



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN KONTRAST DUYARLILIK
FONKSİYONU ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr.Emrah ÖZTÜRK

Tez Danışmanı

Dr.Öğr.Üyesi Cem ÇANKAYA

MALATYA-2018



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN KONTRAST DUYARLILIK FONKSİYONU
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr.Emrah ÖZTÜRK

Tez Danışmanı

Dr.Öğr.Üyesi Cem ÇANKAYA

MALATYA-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, her zaman daha iyi bir eğitim almam için emek veren değerli hocalarım Prof. Dr. Tongabay Cumurcu'ya, Prof. Dr. Turgut Yılmaz'a, Doç. Dr. Abuzer Gündüz'e, Doç. Dr. Soner Demirel'e, Doç. Dr. Penpegül Fırat'a, Dr. Öğr. Üyesi Seyhan Dikci'ye, Dr. Öğr. Üyesi Nihat Polat'a,

Tez çalışmamın başlangıcından tamamlanma sürecine kadar pek çok emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Cem Çankaya'ya,

Çalışmalarım boyunca yanımda desteklerini hep hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. İlknur Tuncer Fırat, Dr. Pamuk Betül Ulucan Ataş, Dr. Murat Fırat, Dr. Burak Esener, Dr. Nur Altuntaş, Dr. Yakup Yıldızlı'ya ve OKT çekimini gerçekleştiren kıymetli çalışma arkadaşımız Nurhan Apaydın'a,

Hayatım boyunca yanımda olan ve bana desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Desteğini daima yanımda hissettiğim sevgili eşim Ebru'ya ve tabi ki çalışmama fırsat tanıdığı için biricik kızım Elife sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Emrah ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vitamin D.....	3
2.1.1. Vitamin D Metabolizması.....	3
2.1.2. Vitamin D'nin Fonksiyonları.....	4
2.1.3. Vitamin D Kaynakları.....	6
2.1.4. Vitamin D Eksikliği ve Gereksinimi.....	6
2.1.5. Vitamin D Toksisitesi	8
2.2. Vitamin D ve Göz Sağlığı.....	8
2.2.1. Vitamin D ve İlişkili Göz Hastalıkları	9
2.3. Kontrast Duyarlılık	11
2.3.1. Kontrast Duyarlılık Ölçüm Yöntemleri ve Klinik Kullanımları.....	14
2.4. Retina ve Optik Koherans Tomografi.....	18
2.4.1. Retina	18
2.4.2. Optik Koherens Tomografi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR	45

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Uzaysal frekanslara göre her sinüzoidal dalga desenine denk gelen kontrast değerleri	26
Tablo 4.1. Grupların cinsiyet dağılımı.....	30
Tablo 4.2. Grupların sağ ve sol göz sferik eşdeğerleri	30
Tablo 4.3. Grupların uzaysal frekansa göre ortalama KD düzeyleri	32
Tablo 4.4. Grupların sağ ve sol göz ortalama RSLT kalınlıkları.....	33
Tablo 4.5. Grupların sağ göz, ETDRS alanlarına göre ortalama makula kalınlıkları.....	34
Tablo 4.6. Grupların sol göz, ETDRS alanlarına göre ortalama makula kalınlıkları	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Vitamin D metabolizması.....	4
Şekil 2.2. Vitamin D'nin biyolojik fonksiyonları.....	5
Şekil 2.3. Kontrast duyarlılık fonksiyonu eğrisi	12
Şekil 2.4. Stereo Optical Fonksiyonel Görme Analiz Cihazı	16
Şekil 2.5. FACT	17
Şekil 2.6. Kontrat duyarlılık hedef örnekleri	18
Şekil 2.7. Retinanın histolojik görünümü	19
Şekil 2.8. Makula	20
Şekil 2.9. Optik koherens tomografi, retina tabakaları	23
Şekil 3.1. Kontrast duyarlılık ölçümü için kullanılan FACT paneli	25
Şekil 3.2. SD-OCT ile RSLT ölçüm raporu.....	27
Şekil 3.3. ETDRS'ye uygun 9 maküler alanda SD-OCT ile ölçülen makula kalınlıkları.....	27
Şekil 4.1. Grupların yaş ortalamaları ve dağılımı	29
Şekil 4.2. Grupların ortalama Vitamin D düzeyi ve dağılımı	31
Şekil 4.3. Grupların uzaysal frekansa göre KD düzeyleri	32

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

CPD: Cycles per degree

D: Dioptri

ELİSA: Enzyme-linked immunosorbent assay

ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study

FACT: Functional acuity contrast test

FVA: Functional vision analysis

HLA: Human leukocyte antigen

İF: İnterferon

İL: İnterlökin

İÜ: International ünit

KD: Kontrast duyarlılık

MTF: Modülasyon transfer fonksiyonu

OKT: Optik koherens tomografi

RPE: Retina pigment epiteli

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

SD-OKT: Spektral domain- optik koherens tomografi

TGF: Transforming growth factor

TNF: Tumor necrosis factor

UV-B: Ultraviyole-B

VDR: Vitamin D reseptörü

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VKİ: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Vitamin D Eksikliğinin Kontrast Duyarlılık Fonksiyonu Üzerine Olan Etkisi

Amaç: Vitamin D eksikliği, prevalansı yüksek ve kolayca tedavi edilebilen bir hastalık olmasına rağmen tedavisi genellikle gözardı edilmektedir. Vitamin D reseptör ve düzenleyici enzimlerin göz dokularında saptanması, vitamin D'nin göz sağlığını sürdürmede önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle çalışmamızda vitamin D eksikliğinin kontrast duyarlılık fonksiyonu ve retina dokusu üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metot: Bu çalışma Aralık 2017 - Temmuz 2018 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında prospektif olarak yürütüldü. Grup 1, vitamin D eksikliği olan ve hiçbir sistemik ve oküler hastalığı olmayan 18-50 yaş arası 42 hastadan, Grup 2 ise vitamin D düzeyi normal olan 34 sağlıklı bireyden oluşmaktaydı. Tüm olguların tam oftalmolojik muayenesi, kontrast duyarlılık testi, OKT ile makula kalınlığı ve RSLT kalınlığı ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Kontrast duyarlılığın Grup 1'de tüm uzaysal frekanslarda Grup 2'ye göre azaldığı izlendi. 6 cpd, 12 cpd ve 18 cpd uzaysal frekanslarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (sırası ile $p=0,004$; $p=0,001$; $p=0,042$).

RSLT kalınlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında sağ ve sol göz arasında anlamlı fark izlenmedi (sırası ile $p=0,200$; $p=0,118$). Makula kalınlıklarının değerlendirilmesinde ise Grup 1'de iki gözde de tüm alanlardaki makula kalınlığında artış olduğu izlendi. Sağ gözde alt iç, sol gözde alt iç, temporal iç ve dış makula alanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlendi (sırası ile $p=0,018$; $p=0,003$; $p=0,033$; $p=0,040$).

Sonuç: Vitamin D eksikliğinin, kontrast duyarlılık fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri olduğu ve aynı zamanda retina tabakalarında da belli segmentlerde kalınlık farkı oluşturduğu izlendi.

Anahtar Kelimeler : Görme, Kontrast duyarlılık, Makula, RSLT, Vitamin D eksikliği

ABSTRACT

The Effect of Vitamin D Deficiency on Contrast Sensitivity Function

Purpose: Although vitamin D deficiency is a disease with high prevalence and easily treatable disease, its treatment is generally ignored. Detection of vitamin D receptor and regulatory enzymes in eye tissues suggests that vitamin D plays an important role in maintaining eye health. Therefore, we aimed to investigate the effects of vitamin D deficiency on contrast sensitivity function and retinal tissue in our study.

Material and Method: This study was conducted prospectively in the Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Inonu University between December 2017 and July 2018. Group 1 consisted of 42 patients aged between 18 and 50 years with vitamin D deficiency and Group 2 consisted of 34 healthy subjects with normal vitamin D levels. All subjects didn't have any systemic and ocular disease. In all cases, full ophthalmologic examination, contrast sensitivity test was done and macular thickness, RNFL thickness were measured by OCT.

Results: Contrast sensitivity was decreased in Group 1 compared to Group 2 in all spatial frequencies. A statistically significant difference was observed between the groups in 6 cpd, 12 cpd and 18 cpd spatial frequencies (respectively, $p=0,004$; $p=0,001$; $p=0,042$). When RNFL thicknesses were compared, no significant difference was found between the groups at the right and left eyes (respectively, $p=0,200$; $p=0,118$). In the evaluation of macular thickness, an increase was observed in all ETDRS' areas of both eyes in Group 1. There was a statistically significant difference between the groups in the inferior inner macula at the right eye, inferior inner macula, temporal inner macula and temporal outer macula at the left eye (respectively, $p=0,018$; $p=0,003$; $p=0,033$; $p=0,040$).

Conclusion: It was observed that vitamin D deficiency had negative effects on contrast sensitivity function and also thickness difference in certain segments in retinal layers.

