklı alanlara taşınmakta ve her geçen gün klinik pratiğimizde daha fazla yer bulmaktadır. Görüldüğü üzere bu konuda farklı hasta grupları ve farklı OKT cihazları ile yapılmış olan çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda Spectralis OKT cihazının son yıllarda kullanıma sunulan, retina tabakalarına yönelik otomatik segmentasyon ve kalınlık analizi yazılımı

kullanılmıştır. Yaptığımız geniş kapsamlı literatür taramasına göre bizim çalışmamız; maküla ödemi olmayan diyabetik hastalarla diyabetik olmayan bireylerin karşılaştırıldığı, Spectralis OKT'nin otomatik segmentasyon ve kalınlık analizi yazılımı kullanılarak yapılan, retinal ve koroidal kalınlık değişikliklerinin birlikte analiz edildiği ilk çalışmadır. Bu nedenle çalışmamız kapsamında elde edilen sonuçların, diyabetik hastaların yeni nesil OKT cihazları ve geliştirilen yazılımları ile değerlendirilmesine yönelik faydalı ve önemli veriler sağladığı düşünülmektedir.

DR'de görme kaybının en sık nedeni maküla ödemidir ve güncel tedavi prensipleri öncelikle maküla ödeme yönelik olarak geliştirilmektedir. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre maküla ödemi olmayan NPDR'li hastalarda dahi, nöronal tabakalarda önemli patolojik değişikliklerin başlamış olduğu SD-OKT ile gösterilmiştir. Maküla ödemi tedavisi uygulanan hastaların bazılarında daha az görsel iyileşme sağlanıyor olması, erken dönemde başlayan nöronal patolojik değişikliklerle ilişkilendirilebilir. Bu patolojik değişikliklerin fonksiyonel sonuçlarına yönelik olarak yapılacak prospektif çalışmalarda DR'nin görsel prognozu ile ilgili daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilir. Maküla ödemi olmayan DR'li hastalarda tespit edilen mikrovasküler ve nörodejeneratif değişikliklere yönelik geliştirilecek olan potansiyel medikal tedaviler, DR'ye histolojik seviyede müdahale edilebilmesini ve görme kayıplarının azaltılmasını sağlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Maküla ödemi olmayan DR'li hastaların ortalama santral fovea kalınlığı 259.8 µm olarak tespit edilmiştir ve DR'li hastalarda cinsiyet farkı gözetmeksizin maküla ödemi tespiti için üst sınır olarak 315 µm değerinin kabul edilebileceği değerlendirilmektedir. DR'li hastalarda vizitler arası santral maküla kalınlığı ölçümlerinin, varsa bazal retina kalınlığı ölçümü ile karşılaştırılması ve en az %10'luk bir değişim tespit edilmesi halinde anlamlı olarak kabul edilmesi tarafımızdan önerilmektedir.

RSLT kalınlığının DR'li hastalarda santral foveal alanda belirgin olarak düşük olduğunun izlenmesi DR'nin nörodejeneratif etkisine işaret edebileceği gibi, gruplar arasında diğer kadrantlarda belirgin farklılık tespit edilmemesi nedeniyle diyabetik hastalarda tek başına değerlendirilmesinin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

DR grubunda (Grup 1), GHT ve İPT kalınlığının azalmış olması diyabete bağlı mikrovasküler değişikliklerin bir sonucu olarak meydana gelen nörodejenerasyon olarak değerlendirilmiştir. DM grubunda (Grup 2) kontrol grubuna göre belirgin bir inceltme izlenmemiş olması, bu tabakalardaki nörodejeneratif değişikliklerin vasküler değişikliklerden bağımsız olmadığını düşündürmektedir.

İNT kalınlığının Grup 1 hastalarda, DNT kalınlığının ise hem Grup 1 hem de Grup 2 hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmış olduğu görülmektedir. Buna göre, SD-OKT'de İNT tabakasındaki değişikliklerin DR'nin klinik olarak izlenmesiyle birlikte belirgin hale geldiği, DNT tabakasındaki değişimlerin ise henüz DR'ye ait klinik bulguların izlenmediği daha erken dönemde kendini gösterdiği değerlendirilmektedir.

Kontrol grubuna göre diyabetik hastalarda belirgin olarak gözlemlenen DNT kalınlık artışının, İNT kalınlığı ile birlikte, maküla ödemi gelişiminin tespiti ve takibi için önemli bir prediktif veri olabileceği değerlendirilmektedir. Bunun tespiti için ise daha geniş kapsamlı ve prospektif dizaynli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

RPE kalınlığının Grup 2 hastalarda kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğu izlenmiştir. Grup 1 ile Grup 2 arasında ise önemli bir

farklılık tespit edilmemiştir. Bu bulgular, diyabetin erken dönemde RPE tabakası üzerindeki etkilerinin başladığı şeklinde yorumlanmıştır. Fakat bu iddiayı desteklemek için RPE tabakasının diyabetik hastalarda SD-OKT ile prospektif olarak değerlendirileceği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Grup 1 ve Grup 2 arasında dış retina kalınlığı açısından tespit edilen anlamlı farklılığın, bu iki grup arasında RPE kalınlığı açısından anlamlı bir farklılık göstermediği düşünüldüğünde, fotoreseptör İS/DS tabakasındaki değişimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna göre maküla ödemi olmayan DR'li hastalarda dahi İS/DS tabakasının etkilenmeye başladığı değerlendirilmiştir.