Keywords: Contrast sensitivity, Macula, RNFL, Visual function, Vitamin D deficiency

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin D'nin bilinen başlıca fonksiyonu, plazma kalsiyum ve fosfor düzeylerini regüle etmesidir (1). Son yıllarda vitamin D'nin farklı etkilerini araştırmak için bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sayesinde vitamin D'nin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bir çok dokuda tespit edilmiştir. Bu da vitamin D'nin plazma kalsiyum ve fosfor regülasyonunun yanı sıra daha birçok fonksiyonunun olduğunu göstermektedir(2). Vitamin D'nin, immün cevabı, hücrel bölünmeyi ve farklılaşmayı, angiogenezi ve apoptozisi düzenleyen önemli görevleri de bulunmaktadır (3, 4). Vitamin D'nin ayrıca güçlü anti-inflamatuar ve anti-fibrotik özelliklere sahip olduğu da farklı çalışmalarda gösterilmiştir (5, 6).

Dünya nüfusunun % 50'den fazlası vitamin D eksikliği açısından risk altındadır. Vitamin D eksikliği prevalansı çok yüksek olsa da kolayca tedavi edilebilir, diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile önlenabilir (7, 8). Vitamin D reseptör (VDR) ve düzenleyici enzimlerinin bir çok göz dokusunda saptanması, vitamin D'nin göz sağlığını sürdürmede önemli bir rol aldığını ortaya koymaktadır (9). Serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyinin miyopi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, üveit gibi farklı oküler hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (9).

Kontrast duyarlılık (KD) testleri, hastanın farklı kontrast koşullarında küçük, orta ve büyük boyutlardaki sembolleri algılayabilme fonksiyonunu ölçmektedir (10, 11). Kontrast duyarlılık son yıllarda görme fonksiyonlarını değerlendirmede sık kullanılan metodlardan biridir(12). Görme keskinliği testinde standart siyah harfler (yüksek kontrast) kullanılırken, KD testinde harfler altı veya daha fazla grinin tonu (farklı kontrast düzeyleri) şeklinde olur (13). Kontrast duyarlılığı düşük olan hastalar görme keskinliği iyi olsa dahi az görmeden şikayetçi olabilirler. Bu nedenle görme keskinliği testleri günlük yaşamda gece araç kullanımı, loş ışıktaki okuma gibi bazı aktiviteleri değerlendirmede yetersiz kalmakta ve görme fonksiyonu hakkında yeterli bilgi sağlayamamaktadır (14). Bu testler kullanılarak görme fonksiyonu daha detaylı değerlendirilebilmekte ve farklı göz hastalıklarının erken dönem bulguları araştırılıp, tanısı konulabilmektedir(15).

Kontrast duyarlılık fonksiyonundaki bozukluğun, birçok göz hastalığı ve nörolojik hastalıklara eşlik ettiği bildirilmiştir. Glokom, katarakt gelişimi, korneal ödem,

keratokonus, ambliyopi, maküla hastalıkları, retinitis pigmentoza, diabetik retinopati, optik nöropatiler, parkinson ve alzheimer hastalığında, KD fonksiyonu azalmış olduğu bildirilmiştir(16-18).

Çalışmamızda; oküler veya sistemik bir hastalığı olmayan, 18-50 yaş arası, vitamin D eksikliği olan hastalarda, KD fonksiyonunu araştırmayı ve bunu kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca vitamin D eksikliğinin retina üzerine olan etkilerini araştırmak için tüm hastalardan OKT yardımı ile maküler kalınlık ve RSLT kalınlığı ölçümü yapıldı.



2. GENEL BİLGİLER

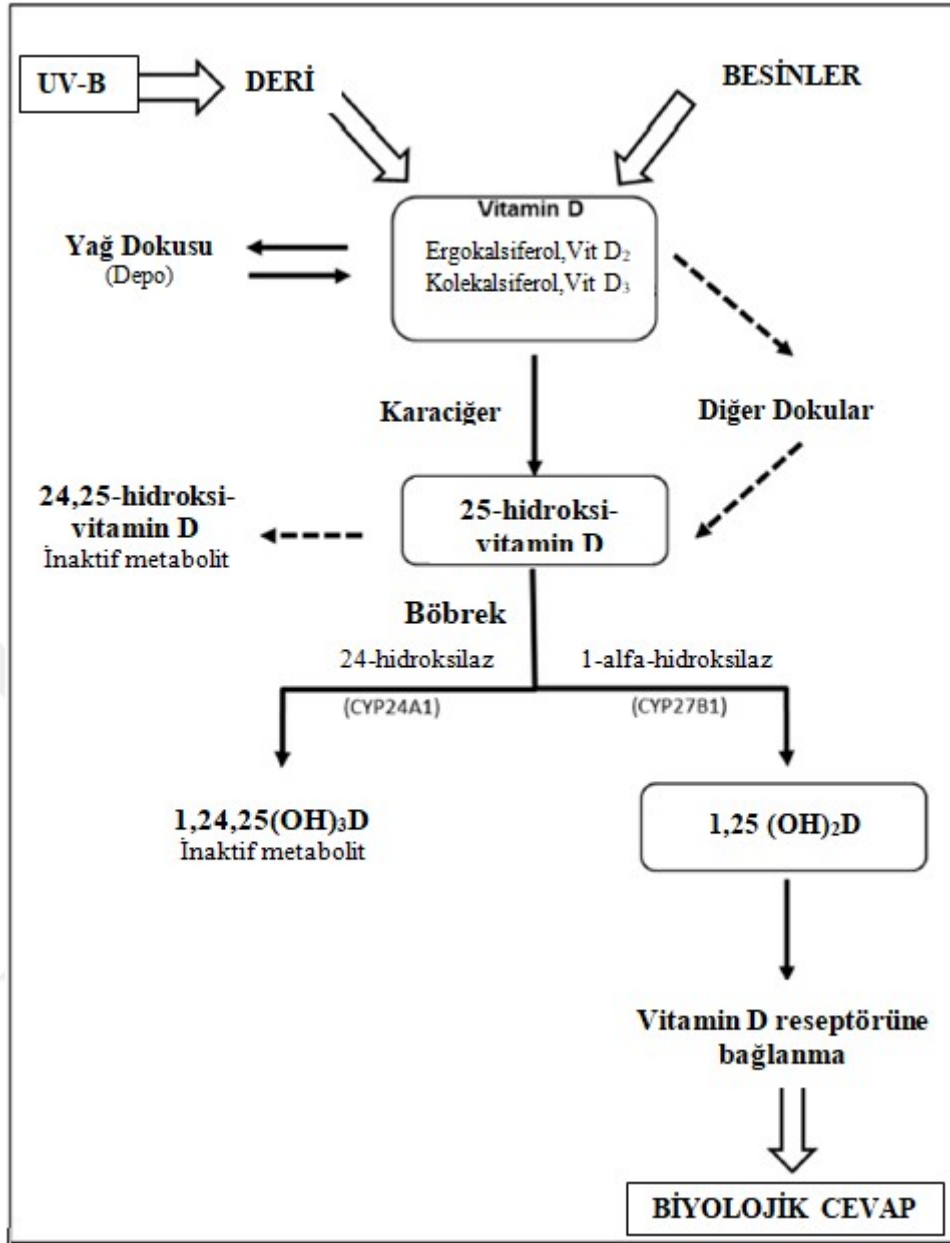
2.1. Vitamin D

Vitamin D, hormon benzeri fonksiyonlara sahip olan steroid yapıda bir moleküldür(1). Vitamin D₂ (ergokalsiferol), bitkiler tarafından ergosterolden güneş ışınları sayesinde sentezlenir. Vitamin D₃ (kolekalsiferol) ise balık yağı, yumurta ve hayvansal yağlarda bulunur ve ayrıca keratinositlerde ultraviyole B (UV-B) sayesinde 7-dehidrokolestrolün fotolizi sonrası oluşabilir(3). Üretilen vitamin D'nin bir kısmı yağ dokusunda depolanır(19). 1,25(OH)₂D₃'ün en önemli ve en bilinen etkisi plazma kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenlemektir(1).

2.1.1. Vitamin D Metabolizması

Vitamin D₂ ve D₃ biyolojik olarak aktif değildirler, ancak vücutta iki hidroksilasyon reaksiyonu ile aktif vitamin D şekline çevrilirler(1). İlk hidroksilasyon 25- hidroksilaz tarafından 25. pozisyonda olur ve bu işlem karaciğerde meydana gelir. Bu reaksiyon sonrası gelişen 25-hidroksikolekalsiferol (25(OH)D₃) plazmada en çok bulunan vitamin D formudur ve başlıca depo şeklidir. 25(OH)D₃, en çok böbrekte olmak üzere 1.pozisyonu hidroksillenerek en güçlü vitamin D formu olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)₂D₃) oluşur(1). 24- hidroksilaz, 1,25(OH)₂D₃ indüksiyonu ile bu iki D₃ vitamini formunu inaktif duruma getirir. Vücut D vitamini düzeyi, yarı ömrü 1,25(OH)₂D₃'den daha uzun (yaklaşık 2 hafta) olduğu ve plazmada en yüksek konsantrasyona sahip olduğu için 25(OH)D₃ ile değerlendirilir(20). Vitamin D metabolizması Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

25(OH)D₃, kanda vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır. Bu protein vitaminin birçok doku epitelinin apikal yüzeyinde bulunan ve vitamin endositozunu sağlayan megalin/cubilin yapısına bağlanmasını kolaylaştırır(21). Vitamin D, diğer steroid yapıdaki hormonlar gibi genomik ve non-genomik olmak üzere iki farklı yolla etkinlik gösterirler. Genomik etkinlikte direk gen transkripsiyonuna neden olurlar. Non-genomik etkinlikte ise ikincil haberci veya fosfokinaz aktivasyonu yardımı ile hızlı etkinlik gösterirler(22, 23).

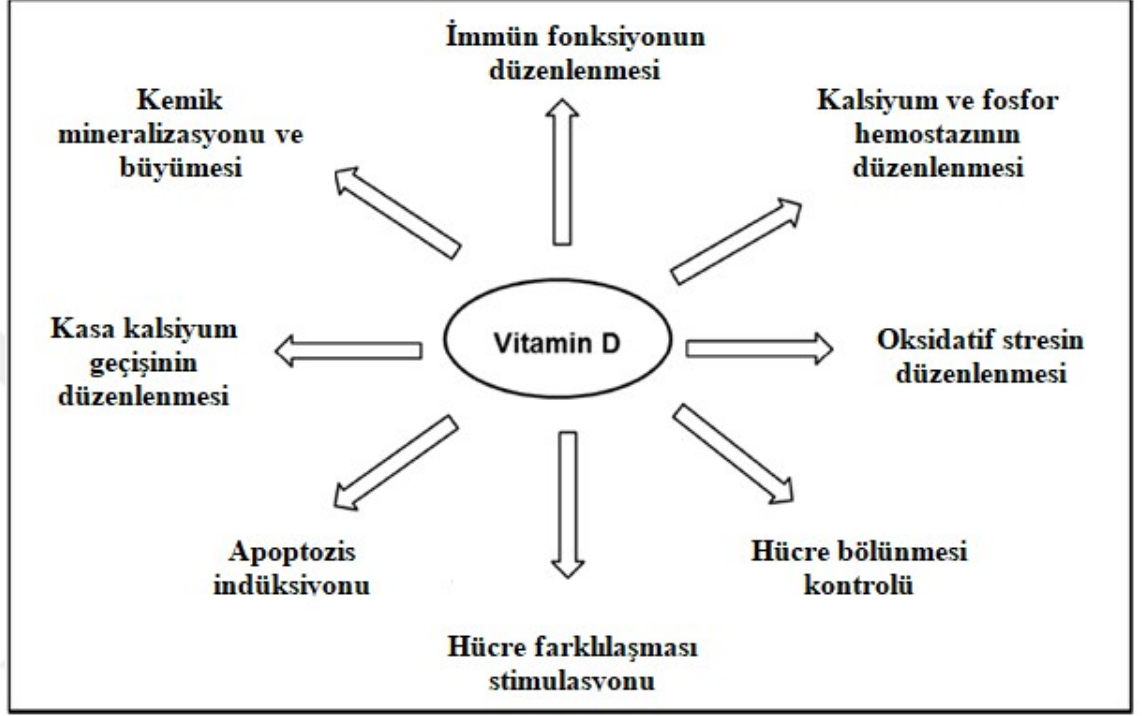


Şekil 2.1. Vitamin D metabolizması

2.1.2. Vitamin D'nin Fonksiyonları

Vitamin D'nin bilinen başlıca fonksiyonu plazma kalsiyum ve fosfor düzeylerini regüle etmektir(1). Son yıllarda vitamin D'nin farklı etkilerini araştırmak için bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sayesinde vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃ bir çok dokuda tespit edilmiştir. Kolon, vasküler düz kas, meme dokusu, kornea ve bağışıklık sistemi hücreleri gibi farklı dokularda 1-α-hidroksilaz aktivitesi izlenmiştir(2, 24-27). Bu da vitamin D'nin plazma kalsiyum ve fosfor regülasyonundan

çok daha fazla fonksiyonunun olduğunu göstermektedir(2). Bunların başlıcaları, bağışıklık sistemi regülasyonu, bölünme, farklılaşma, apoptozis, anjiogenez ve gen regülasyonudur(28-30). Vitamin D'nin biyolojik fonksiyonları Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Vitamin D'nin biyolojik fonksiyonları

Vitamin D'nin hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığı düzenlediği gösterilmiştir(31). Hem in vitro hem de in vivo hayvan deneylerinde lenfositlerde vitamin D₃ maruziyeti sonrası B ve T hücre bölünmesi, immünoglobülin sentezi ve apoptosizde azalma olduğu izlenmiştir(32). Bir in vitro çalışmada 1,25(OH)₂D₃'ün CD4⁺ T hücreleri tarafından salgılanılan proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği, ayrıca başka bir çalışmada dentritik hücrelerin antijen sunumunu ve kemotaksisini engellediği gösterilmiştir(33, 34). Vitamin D'nin hücre içine kalsiyum geçişini artırarak hücrenin fagositik aktivitesini arttırdığı da gösterilmiştir(35).

Vitamin D'nin anti-oksidan özelliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Vitamin D tedavisi ile kültüre edilmiş endotel hücre ve retinal kon hücrelerinde ve hayvan çalışmalarında oksidatif stresin azaldığı ve majör depresyonu alan 20 hastada yapılan

bir alışamda ise vitamin D desteğinin oksidatif stres parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir(36-40).

2.1.3. Vitamin D Kaynakları

Vitamin D, güneş ışını, besinler ve destek tedavisi olmak üzere  şekilde elde edilebilir(41). Vitamin D, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D₂) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D₃) şeklinde diyet yoluyla alınabilir(1). Ayrıca kolesterol sentezinde bir ara metabolit olan 7-dehidrokolesterol, ciltte UV-B (290-315 nm) sayesinde vitamin D₃'e dönüşür(1). Vücutta vitamin D'nin ana kaynağı ciltte üretilen vitamin D'dir ve günlük 10-15 dakika güneş maruziyeti vitamin D eksikliğinden korunmak için yeterlidir(42, 43). Güneş ışınlarının zararlı etkilerinden karınma, farklı kültürel faktörler ve belirgin artan kapalı ortam yaşam tarzı dünya genelinde vitamin D eksikliği sıklığında belirgin artmaya neden olmaktadır(44). Vitamin D, sınırlı miktarda güneş ışınına maruz kalanlarda diyetssel bir gereksinimdir(1).

2.1.4. Vitamin D Eksikliği ve Gereksinimi

Klasik olarak vitamin D eksikliği, güneş ışınlarına zayıf maruziyet, fenitoin ve fenobarital gibi çeşitli medikasyonlara bağlı artmış katabolizma, malabsorbsiyon ve infantlarda vitamin D'den fakir anne sütü ile beslenme sonucu oluşmaktadır(45). Dünya nüfusunun % 50'sinden fazlası vitamin D eksikliği riski taşımaktadır(46, 47). Genellikle klinik olarak bir semptom vermemekle birlikte erişkinlerde kas ağrılarına neden olabilmektedir(45). Vitamin D eksikliğinin tedavisi ve tedavi suresi hastanın yaşına ve altta yatan nedene göre değişkenlik gösterir(3).

Vitamin D eksikliğinin risk faktörleri(48):

1. Yetersiz güneş maruziyeti

- Koyu ten: Melanin tarafından daha fazla UV-B emildiği için daha uzun sure güneş maruziyeti gerekmektedir.
- 37. enlemin üzerinde yaşamak: Kış aylarında, yetersiz UV-B ışını
- Güneş kremi kullanımı: Uzun sureli 8 faktörden fazla korumalı krem kullanımı
- Kolların, yüzün ve bacakların kapatacak şekilde kapalı giyinme

2. Yetersiz beslenme: Yağlı balık, balık yağı veya vitamin D ile doyurulmuş ürünlerin az tüketimi
3. Obezite: Düşük fiziksel aktivitesi olan, özellikle VKİ>30 olan kişilerde vitamin D yağ dokusunda depolanır.
4. Sadece anne sütü ile beslenme
5. Gebelik
6. Yaş
 - Ciltte yetersiz vitamin D üretimi: Yaş ilerledikçe azalır.
 - İmmobilite: Eve bağımlı veya hastanede yatanlarda risk faktörüdür.
 - Yaşlanan böbrekler: Aktif vitamini D oluşumunda azalmaya yol açar.
 - Eşlik eden hastalıklar: Malabsorpsiyon sendromları (Crohn Hastalığı, Whipple Hastalığı gibi), ciddi karaciğer yetmezliği risk faktörüdür.
7. İlaç etkileşimleri
 - Vitamin D'nin aktivasyonunu azaltan veya klirensini arttıran ilaçlar: Fenitoin, karbamazepin, rifampin, simetidin, tiazid diüretikler
 - Vitamin D'nin emilimini bozan ilaçlar: Bazı laksatifler, obezite ilaçları, kolestiramin-kolestipol gibi safra asit bağlayıcılar
8. Vitamin D'nin metabolizmasında varyasyonlar: Bazı Asyalılarda artmış 24-hidroksilaz aktivitesine rastlanmıştır.

Yaz, ilkbahar ve sonbahar aylarında saat 10:00-15:00 arasında 5-15 dakika güneş ışını maruziyeti genellikle yeterli miktarda vitamin D üretimi için yeterlidir(49, 50). Cilt kanseri riski nedeni ile gün ortasında aşırı güneş ışını maruziyetinden kaçınılmalıdır. Vitamin D, balık yağı, karaciğer ve yumurta sarısında doğal olarak bulunur. Takviye edilmezse süte yetersiz miktarda vitamin D vardır. Bu yüzden anne sütü ile beslenen bebeklere destek vitamin D önerilmektedir(1). Önerilen besin tüketimi 1-70 yaşta 15 mg/gün iken 70 yaş üstünde 20 mg/gün'dür(1 mg=40 İÜ)(1). Optimal plazma vitamin D düzeyi ile ilgili kesin bir konsensus yoktur(1).

Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative klavuzuna göre plazma 25-OH D₃ düzeyi;

- < 5 ng/ml = Şiddetli düzeyde vitamin D eksikliği
- 5-15 ng/ml = Hafif düzeyde vitamin D eksikliği
- 15-29 ng/ml = Vitamin D yetersizliği
- > 30 ng/ml = Normal vitamin D düzeyi (önerilen 40-60 ng/ml) olarak değerlendirilir(51).

2.1.5. Vitamin D Toksisitesi

Vitamin D, diğer yağda çözünen vitaminler gibi depo edilir ve çok yavaş metabolize edilir(1). Vitamin D, tüm vitaminlerin en toksik olanıdır. Yüksek dozlar (haftada veya ayda 100.000 İÜ) iştah kaybı, bulantı, susuzluk ve sersemliğe neden olur. Kalsiyum Emilimi ve kemik rezorpsiyonunun artması sonucu hiperkalsemi gelişir ve bu da arterler ve böbrek başta olmak üzere bir çok dokuda kalsiyum birikimine neden olur(1). Toksikite yalnızca vitamin D desteği alanlarda görülür, ciltte fazla üretilen vitamin D inaktif forma çevrilir(1).

2.2. Vitamin D ve Göz Sağlığı

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada vitamin D'nin göz sağlığı ve görme fonksiyonları üzerine etkileri araştırılmıştır. Gittikçe artan sayıda vitamin D'nin lokal üretimi ve o dokuya spesifik etkilerini araştıran çalışmalar yapılmaktadır(52). Göz dokularında ilk olarak tüm retinada bulunan calbindin (vitamin D bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein) sayesinde vitamin D hedef hücreleri tanımlanmıştır(53). Daha sonra immunohistokimyasal boyama ile insan kornea epitelinde ve endotelinde, lenste, siliyer cisimde, retina pigment epitelinde, gangliyon hücre tabakasında ve retinal fotoreseptörlerde VDR saptandı(54).

Vitamin D hidroksilaz enzimlerinin kornea epitel ve endotelinde, skleral fibroblastlarda, pigmente olmayan siliyer cisim epitelinde ve retina pigment epitel hücrelerinde saptanmıştır(2, 55). Alselam ve arkadaşları oküler hücrelerin inaktif vitamin D'nin aktif forma dönüştürebildiklerini göstermiştir(55). Ayrıca şaşırtıcı bir şekilde korneal limbal epitel hücreleri tıpkı cilt gibi UV-B yardımı ile 25(OH)D₃ sentezleyebileceği ve bunun oküler dokular için lokal vitamin D kaynağı olduğu

gösterildi(56). Diğer vitamin D kaynakları aköz sıvı, vitreus jeli ve göz yaşıdır. Düşük plazma D vitamin düzeyi nedeni ile kornea, aköz sıvı ve vitreustaki vitamin D ve onun metabolitlerinin miktarını etkilemekte ve vitamin D₃ desteği sonrası göz yaşı ve aköz sıvıda vitamin D'nin arttığı izlenmiştir (2, 56).

Vitamin D, enflamasyon, anjiyogenez ve fibrozis gibi temel mekanizmaları da etkileyebilmektedir. Vitamin D'nin güçlü anti-inflamatuar ve anti-fibrotik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir(5, 6). Lee ve arkadaşları farelere 6 hafta vitamin D uygulamış ve retinal inflamasyonda ve amiloid beta birikiminde anlamlı azalma olduğunu izlemiştir(57). Başka bir çalışmada vitamin D alımının sistemik enflamasyon belirteci olan C-reaktif proteini azalttığı gösterilmiştir(58). Ayrıca Albert ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, vitamin D'nin retina neovaskülarizasyonunun güçlü bir inhibitörü olduğu bulunmuş ve neovaskülarizasyon görülen çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde fayda sağlayabileceğini ileri sürmüştür(59).

Vitamin D, p21 ve p53 ekspresyonunu arttırarak retinoblastom büyümesini ve endotel hücre apoptosizini engellemektedir. Bunu artmış p53 ekspresyonunun, hem tümöral hem de endotel hücrelerinde trombospodin 1 gibi endojen anjiogenez inhibitörlerinin ekspresyonunu arttırarak sağlar(60, 61).

2.2.1. Vitamin D ve İlişkili Göz Hastalıkları

Vitamin D reseptör ve düzenleyici enzimlerin bir çok göz dokusunda olması, vitamin D'nin göz sağlığını sürdürmede önemli bir rol alabileceği ile ilgili kanıtları arttırmaktadır(9). Bu nedenle vitamin D'nin bir çok göz hastalığı patofizyolojisindeki olası etkisi ve tedavisindeki yeri ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır.

Miyopi gelişiminde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda açık alanda zaman geçirmenin miyopi gelişimi açısından koruyucu olduğu gösterilmiştir(62, 63). Bu çalışmalar sayesinde miyopide vitamin D'nin rolü araştırılmaya başlanmıştır. Vitamin D reseptör geninin, miyopi ile ilişkili lokusa (MYP-3) çok yakın olduğu ve kalsiyum hemostazındaki düzensizliğin siliyer kasta disfonksiyona yol açarak emetropizasyonda probleme yol açtığı gösterilmiştir(64, 65).

Oküler yüzey inflamasyonlarını özenle yönetmek korneal opasifikasyonu önlemek için olmazsa olmazdır. Vitamin D'nin anti-inflamatuar ve anti-anjiyogenez

özelliği bu konuda çalışmalar yapılmasını sağlamıştır. Yapılan bir fare modeli hasarlanmasında, topikal 1,25(OH)₂D₃ tedavisinin langerhans hücre migrasyonu ve matürasyonunu engellediği, santral korneada neovaskülarizasyonu geciktirdiği gözlenmiştir(66). Kuru göz sendromu olan erkek hastalarda yapılan bir çalışmada serum 25(OH)D₃ düzeyi ile hastalığın klinik şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır(67). Fakat yüksek plazma vitamin D düzeyinin subjektif kuru göz semptomlarını anlamlı şekilde düşürdüğü izlenmiştir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda glokom ve vitamin D seviyesi arasındaki ilişki hakkında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Kutuzova ve arkadaşları yapmış oldukları bir hayvan çalışmasında vitamin D tedavisinin göz içi basıncı ile ilişkili genlerin düzenlenmesinde etkili olduğunu ve topikal 1,25(OH)₂D₃ tedavisinin göz içi basıncında anlamlı düşüşe neden olduğunu göstermiştir(68). Fakat bir vaka kontrol ve randomize kontrollü çalışmada plazma vitamin D seviyesi ve Vitamin D desteğinin göz içi basıncı üzerine olan etkileri araştırılmış ve en düşük 25(OH)D₃ grubu ile en yüksek 25(OH)D₃ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(69).

Behçet hastalarında ve HLA-B27 antijeni pozitif bireylerde vitamin D metabolizması ile üveit gelişiminin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(70). Ayrıca vitamin D'nin deneysel otoimmün üveit çalışmalarında IL-17 üretimini azaltarak üveit oluşumunu engellediği ve üveiti kısmen iyileştirdiği bulunmuştur(71). Bu çalışmalarda vitamin D tedavisinin, üveitin önlenmesi ile birlikte aktif enflamasyonun baskılanmasında etkili olabileceği gösterilmiştir.

Vitamin D'nin anti-anjiyogenik, anti-inflamatuar ve anti-oksidan özelliklerinden dolayı diyabetik retinopati ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda vitamin D düzeyi ile diyabetik retinopati şiddeti arasında ters orantı olduğu gözlenmiştir(72, 73). Hayvan çalışmalarında vitamin D'nin retinopatiye karşı koruyucu olduğu ve vitamin D ile tedavi edilen hayvanların retinasında VEGF ve TGF-β1 ekspresyonunun daha az olduğu bulunmuştur(74).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda serum vitamin D seviyesinin yaşa bağlı makula dejenerasyonu prevalansı ve riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(75). Optik koherens tomografi (OKT) çalışmaları ile vitamin D eksikliğinin özellikle makula kalınlığında azalma ve subretinal fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(76, 77).

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda vitamin D'nin erken ve geç yaşa bağlı makula dejenerasyonunda koruyucu olduğu gösterilmiştir(78, 79).

Spontan regresyon gösteren retinablastomların sıklıkla kalsifikasyon göstermesi nedeni ile vitamin D'nin retinablastom tedavisinde etkin olabileceği ileri sürülmüştür(80). İnsan retinablastom dokusunda tümoral dokuda VDR'nin olduğu gösterilmiştir(81). 1,25(OH)₂D₃ tedavisinin G0/G1 hücre döngüsü arresti ve programlı tümöral hücre ölümü indüksiyonu ile Y79 hücre büyümesini in vitro inhibe ettiği gösterilmiştir(82). Tedavi kanser hücrelerinin apoptozisini arttırmış ve anjiogenezi inhibe etmiştir.