Diyabetin etkisi ile birlikte bazı retinal tabakalarda incelme bazı tabakalarda ise kalınlaşma meydana geldiği ve bunların total retina kalınlığı üzerine etkisinin nötr olabileceği düşünülerek, santral maküla kalınlığı ölçümünün diyabete bağlı patolojik değişiklikleri değerlendirme konusunda tek başına yetersiz kaldığı değerlendirilmektedir. Bu nedenle hastaların takibinde bazal ölçüm değerleri ile karşılaştırılmak suretiyle retinanın alt katmanlarının analiz edilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Ortalama subfoveal koroid kalınlığının, diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre artma eğiliminde olduğu izlenmektedir. Fakat gruplar arasında koroid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaması nedeniyle, diyabetik hastalarda izlenen koroidal kalınlaşma eğiliminin klinik açıdan ne derecede önemli olabileceği konusu çalışmamız kapsamında aydınlatılamamıştır.

Dinamik vasküler bir yapı olan koroid tabakası ile ilgili çalışmalarda, OKT cihazı ile iki boyutlu düzlemde alınmış kesitler üzerinde yapılan tek seferlik kalınlık analizi sonuçlarının yeterli bilgi sağlamadığı değerlendirilmektedir. Bu metod ile yapılacak olan koroid kalınlığı analizlerinin, aynı noktadan geçen kesitlerin tekrarlayan vizitlerde değerlendirilmesi suretiyle prospektif dizaynli çalışmalarda faydalı bilgiler sağlayabilmesi mümkün görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 3. Baskı. Türkiye Diyabet Vakfı. İstanbul 2013.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-1431.
3. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*. 1993;16(1):157-177.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-II Study Group). *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-180.
5. National Diabetes Fact Sheet: CDC's Diabetes Program-Publications & Products; 2011.
6. Lim JI, Rosenblatt BJ, Benson WE. Diabetic Retinopathy. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014;541-550.
7. Aiello LP, Cavallerano J, Prakash M, Aiello LM. Diagnosis, Management, and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. In: Albert DM, editor. *Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2008;1775-1791.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-526.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of

diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol. 1984;102(4):527-532.

10. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. Gulhane Med J. 2005;47(3):164-174.

11. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999;48(5):643-648.

12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-986.

13. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28(2):103-117.

14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317(7160):703-713.

15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ. 1998;317(7160):713-720.

16. Wiley HE, Ferris FL. Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. In: Ryan SJ, editor. Retina. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013;940-968.

17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984;91(12):1464-1474.

18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-1806.
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):766-785.
20. Nicolo M, Nasciuti F, Lai S, Ghiglione D, Borgia L, Calabria G. Intravitreal triamcinolone acetonide as primary treatment for diffuse diabetic macular edema: a prospective noncomparative interventional case series. Eur J Ophthalmol. 2006;16(1):129-133.
21. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2008;115(9):1447-1449, 1449.e1441-1410.
22. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, Nguyen HV, Aiello LM, Ferrara N, King LG. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med. 1994;331(22):1480-1487.
23. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, D'Amore PA, Miller JW. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. Arch Ophthalmol. 1996;114(1):66-71.
24. Gonzalez VH, Giuliari GP, Banda RM, Guel DA. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2009;93(11):1474-1478.
25. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Wendel R, Patel A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in

the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1695.e1691-1615.

26. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1145-1152.

27. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL, 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.e1035.

28. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1961;66:366-378.

29. Toussaint D, Dustin P. Electron microscopy of normal and diabetic retinal capillaries. *Arch Ophthalmol*. 1963;70:96-108.

30. Speiser P, Gittelsohn AM, Patz A. Studies on diabetic retinopathy. 3. Influence of diabetes on intramural pericytes. *Arch Ophthalmol*. 1968;80(3):332-337.

31. Sima AA, Garcia-Salinas R, Basu PK. The BB Wistar rat: an experimental model for the study of diabetic retinopathy. *Metabolism*. 1983;32(7 Suppl 1):136-140.

32. Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, Ikebe H, Wyman M, Kinoshita JH. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(9):1301-1309.

33. Kador PF, Takahashi Y, Akagi Y, Blessing K, Randazzo J, Wyman M. Age-dependent retinal capillary pericyte degeneration in galactose-fed dogs. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23(1):63-69.