2.3. Kontrast Duyarlılık

Kontrast, bir nesnenin arka plan ile arasında olan aydınlık veya karanlık miktarının ölçüsüdür. Beyaz gömlek üzerine siyah kravat yüksek kontrasta bir örnek iken gri gömlek üzerine gri kravat düşük kontrasta bir örnektir(83). Görsel uyaranlar şiddetini değiştiriyorsa bu uyaranların en yüksek ve en düşük değerleri belirlenebilir. Bu şiddetler arası orana da kontrast denilmektedir. Kontrast;

- **Kontrast = (Objekt Parlaklığı- Arka Plan Parlaklığı) / (Objekt Parlaklığı + Arka Plan Parlaklığı)** veya
- **Kontrast = (En Yüksek Parlaklık- En Düşük Parlaklık) / (EnYüksek Parlaklık + En Düşük Parlaklık)** şeklinde formülize edilebilir(13).

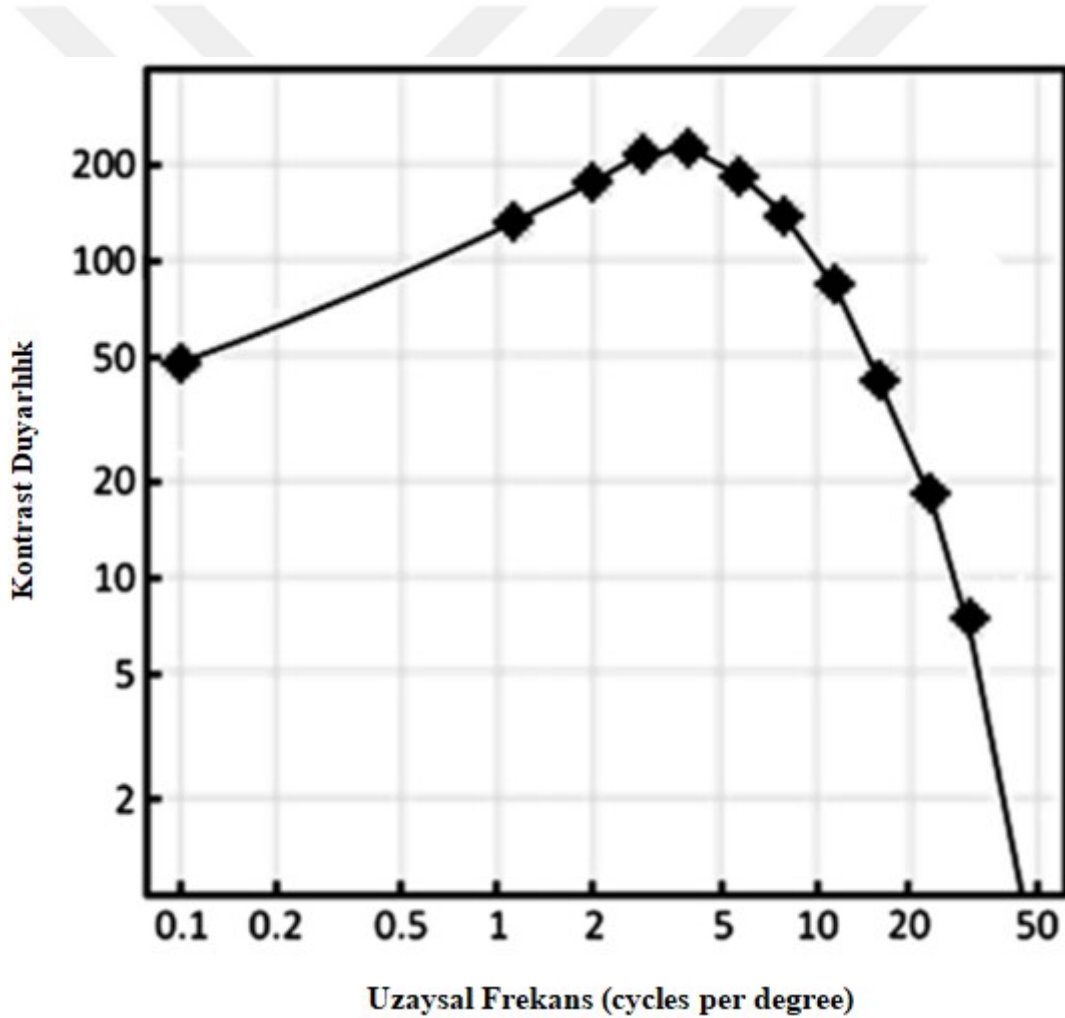
Kontrast eşiği ise bir nesne ile arka plan arasında algılanabilen en düşük aydınlık veya karanlık farkıdır. Kontrast eşiğin matematiksel olarak tersi ise KD olarak tanımlanır(84).

- **Kontrast Duyarlılık = 1 / Kontrast Eşiği**

Bir nesnenin boyutu onu algılayabilmek için ne kadar kontrastın gerektiğini etkiler. Nesnenin boyutu spesifik görme açısına uyan çizgiler olarak betimlenebilir(83). Belirli bir görme açısına uyan komşu karanlık ve aydınlık çizgilerin (cycles) sayısı uzaysal frekans olarak adlandırılır ve birimi cycles per degree (cpd)'dir. Yüksek uzaysal

frekansta yoğun şekilde paketlenmiş çizgiler mevcutken düşük uzaysal frekansta seyrek paketlenmiş çizgiler mevcuttur(83).

Kontrast duyarlılık fonksiyonu, KD ile uzaysal frekans arasındaki ilişkiyi ifade eder (Şekil 2.3) (85). İnsanlarda KD düşük uzaysal frekanslardan 6 cpd'ye kadar artar ve sonrasında uzaysal frekans arttıkça azalır(13, 85). Kontrast duyarlılığın düşük uzaysal frekanslardan 6 cpd'ye kadar artması, retina-beyin sisteminin kontrast duyarlılığı 2-6 cpd'de en yüksek olmaya programlanmış olmasından kaynaklanırken, 6 cpd'nin üzerindeki uzaysal frekanslarda KD'nin azalması kırınım ve aberasyonlara bağlı ince ayrıntıların algılanmasının zorlaşmasından kaynaklanmaktadır(13). Reseptör alanlarındaki on-off sistemleri ve lateral inhibisyon farklı uzaysal frekans kanallarındaki değişimlerinin iyi bilinen fizyolojik mekanizmalarındandır(13).



Şekil 2.3. Kontrast duyarlılık fonksiyonu eğrisi

Kontrast duyarlılık, aydınlanma farkını, nesnenin boyutu ve sınırları gibi detayları algılamayı sağlar(86). Kontrast duyarlılık son yıllarda görme fonksiyonlarını değerlendirmede sık kullanılan metodlardan biridir(12). Görme keskinliği testinde standart siyah harfler (yüksek kontrast) kullanılırken, KD testinde harfler altı veya daha fazla grinin tonu (farklı kontrast düzeyleri) şeklinde olur (13). Kontrast duyarlılığı düşük olan hastalar görme keskinliği 20/20 olsa dahi az görmeden şikayetçi olabilirler. Bu nedenle görme keskinliği testleri günlük yaşamda gece araç kullanımı, loş ışıktaki okuma gibi bazı aktiviteleri değerlendirmede yetersiz kalmakta ve görme fonksiyonu hakkında yeterli bilgi sağlayamamaktadır(14). Kontrast duyarlılık, hareket algılama, görme alanı, patern tanımlama, karanlık uyumu ve görme keskinliği gibi görme fonksiyonunu bir çok açıdan değerlendirmede önemli rol oynar. Bu yüzden insanların günlük aktivitelerini yakından etkiler(87, 88).

Görme keskinliği, 150 yıldan fazladır kırma kusuru düzeltmesinde hızlıca uygulanan, ucuz ve 0,15 gibi tek bir sonuç ile ifade edilen bir testtir(13). Oysa KD testi başlangıçta laboratuvar şartlarında görme fizyolojisini değerlendirmek için kullanılmıştır(13). Görme keskinliğine göre daha uzun sürer ve tek bir sonuçtan ziyade grafiksel olarak tanımlanır. Kontrast duyarlılık, görme keskinliğinden farklı olarak görme fonksiyonunun bir çok seviyesi hakkında bilgi sağlayarak katarakt, korneal ödem, nöro-oftalmik hastalıklar ve bazı retinal hastalıklardaki görme kaybı hakkında daha doğru ve detaylı bilgi edinmemizi sağlar(13). Kontrast duyarlılık testi daha duyarlı olmasına rağmen özgünlüğünün düşük olması bir tarama testi gibi kullanılmasını kısıtlamaktadır(89).

Kontrast duyarlılığın, yaş, görme keskinliği, miyopi, ortam aydınlatması, kontakt lens kullanımı, kamaşma gibi fizyolojik faktörler, katarakt, ambliyopi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, oküler hipertansiyon, glokom, kuru göz gibi oftalmolojik hastalıklarda ve multiple skleroz, Parkinson hastalığı, şizofreni gibi nörolojik hastalıklarda azaldığı gözlenmiştir(90-95). Bazı hastalıklarda kontrast duyarlılık kaybı optik, farmakolojik ve cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir. Tedavi edilemeyen hastalıklarda ise hastaların neden az gözdüğünü bilmesi hastaları memnun edebilmektedir(96).

Yapılan çalışmalarda görme bozukluğunun günlük yaşam üzerine olan etkilerini tahmin etmede tüm KD ölçümlerinin tepe KD frekansı ölçümüne göre daha kapsamlı sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir(97). Kontrast duyarlılık azalması hastalıklara özgü

değildir. Birçok hastalık KD fonksiyonu üzerinde benzer etkiler neden olabilir. Fakat KD testi oküler hastalıkların tanımlanmasında, tedavinin planlanmasında ve etkinliğinin değerlendirilmesinde önem arz etmektedir(83).

2.3.1. Kontrast Duyarlılık Ölçüm Yöntemleri ve Klinik Kullanımları

Kontrast duyarlılık testleri, snellen görme keskinliği eşeli gibi değişik boyutta harfler veya sinüzoidal dalga deseni şeklinde olabilir(13). Harfin boyutu veya per cycle degree'deki dalga deseni sayısı değerlendirilen uzaysal frekansı belirler(83). Harf kontrast eşelleri yapan ve gözlemci için tanıdık, kolay uygulanabilir ve taşınabilir iken harflerin farklı kontrast eşiklerinin olması ve hastaların farklı dil kabiliyetinden etkilenmesi testin kısıtlılığıdır(83, 98). Hem harf eşelleri hemde sinüzoidal dalga desenli eşeller standart aydınlanma koşullarında yapılır. Oda aydınlatmasını kontrol etmek zordur. Ayrıca eşeller düzensiz aydınlanma, yansımalar, solma, öğrenme ve zayıf test yöntemlerinden etkilenmektedir(83, 99).

Kontrast duyarlılık testlerinde üç farklı yöntem kullanılmaktadır;

- a) **Limit sistemi;** Snellen'de kullanılır, seçilen en düşük kontrast düzeyi kaydedilir.
- b) **Tercihli bakış;** uzun sürer, hedef siyah veya beyaz arka plan ile karşılaştırılır.
- c) **Merdiven metot;** limit sistemindeki gibi önce seçilebilecek en yüksek frekans kabaca belirlenir, sonra bu değerin altındaki ve üstündeki değerler tek tek değerlendirilerek eşik değeri saptanır.

Çok sayıda KD ölçüm eşeli mevcuttur. Bunların başlıcaları;

1. Arden kartı: İlk yaygın kullanılan kontrast duyarlılık testlerinden biridir(100). Yedi kartta yedi farklı uzaysal frekansın ölçüldüğü sinüzoidal dalga deseninden oluşan bir testtir. Her kartta kontrast yukarıdan aşağı doğru azalmaktadır.

2. Cambridge dalga deseni: 4 cpd uzaysal frekansta kare sinüzoidal dalga deseni kullanılır ve 11 farklı seviye kontrastı değerlendirir(101). Hastalara birinde dalga deseni diğerinde siyah şeklin olduğu iki kart gösterilerek hangisinde dalga deseni olduğunu söylemesi istenir. Test 4 defa tekrarlanır ve ortalama değeri alınır. Test altı metreden yapılmaktadır, bu da muayene odaları için her zaman mümkün olmamaktadır. Her seferinde hasta iki karttan birini seçtiği için doğru tahmin etme ihtimali artmaktadır(83).

3. Vector vision's CSV-1000 testi: Sinüzoidal dalga desenli, iç retrolüminasyonu olan uzak bir eşeldir. Retrolüminasyon diğer eşelerde olan dengesiz ışık dağılımını engeller(102). Dört farklı uzaysal frekansta 9 kontrast düzeyi test edilir. Kontrast düzeyi % 0,5 ile % 67 arasında değişmekte ve her seviyede yaklaşık 0.16 log ünite azalmaktadır. Hastalara iki şekil gösterilmekte ve dalga deseni olanı söylemesi istenmektedir. Aydınlatma sistemi avantajlı olsa da iki karttan birini seçtiği için doğru tahmin etme ihtimali artmaktadır(83).

4. Regan kartı: Görme keskinliğini üç farklı (% 96, 25, 11) kontrast düzeyinde değerlendirir. Her satırda harfler gittikçe küçülerek farklı uzaysal frekansların değerlendirmesine olanak sağlar(83). Harfler arasındaki boşluklar eşit değildir. Büyük harflerin olduğu satırlarda (düşük uzaysal frekans) kontrast düzey kolayca görülecek düzeydedir bu yüzden kontrast eşiğini test edemez. Yüksek uzaysal frekanslarda kontrast düzeyleri kontrast eşiği test edebilir(103).

5. Pelli-Robson kartları: Sloan harfleri kullanılır, harfler üçerli 16 grup şeklinde düzenlenmiştir(104). Her üçlüde kontrast düzeyi 0,15 log ünite azalır. Hasta bu üçlü harflerden en az ikisini bilmelidir. Harflerin hepsi aynı boyutta olup bir metreden bakıldığında 1,0 cpd uzaysal frekansa denk gelir. Kontrast düzeyleri % 0,56 ile % 100 gibi geniş bir aralığa sahiptir. Hızlı, güvenilir ve kolay anlaşılır bir testtir. Tekrarlayan testlerde öğrenme etkisi oluşabilse de Sloan harf opsiyonları doğru tahmin ihtimalini azaltmaktadır(102). Fakat bütün eşelerde olduğu gibi, düzensiz aydınlanma, harflerin soluklaşması, yansımalar ve harfleri tanıma gereksinimi gibi teknik problemler oluşabilmektedir.

6. Mars testi: Pelli-Robson eşeli gibi Sloan harfleri ile dizayn edilmiştir. Komşu harfler arasında kontrast düzeyi 0,04 log ünite düzeyinde azalmaktadır. Test edilen kontrast düzeyi % 1,2 ile % 91 arasında değişmektedir. Pelli-Robson'dan daha küçüktür ve 0,5 metre mesafeden yakın görme için uygulanır. Hasta arka arkaya iki harfte yanlış yapınca test sonlandırılır(105).

7. Vistech vizyon kontrast testi: Bilgisayar tabanlı altı farklı uzaysal frekanstan oluşan (1, 2, 4, 8, 16, 24) ve 9 farklı kontrast düzeyini ölçen yuvarlak sinüzoidal dalga deseninden oluşan bir testtir(106). Desenlerin dikey, 15 derece sağa eğik ve 15 derece sola eğik olacak şekilde 3 duruş biçiminden hangisini gösterdiği sorgulanır. Her frekansta en son doğru olarak görülen kontrast düzeyi o frekanstaki KD'yi belirler.

Frekanslardaki kontrast düzeyleri arasındaki düşüşler farklı olmakla birlikte ortalama 0,23 log ünite veya %70'dir. Testin güvenilirliği, kontrast düzeyleri arasındaki farkın diğer testlere göre daha yüksek olmasından dolayı düşüktür(83).

8. Functional acuity contrast test (FACT): Vistech testinin modifiye halidir ve test duyarlılığı arttırılmıştır. Kontrast düzeyleri arasındaki düşüş daha düşüktür (0,15 log ünite veya % 41) ve tüm yuvarlak kontrast dalga desenlerinin sınırları düzdür(83).

Stereo Optical Fonksiyonel Görme Analiz Cihazı (Şekil 2.4)

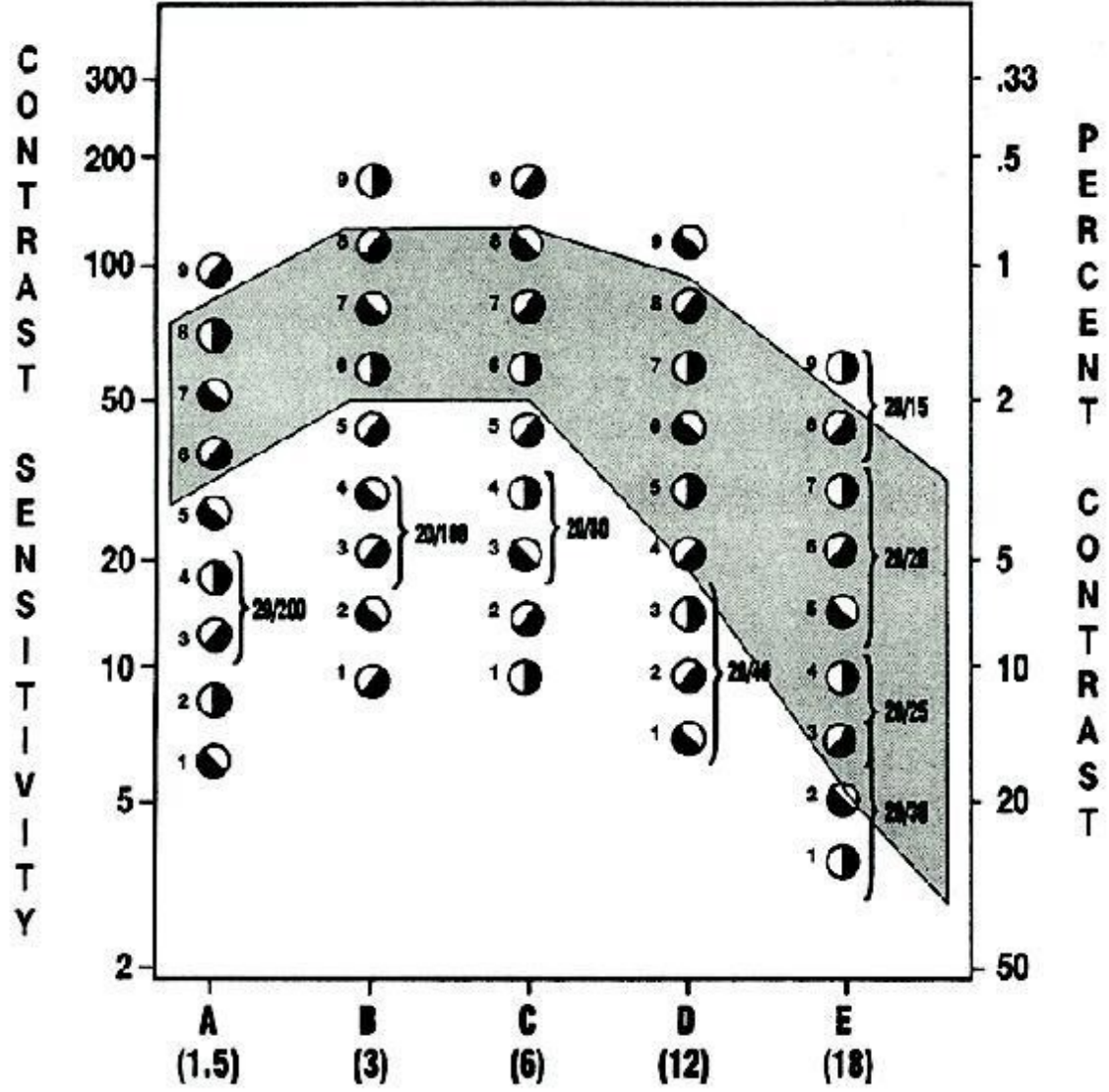
Kliniğimizde bulunan ve bu çalışmada kullanılan Stereo Optical Fonksiyonel Görme Analiz Cihazı ile her iki gözün ayrı ayrı veya birlikte; uzak ve yakın görme keskinliği, KD, stereopsis, renkli görme ve potansiyel görme keskinliği değerlendirilebilmektedir. Cihazda kontrast ölçümünde FACT paneli mevcuttur .