34. Roy S, Ha J, Trudeau K, Beglova E. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2010;35(12):1045-1056.

35. Whitmire W, Al-Gayyar MM, Abdelsaid M, Yousufzai BK, El-Remessy AB. Alteration of growth factors and neuronal death in diabetic retinopathy: what we have learned so far. *Mol Vis*. 2011;17:300-308.
36. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3330-3336.
37. Lieth E, Barber AJ, Xu B, Dice C, Ratz MJ, Tanase D, Strother JM. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. Penn State Retina Research Group. *Diabetes*. 1998;47(5):815-820.
38. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Muller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1998;47(3):445-449.
39. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest*. 1998;102(4):783-791.
40. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(2):283-290.
41. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2000;28(1):3-8.
42. Cabrera DeBuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography. *Med Sci Monit*. 2010;16(3):Mt15-21.
43. Cabrera Fernandez D, Salinas HM, Puliafito CA. Automated detection of retinal layer structures on optical coherence tomography images. *Opt Express*. 2005;13(25):10200-10216.
44. Ozdek SC, Erdinc MA, Gurelik G, Aydin B, Bahceci U, Hasanreisoglu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema:

comparison with fluorescein angiographic and clinical findings.

Ophthalmologica. 2005;219(2):86-92.

45. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. Prog Retin Eye Res. 2008;27(1):45-88.

46. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2008;146(4):496-500.

47. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, Fujio N, Yoshida A. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. Br J Ophthalmol. 2004;88(8):1060-1063.

48. Yanoff M. Ocular pathology of diabetes mellitus. Am J Ophthalmol. 1969;67(1):21-38.

49. Fryczkowski AW, Sato SE, Hodes BL. Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings. Ann Ophthalmol. 1988;20(8):299-305.

50. McLeod DS, Lutty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35(11):3799-3811.

51. Cao J, McLeod S, Merges CA, Lutty GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. Arch Ophthalmol. 1998;116(5):589-597.

52. Yannuzzi LA. The Retinal Atlas. Philadelphia: Elsevier; 2010;1-6.

53. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye: an atlas and textbook. Philadelphia: Saunders; 1971;508-519.

54. Schubert HD. Structure of the Neural Retina. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014;419-422.

55. Spitznas M. Anatomical features of the human macula. In: l'Esperance FA, editor. Current diagnosis and management of retinal disorders. St Louis: CV Mosby; 1977.

56. Fine BS, Yanoff M. Ocular Histology: a text and atlas. New York: Harper & Row; 1979;111-124.
57. Rochon-Duvigneaud A. Recherches sur la fovea de la retine humaine et particulierement sur le bouquet des cones centraux. Arch Anat Microsc. 1907;9:315-342.
58. Yamada E. Some structural features of the fovea central in the human retina. Arch Ophthalmol. 1969;82:151-159.
59. Yang XL. Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. Prog Neurobiol. 2004;73(2):127-150.
60. Santos-Carvalho A, Alvaro AR, Martins J, Ambrosio AF, Cavadas C. Emerging novel roles of neuropeptide Y in the retina: from neuromodulation to neuroprotection. Prog Neurobiol. 2014;112:70-79.
61. Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejerensanları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, editors. Temel Göz Hastalıkları. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015;633-652.
62. Vanderah TW, Gould DJ. The Visual System. In: Vanderah TW, Gould DJ, editors. Nolte's The Human Brain. Philadelphia: Elsevier; 2016;419-458.
63. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. Invest Ophthalmol. 1972;11(10):801-808.
64. Heegaard S. Morphology of the vitreoretinal border region. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 1997(222):1-31.
65. Makarov FN, Hollender H, Stone J. The structure of interrelationships between neuroglial and ganglion cells in the retina. Neurosci Behav Physiol. 2000;30(6):707-711.
66. The Boulder Committee. Embryonic vertebrate central nervous system: revised terminology. Anat Rec. 1970;166(2):257-261.
67. Inomata H. Electron microscopic observations on Müller's fiber in the human retina. Acta Soc Ophthalmol Jpn. 1965;69:2133.

68. Wolter JR. The cells of Remak and the astroglia of the normal human retina. *AMA Arch Ophthalmol.* 1955;53(6):832-838.
69. Wolter JR. The astroglia of the human retina and other glial elements of the retina under normal and pathologic conditions. *Am J Ophthalmol.* 1955;40(5 Part 2):88-100.
70. Wolter JR. Glia of the human retina. *Am J Ophthalmol.* 1959;48(5)Pt 2:370-393.
71. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(6):799-821.
72. Vrabec F. Microglia in the monkey and rabbit retina. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1970;29(2):217-224.
73. Provis JM, Diaz CM, Penfold PL. Microglia in human retina: a heterogeneous population with distinct ontogenies. *Perspect Dev Neurobiol.* 1996;3(3):213-222.
74. Marmor MF. Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, editors. *The Retinal Pigment Epithelium.* New York: Oxford University Press; 1998;3-9.
75. Eldred GE. Lipofuscin and other lysosomal storage deposits in the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, editors. *The Retinal Pigment Epithelium.* New York: Oxford University Press; 1998;651–668.
76. Regatieri CVS, Roh S, Weiter JJ. Retinal and Choroidal Circulation. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014;426-429.
77. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-168.
78. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the human eye: an atlas and textbook.* Philadelphia: Saunders; 1971;363.