Şekil 2.4. Stereo Optical Fonksiyonel Görme Analiz Cihazı

FACT paneli sinüsoidal dalga deseni olarak adlandırılan açık ve koyu renkli bantlardan oluşmuştur. Panelde soldan sağa 5 uzaysal frekansta (1,5), 3, 6, 12 ve 18 cpd'de sinüsoidal dalga deseni örnekleri yer alır (toplam 5 slayt, her slaytta 9 dalga deseni). Her slaytta soldan sağa gittikçe KD düzeyi logaritmik olarak azalır, bunun KD

fonksiyon grafiği Şekil 2.5'teki gibidir. Kontrast duyarlılık hedef örnekleri dik, sağa veya sola doğru 15 derece eğik olarak oluşturulmuştur (Şekil 2.6). Kontrastın değerlendirilmesinde, mezopik glaresiz, mezopik glareli, fotopik glaresiz ve fotopik glareli olmak üzere 4 farklı test ortamı mevcuttur.



Şekil 2.5. FACT



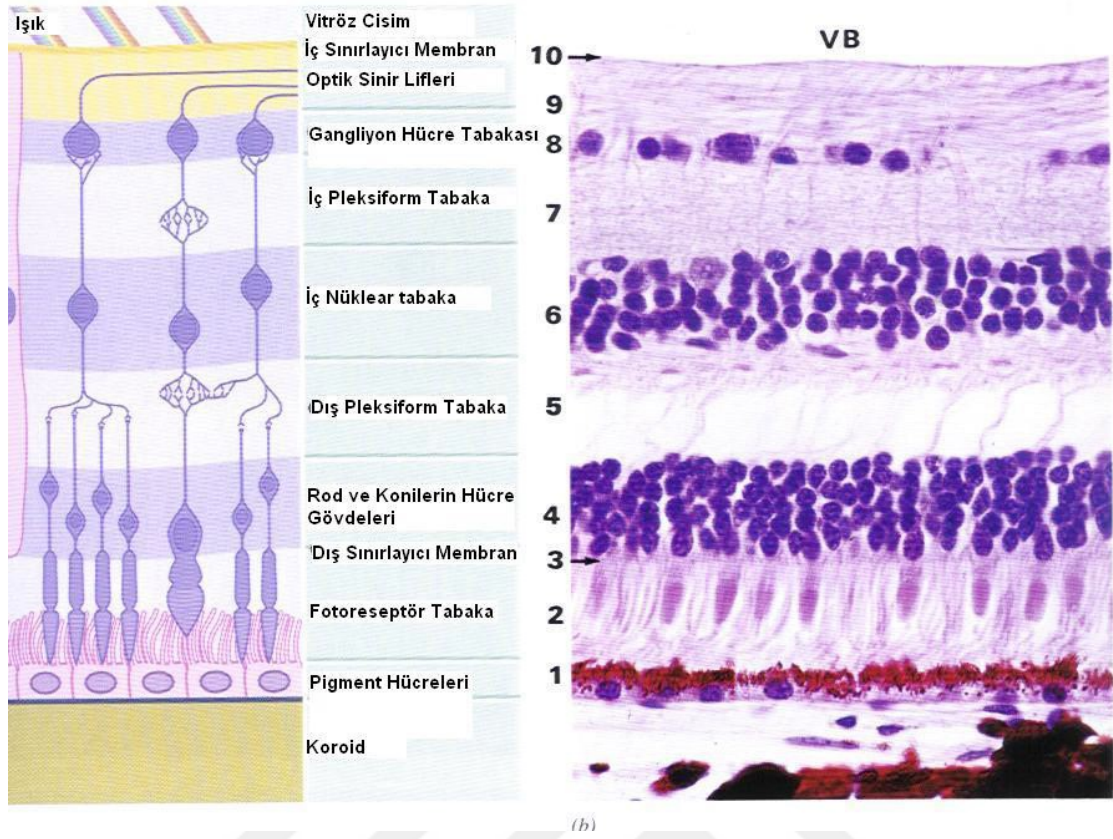
Şekil 2.6. Kontrat duyarlılık hedef örnekleri

2.4. Retina ve Optik Koherans Tomografi

2.4.1. Retina

Retina optik çanağın iç ve dış tabakalarından farklılaşan, nöral ektoderm kaynaklı bir yapıdır. Optik çanağın dış tabakası retina pigment epitelini (RPE), iç tabakası ise nörosensöryal retina tabakasını oluşturur. Retina gözün en iç tabakasında yer almakta, fotoreseptör özelliği ile optik enerjiyi algılayıp beyine optik sinir aracılığı ile iletmektedir(107). Retina, optik sinirden ora serrataya kadar uzanım gösterir ve içte vitreus korteksi ile dışta RPE ile komşudur(107).

Nörosensöryal retina üç nükleer hücre tabakası olmak üzere toplam dokuz tabakaya ayrılmaktadır (Şekil 2.7). Dış nükleer tabakada fotoreseptörlerin hücre nükleusları, iç nükleer tabakada amakrin, horizontal, bipolar, müller hücrelerinin nükleusları ve gangliyon hücre tabakasında ise gangliyon hücrelerinin nükleusları yer almaktadır.