79. Hogan MJ. Ultrastructure of the choroid. Its role in the pathogenesis of chorioretinal disease. Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc Annu Meet. 1961;42:61-87.
80. Hollenberg MJ, Burt WL. The fine structure of Bruch's membrane in the human eye. Can J Ophthalmol. 1969;4(3):296-306.
81. Wolter JR. Histologic character of connection between Bruch's membrane and choriocapillaris of human eye; a study with silver carbonate technique. AMA Arch Ophthalmol. 1955;53(2):208-210.
82. Krebs W, Krebs IP. Ultrastructural evidence for lymphatic capillaries in the primate choroid. Arch Ophthalmol. 1988;106(11):1615-1616.
83. Krebs W, Krebs I. Primate Retina and Choroid: Atlas of Fine Structure in Man and Monkey. New York: Springer-Verlag; 1991.
84. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC, Shapiro A, Yaari S. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. Br J Ophthalmol. 1983;67(11):759-765.
85. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Ophthalmol. 1995;113(1):36-51.
86. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-853.
87. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352(9131):854-865.
88. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, Stratton I, Adler A, Holman R, Turner R. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis

alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 2000;320(7246):1373-1378.

89. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC, Jr., Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233-244.

90. Beetham WP. Diabetic Retinopathy in Pregnancy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1950;48:205-219.

91. Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, Jampol LM, Freinkel N. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. Correlations with regulation of hyperglycemia. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(12):1806-1810.

92. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, Yassur Y. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1815-1819.

93. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1990;13(1):34-40.

94. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, Khoury J, Combs CA, Mimouni F, Siddiqi TA, Lipman MJ. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(4):1214-1218.

95. Kanski JJ, Bowling B. Diabetic Retinopathy. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011;520-538.

96. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1261-1265.

97. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Early Treatment Diabetic*

Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol. 1996;114(9):1079-1084.

98. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9600):1687-1697.

99. Rand LI, Prud'homme GJ, Ederer F, Canner PL. Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report No. 10. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985;26(7):983-991.

100. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. Diabetes. 1989;38(4):460-464.

101. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL, 3rd, Knatterud GL. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(2):233-252.

102. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1991;14(2):119-126.

103. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1996;103(9):1438-1442.

104. Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. J Clin Epidemiol. 1997;50(2):153-158.

105. Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, Bedell M, Zhang JJ. Diabetic Retinopathy: Genetics and Etiologic Mechanisms. In: Ryan SJ, editor. Retina. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013;925-939.

106. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? Br J Ophthalmol. 2002;86(4):363-365.

107. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001;158(1):147-152.
108. Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, Kirchhof B, Koizumi K, Dohmen S, Adamis AP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF- α suppression. *Faseb j*. 2002;16(3):438-440.
109. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109(5):920-927.
110. Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, Cordero-Coma M, Cervantes-Castaneda RA, Klisovic D, Lavaque AJ, Larson RJ. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology*. 2009;116(5):902-911; quiz 912-903.
111. Frank RN. The aldose reductase controversy. *Diabetes*. 1994;43(2):169-172.
112. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(9):1234-1244.
113. Monnier VM, Kohn RR, Cerami A. Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(2):583-587.
114. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):527-537.
115. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*. 1995;46:223-234.
116. Chibber R, Molinatti PA, Kohner EM. Intracellular protein glycation in cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells exposed to high-glucose concentration. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1999;45(1):47-57.

117. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest.* 1994;94(1):110-117.
118. Schmidt AM, Stern DM. RAGE: a new target for the prevention and treatment of the vascular and inflammatory complications of diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(9):368-375.
119. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(24):11555-11558.
120. Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, Ulrich P, Cerami A. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science.* 1986;232(4758):1629-1632.
121. Friedman EA. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care.* 1999;22 Suppl 2:B65-71.
122. Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes.* 2001;50(7):1636-1642.
123. Nilsson BO. Biological effects of aminoguanidine: an update. *Inflamm Res.* 1999;48(10):509-515.
124. Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O, Wautier MP, Guillausseau PJ, Cao R, Hori O, Stern D, Schmidt AM. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest.* 1996;97(1):238-243.
125. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(10):1219-1228.
126. Noma H, Funatsu H, Yamashita H, Kitano S, Mishima HK, Hori S. Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy: possible balance between

vascular endothelial growth factor and endostatin. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(8):1075-1080.

127. Gerl VB, Bohl J, Pitz S, Stoffelns B, Pfeiffer N, Bhakdi S. Extensive deposits of complement C3d and C5b-9 in the choriocapillaris of eyes of patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(4):1104-1108.

128. Becerra EM, Morescalchi F, Gandolfo F, Danzi P, Nascimbeni G, Arcidiacono B, Semeraro F. Clinical evidence of intravitreal triamcinolone acetate in the management of age-related macular degeneration. *Curr Drug Targets*. 2011;12(2):149-172.

129. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(1):48-58.

130. Wilkinson-Berka JL, Babic S, De Gooyer T, Stitt AW, Jaworski K, Ong LG, Kelly DJ, Gilbert RE. Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy. *Am J Pathol*. 2004;164(4):1263-1273.

131. Spranger J, Osterhoff M, Reimann M, Mohlig M, Ristow M, Francis MK, Cristofalo V, Hammes HP, Smith G, Boulton M, Pfeiffer AF. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease. *Diabetes*. 2001;50(12):2641-2645.

132. Suzuki S, Hinokio Y, Komatsu K, Ohtomo M, Onoda M, Hirai S, Hirai M, Hirai A, Chiba M, Kasuga S, Akai H, Toyota T. Oxidative damage to mitochondrial DNA and its relationship to diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45(2-3):161-168.

133. Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autooxidative glycosylation. Glucose autooxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Biochem J*. 1988;256(1):205-212.

134. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19(3):257-267.

135. Tesfamariam B. Selective impairment of endothelium-dependent relaxations by prostaglandin endoperoxide. *J Hypertens*. 1994;12(1):41-47.
136. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280(4):C719-741.
137. Cameron NE, Cotter MA. Neurovascular dysfunction in diabetic rats. Potential contribution of autoxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *J Clin Invest*. 1995;96(2):1159-1163.
138. Cameron NE, Cotter MA, Archibald V, Dines KC, Maxfield EK. Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 1994;37(5):449-459.
139. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H, Low PA. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1995;18(8):1160-1167.
140. Lal MA, Korner A, Matsuo Y, Zelenin S, Cheng SX, Jaremko G, DiBona GF, Eklof AC, Aperia A. Combined antioxidant and COMT inhibitor treatment reverses renal abnormalities in diabetic rats. *Diabetes*. 2000;49(8):1381-1389.
141. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1245-1251.
142. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):154-160.
143. Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*. 1992;258(5082):607-614.

144. Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(22):11059-11063.
145. Nagpala PG, Malik AB, Vuong PT, Lum H. Protein kinase C beta 1 overexpression augments phorbol ester-induced increase in endothelial permeability. *J Cell Physiol*. 1996;166(2):249-255.
146. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, Feener EP, Herbert TP, Rhodes CJ, King GL. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin. *Circulation*. 2000;101(6):676-681.
147. Bohlen HG, Nase GP. Arteriolar nitric oxide concentration is decreased during hyperglycemia-induced betaII PKC activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(2):H621-627.
148. Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyamoto K, Nishiwaki H, Honda Y, Ogura Y. PKC-beta inhibitor (LY333531) attenuates leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(9):2702-2706.
149. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol*. 1993;265(5 Pt 1):E783-793.
150. Kuwabara T, Cogan DG. Studies of retinal vascular patterns. I. Normal architecture. *Arch Ophthalmol*. 1960;64:904-911.
151. Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns. VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol*. 1963;69:492-502.
152. Shepro D, Morel NM. Pericyte physiology. *Faseb j*. 1993;7(11):1031-1038.
153. Aiello LP, Cavallerano J, Bursell SE. Diabetic eye disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(2):271-291.

154. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44(11):1973-1988.
155. Akagi Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH. Aldose reductase localization in human retinal mural cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24(11):1516-1519.
156. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-820.
157. Barrett TB, Gajdusek CM, Schwartz SM, McDougall JK, Benditt EP. Expression of the sis gene by endothelial cells in culture and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(21):6772-6774.
158. Collins T, Ginsburg D, Boss JM, Orkin SH, Pober JS. Cultured human endothelial cells express platelet-derived growth factor B chain: cDNA cloning and structural analysis. *Nature*. 1985;316(6030):748-750.
159. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*. 1997;277(5323):242-245.
160. Robison WG, Jr., Kador PF, Kinoshita JH. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science*. 1983;221(4616):1177-1179.
161. Frank RN, Keirn RJ, Kennedy A, Frank KW. Galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening: prevention by Sorbinil. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24(11):1519-1524.
162. Nishio Y, Warren CE, Buczek-Thomas JA, Rulfs J, Koya D, Aiello LP, Feener EP, Miller TB, Jr., Dennis JW, King GL. Identification and characterization of a gene regulating enzymatic glycosylation which is induced by diabetes and hyperglycemia specifically in rat cardiac tissue. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1759-1767.
163. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem*. 1981;50:385-432.

164. Wallow IH, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(5):447-461.
165. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science.* 1989;246(4935):1309-1312.
166. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem.* 1999;274(33):23463-23467.
167. Lakshminarayanan S, Antonetti DA, Gardner TW, Tarbell JM. Effect of VEGF on retinal microvascular endothelial hydraulic conductivity: the role of NO. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(13):4256-4261.
168. Friedenwald JS. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1950;33(8):1187-1199.
169. Tigrel G. Retinanın Vasküler Hastalıkları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, editors. *Temel Göz Hastalıkları.* 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015;655-676.
170. Fraser-Bell S, Ying-Lai M, Klein R, Varma R. Prevalence and associations of epiretinal membranes in latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(6):1732-1736.
171. Ng CH, Cheung N, Wang JJ, Islam AF, Kawasaki R, Meuer SM, Cotch MF, Klein BE, Klein R, Wong TY. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology.* 2011;118(4):694-699.
172. Holekamp NM. The vitreous gel: more than meets the eye. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(1):32-36.

173. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):823-833.
174. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airle House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786-806.
175. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:505-537.
176. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*. 1986;93(7):989-997.
177. İnan S. Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15(2):207-217.
178. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Diabetik Retinopati. Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015;51-76.
179. Yanoff M, Sassani JW. Diabetes Mellitus. *Ocular Pathology*. 7th ed. Philadelphia: Joseph W. Sassani; 2015;527-553.
180. Wolter JR. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1961;51:1123-1141.
181. Bloodworth JM, Jr. Diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1962;11:1-22.
182. Bill A, Sperber GO. Aspects of oxygen and glucose consumption in the retina: effects of high intraocular pressure and light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(2):124-127.
183. Klein R, Klein BE, Neider MW, Hubbard LD, Meuer SM, Brothers RJ. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology*. 1985;92(4):485-491.

184. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):807-822.
185. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):834-840.
186. Englander M, Xu D, Kaiser PK. Optical Coherence Tomography. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014;448-457.
187. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(1):18-31.
188. Filho CAdAG, Yehoshua Z, Gregori G, Puliafito CA, Rosenfeld PJ. Optical Coherence Tomography. In: Ryan SJ, editor. *Retina*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013;82-110.
189. Krebs I, Smretschmig E, Moussa S, Brannath W, Womastek I, Binder S. Quality and reproducibility of retinal thickness measurements in two spectral-domain optical coherence tomography machines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9):6925-6933.
190. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):325-329.e321.
191. Chen Y, Burnes DL, de Bruin M, Mujat M, de Boer JF. Three-dimensional pointwise comparison of human retinal optical property at 845 and 1060 nm using optical frequency domain imaging. *J Biomed Opt*. 2009;14(2):024016.
192. Strom C, Sander B, Larsen N, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(1):241-245.

193. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):330-335.
194. Browning DJ, Apte RS, Bressler SB, Chalam KV, Danis RP, Davis MD, Kollman C, Qin H, Sadda S, Scott IU. Association of the extent of diabetic macular edema as assessed by optical coherence tomography with visual acuity and retinal outcome variables. *Retina*. 2009;29(3):300-305.
195. Al-latayfeh MM, Sun JK, Aiello LP. Ocular coherence tomography and diabetic eye disease. *Semin Ophthalmol*. 2010;25(5-6):192-197.
196. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, Jr., O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111(4):712-715.
197. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, Chiodini RG. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(11):4963-4973.
198. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, Bressler NM, Browning DJ, Flaxel CJ, Fong DS, Foster WJ, Glassman AR, Hartnett ME, Kollman C, Li HK, Qin H, Scott IU. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):1745-1752.
199. İnan ÜÜ. Diabetik Retinopati Tanısında Optik Koherens Tomografisi. *Ret-Vit Özel Sayı*. 2014;22:57-68.
200. Verma A, Raman R, Vaitheeswaran K, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, Shekar SC, Sharma T. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? *Ophthalmic Res*. 2012;47(4):202-207.

201. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, DeVries JH, Schlingemann RO, Abramoff MD. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2715-2719.
202. Demir M, Oba E, Sensoz H, Ozdal E. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(6):719-720.
203. Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Muller cells alterations. *J Diabetes Res*. 2013;2013:905058.
204. Yulek F, Ugurlu N, Onal ED, Kocamis SI, Cagil N, Ersoy R, Cakir B. Choroidal changes and duration of diabetes. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(2):80-84.
205. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012;32(3):563-568.
206. Lee HK, Lim JW, Shin MC. Comparison of choroidal thickness in patients with diabetes by spectral-domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2013;27(6):433-439.
207. Somfai GM, Tatrai E, Laurik L, Varga B, Olvedy V, Jiang H, Wang J, Smiddy WE, Somogyi A, DeBuc DC. Automated classifiers for early detection and diagnosis of retinopathy in diabetic eyes. *BMC Bioinformatics*. 2014;15:106.
208. Hua R, Liu L, Wang X, Chen L. Imaging evidence of diabetic choroidopathy in vivo: angiographic pathoanatomy and choroidal-enhanced depth imaging. *PLoS One*. 2013;8(12):e83494.
209. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1267-1274.

210. Esmaeelpour M, Povazay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL, North RV, Drexler W, Sheen NJ. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5311-5316.
211. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(6):2857-2864.
212. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):811-815.
213. Bafiq R, Mathew R, Pearce E, Abdel-Hey A, Richardson M, Bailey T, Sivaprasad S. Age, Sex, and Ethnic Variations in Inner and Outer Retinal and Choroidal Thickness on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(5):1034-1043.e1031.
214. Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, Edwards K, Vagenas D, Russell AW, Malik RA, Efron N. Retinal thickness profile of individuals with diabetes. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016;36(2):158-166.
215. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, Grover S, Gupta SK, Nielsen JS. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(13):8154-8161.
216. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montanes J, Garcia-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(5):1588-1594.
217. Xu J, Xu L, Du KF, Shao L, Chen CX, Zhou JQ, Wang YX, You QS, Jonas JB, Wei WB. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2023-2028.

218. Wagner-Schuman M, Dubis AM, Nordgren RN, Lei Y, Odell D, Chiao H, Weh E, Fischer W, Sulai Y, Dubra A, Carroll J. Race- and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):625-634.
219. Sanchez-Cano A, Orduna E, Segura F, Lopez C, Cuenca N, Abecia E, Pinilla I. Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ametropia and sex. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):574-583.e571.
220. Kanai K, Abe T, Murayama K, Yoneya S. [Retinal thickness and changes with age]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002;106(3):162-165.
221. Gobel W, Hartmann F, Haigis W. [Determination of retinal thickness in relation to the age and axial length using optical coherence tomography]. *Ophthalmologe*. 2001;98(2):157-162.
222. Wong AC, Chan CW, Hui SP. Relationship of gender, body mass index, and axial length with central retinal thickness using optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 2005;19(3):292-297.
223. Takeyama A, Kita Y, Kita R, Tomita G. Influence of axial length on ganglion cell complex (GCC) thickness and on GCC thickness to retinal thickness ratios in young adults. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(1):86-93.
224. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, Chen CX, Xu J, Wang YX, Zhou JQ, You QS. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120(1):175-180.
225. Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2008;115(6):949-956.
226. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, Varma R, Huang D. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2305-2314.e2301-2302.

227. Bourke K, Patel MR, Prisant LM, Marcus DM. Hypertensive choroidopathy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(8):471-472.
228. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Tunc E, Uzun S. Retinal structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study. *Eur J Ophthalmol*. 2016:0.
229. Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(5):455-463.
230. Browning DJ, Fraser CM, Propst BW. The variation in optical coherence tomography-measured macular thickness in diabetic eyes without clinical macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):889-893.
231. Kong M, Kwun Y, Sung J, Ham DI, Song YM. Association Between Systemic Hypertension and Macular Thickness Measured by Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(4):2144-2150.
232. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(2):152-157.
233. Jo Y, Ikuno Y, Iwamoto R, Okita K, Nishida K. Choroidal thickness changes after diabetes type 2 and blood pressure control in a hospitalized situation. *Retina*. 2014;34(6):1190-1198.
234. Gundogan FC, Akay F, Uzun S, Yolcu U, Cagiltay E, Toyran S. Early Neurodegeneration of the Inner Retinal Layers in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ophthalmologica*. 2016;235(3):125-132.
235. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K, Devries JH, Michels RP, van Velthoven ME, Schlingemann RO, Abramoff MD. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3660-3665.
236. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, Barteselli G. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From

Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6333-6338.

237. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Narushima C, Uji Y. Retinal Nerve Fiber Layer Decrease during Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *J Ophthalmol*. 2010;2010.

238. Funatsu H, Yamashita H, Ohashi Y, Ishigaki T. Effect of rapid glycemic control on progression of diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 1992;36(3):356-367.

239. Imai H, Singh RS, Fort PE, Gardner TW. Neuroprotection for diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol*. 2009;44:56-68.

240. Reiter CE, Gardner TW. Functions of insulin and insulin receptor signaling in retina: possible implications for diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(4):545-562.

241. Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, Reiter CE, Seigel GM, Antonetti DA, Gardner TW. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *J Biol Chem*. 2001;276(35):32814-32821.

242. Polak K, Dallinger S, Polska E, Findl O, Eichler HG, Wolzt M, Schmetterer L. Effects of insulin on retinal and pulsatile choroidal blood flow in humans. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(1):55-59.

243. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Tanik N, Gurdal C. The association of spectral-domain optical coherence tomography determined ganglion cell complex parameters and disease severity in Parkinson's disease. *Curr Eye Res*. 2014;39(11):1117-1122.

244. Cheung CY, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, Venketasubramanian N, Yap P, Seow D, Chen CL, Wong TY. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(1):45-56.

245. Huang-Link YM, Fredrikson M, Link H. Benign Multiple Sclerosis is Associated with Reduced Thinning of the Retinal Nerve Fiber and Ganglion Cell Layers in Non-Optic-Neuritis Eyes. *J Clin Neurol*. 2015;11(3):241-247.
246. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, Danis RP, Elman MJ, Friedman SM, Glassman AR, Gross JG, Li HK, Murtha TJ, Stone TW, Sun JK. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):894-901.
247. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2644-2647.
248. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol*. 2009;148(2):266-271.
249. Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, Edwards K, Vagenas D, Russell AW, Malik RA, Efron N. Retinal tissue thickness in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Exp Optom*. 2016;99(1):78-83.
250. Bressler SB, Edwards AR, Chalam KV, Bressler NM, Glassman AR, Jaffe GJ, Melia M, Saggau DD, Plous OZ. Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent time-domain metrics in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(9):1113-1122.
251. Ctori I, Huntjens B. Repeatability of Foveal Measurements Using Spectralis Optical Coherence Tomography Segmentation Software. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129005.
252. Heng LZ, Pefkianaki M, Hykin P, Patel PJ. Interobserver agreement in detecting spectral-domain optical coherence tomography features of diabetic macular edema. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126557.
253. Gao W, Tátrai E, Ölvedy V, Varga B, Laurik L, Somogyi A, Somfai G, DeBuc D. Investigation of changes in thickness and reflectivity from layered

retinal structures of healthy and diabetic eyes with optical coherence tomography. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 2011;4:657-665.

254. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandrasegarane L, Simpson IA. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006;55(9):2401-2411.

255. Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, Gardner TW. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem*. 2001;276(47):43748-43755.

256. van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RP, van Velthoven ME, Schlingemann RO, Verbraak FD, Abramoff MD. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3404-3409.

257. Leung CK, Weinreb RN, Li ZW, Liu S, Lindsey JD, Choi N, Liu L, Cheung CY, Ye C, Qiu K, Chen LJ, Yung WH, Crowston JG, Pu M, So KF, Pang CP, Lam DS. Long-term in vivo imaging and measurement of dendritic shrinkage of retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1539-1547.

258. Tejerina AN, Vujosevic S, Varano M, Egan C, Sivaprasad S, Menon G, Massin P, Verbraak FD, Lund-Andersen H, Martinez JP, Jurgens I, Smets E, Coriat C, Wiedemann P, Agoas V, Querques G, Holz FG, Nunes S, Alves D, Neves C, Santos T, Ribeiro L, Bandello F, Cunha-Vaz J. One-year progression of diabetic subclinical macular edema in eyes with mild nonproliferative diabetic retinopathy: location of the increase in retinal thickness. *Ophthalmic Res*. 2015;54(3):118-123.

259. Chen Y, Li J, Yan Y, Shen X. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:12.

260. Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neurosci*. 2000;17(3):463-471.
261. Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):227-232.
262. Krady JK, Basu A, Allen CM, Xu Y, LaNoue KF, Gardner TW, Levison SW. Minocycline reduces proinflammatory cytokine expression, microglial activation, and caspase-3 activation in a rodent model of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2005;54(5):1559-1565.
263. Omri S, Behar-Cohen F, de Kozak Y, Sennlaub F, Verissimo LM, Jonet L, Savoldelli M, Omri B, Crisanti P. Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy: role of PKC ζ in the Goto Kakizaki rat model. *Am J Pathol*. 2011;179(2):942-953.
264. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K, Iida T. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2300-2307.
265. Lee SW, Yu SY, Seo KH, Kim ES, Kwak HW. Diurnal variation in choroidal thickness in relation to sex, axial length, and baseline choroidal thickness in healthy Korean subjects. *Retina*. 2014;34(2):385-393.
266. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(1):261-266.
267. Sayin N, Kara N, Pirhan D, Vural A, Ersan HB, Onal H, Cinar S. Evaluation of subfoveal choroidal thickness in children with type 1 diabetes mellitus: an EDI-OCT study. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(1):27-31.
268. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, Pilotto E, Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina*. 2012;32(9):1781-1790.

269. Unsal E, Eltutar K, Zirtiloglu S, Dincer N, Ozdogan Erkul S, Gungel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:637-642.
270. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L, Souied EH, Bandello F. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6017-6024.
271. Gerendas BS, Waldstein SM, Simader C, Deak G, Hajnajeib B, Zhang L, Bogunovic H, Abramoff MD, Kundi M, Sonka M, Schmidt-Erfurth U. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):1039-1048.
272. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3378-3384.