Şekil 2.7. Retinanın histolojik görünümü

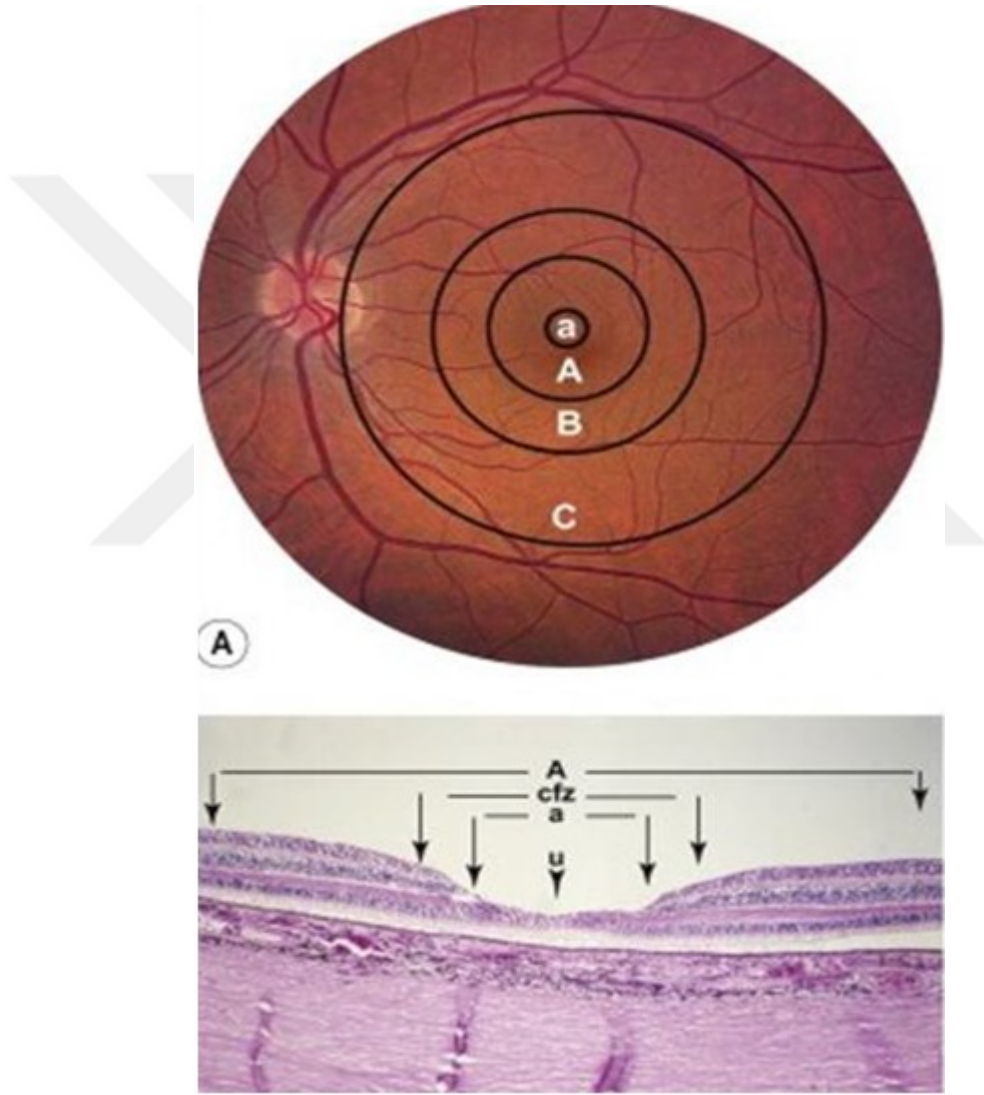
Makula

Maküla lutea veya sarı nokta olarak tanımlanan, yaklaşık 6 mm çapında, iki veya daha fazla gangliyon hücre tabakasından oluşan ve temporal damar arkadları arasında yerleşmiş alandır. Oksijenlenmiş karotenoidler, özellikle lutein ve zeaksantin merkezi maküla içinde birikir ve makulada sarı rengi oluşturur. Makülanın 1,5 mm'lik merkezi kısmında fovea bulunur. Optik sinir başından 4,0 mm temporalde ve 0,8 mm aşağıda yerleşmiştir. Fovea, santral ve renkli görmeden sorumlu, retinada kon yoğunluğunun en fazla olduğu alandır (yaklaşık 160.000/mm²). Fotoreseptör olarak sadece kon hücreleri bulunur ve ortalama retina kalınlığı yaklaşık 0,25 mm'dir(13).

Foveola, fovea merkezinde 0,33 mm çapında, 0,15 mm kalınlığında, avasküler, kon hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu (199.000/mm²) küçük bir çukurdur. Foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. İç nükleer tabaka düzeyindeki bu damarlar 0,2- 0,6 mm genişliğinde foveolar avasküler zonü oluştururlar. Bu bölge koryokapiller tabakadan diffüzyon yardımı ile beslenir(108). Umbo, foveolanın tam

merkezinde 0,15-0,2 mm çapında retinanın en keskin görmeyi sağlayan bölümdür (Şekil 2.8).

Parafovea, foveayı çevreleyen halkasal yaklaşık 0,5 mm genişliğinde bölgedir. Gangliyon hücre tabakası, iç hücresel tabaka ve Henle tabakasının en kalın olduğu alandır. Bu mesafede 4-6 tabaka gangliyon hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreleri içerir. Perifovea ise parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde halkasal alandır. Çok sayıda gangliyon hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir(109).



Şekil 2.8. Makula

A-C : Makulanın topografik anatomisi ve histopatolojisi. A: Fovea: foveola (a), foveal avasküler zon (cfz), umbo (u). B: Parafovea. C: Perifovea.

Retina Sinir Lifi Tabakası

Retinanın en iç tabakasını oluşturan retina sinir lifi tabakası (RSLT), yaklaşık 1-1,2 milyon retina ganglion hücre aksonu, astrositler, retinal damarlar ve Müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulur. Retinanın üst ve alt yarısındaki lifler horizontal orta hattı geçmezler ve birbirlerinden yatay bir hatla ayrılırlar. Makuladan gelen lifler horizontal yerleşim gösterirler ve optik sinire temporal taraftan giren papillomaküler demeti oluştururlar. Disk temporalinde papillomaküler demet periferinde kalan lifler ise demet üzerinden ark yaparak diske ulaştıkları için arkuat lifler olarak bilinirler. Diskin nazalinden gelen lifler ise yelpaze şeklinde direkt olarak optik diske ulaşırlar. Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı “çift hörgüç” paterni gösterir. İki hörgücü kalın alt ve üst kadranslar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranslar oluşturmaktadır. RSLT kalınlığının, optik diskten uzaklaştıkça inceldiği, üst ve alt bölgelerde en kalın, temporal ve nazal bölgelerde ise ince olduğu gösterilmiştir(110).

2.4.2. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi, retina, koroid, optik sinir ve ön segment yapılarını değerlendirmede kullanılan, non-invaziv, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve güvenli bir görüntüleme yöntemidir(111). OKT, yüksek çözünürlükte görüntüler sağlamak ve optik biyopsi olarak da adlandırılmaktadır. Aksiyel çözünürlüğü, 2-3 μm kadar sağlayarak dokuyu hücresel düzeye kadar değerlendirme imkanı sunar(111). OKT, yakın-infrared ışığın düşük koherens interferometrisini kullanarak histolojik kesitlere benzeyen görüntüler sağlamaktadır(112). Bu sayede OKT, retinal hastalıkların tanısında, tedavisinde ve takibinde en kullanışlı görüntüleme sistemi olmuştur(112).

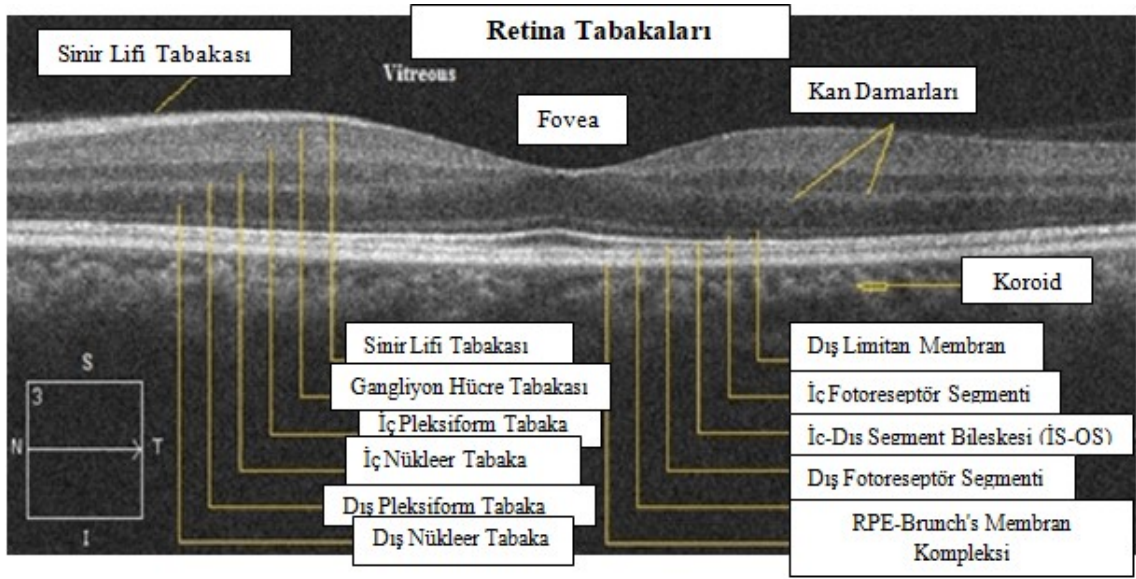
OKT, ilk Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında bildirilmiştir(113). Huang, optik koherens domain interferometri olarak isimlendirdiği bu tekniğin, retina ve diğer dokularda mikron düzeylerinde çözünürlükte, non-invaziv bir görüntüleme tekniği olduğunu bildirmiştir(113). 2002 yılında klinik kullanıma giren Time Domain-OKT ile saniyede 400 kesit ve 10 mikronluk çözünürlük sağlanmıştır(114). 2004'ten bu yana daha yüksek çözünürlüklü, daha hızlı ve makulanın üç boyutlu yapılanmasını da gösteren Spektral Domain-OKT (SD-OKT) klinik pratiğimize girmiştir(114). 2010 yılında ise Swept source OKT kullanılmaya başlanmıştır(115).

OKT, dokudan yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanır. Retinanın değişik tabakalarından yansıyan ışığın, ultrasonik B tarama ve radar görüntüleme gibi iki boyutlu gerçek olmayan renkli görüntüler oluşturma esasına dayanır. Tek fark OKT, düşük koherens interferometri tekniği kullandığı için akustik ya da radyo dalga yansıması değil optik çözüm yapar. Ayrıca ultrason ile görüntülenmeden farklı olarak, ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir(116). Optik yansıtıcılığa dayalı bir yöntem olduğu için vitreus hemorajisi, katarakt ve korneal ödem gibi ortam opasiteleri göze gönderilen ve geri yansıyan ışığın azalmasına sebep olarak görüntü kalitesini azaltmaktadır(113).

Klinik kullanımdaki OKT cihazlarında kızıl ötesine yakın yüksek ayınlatmalı 840 nm diod lazer kullanılmaktadır(117). Göze gönderilen ışık farklı optik davranışlara ve farklı kırma indislerine sahip bütün yüzeylerden yansıtılır. Kullanılan ışık monokromatik olduğundan, görüntü gri skala üzerinde siyah-beyaz olarak görülür. Daha sonra görüntü yalancı renklendirme kullanılarak, yansıtıcılığı yüksek olan tabakalar parlak renklerle (sarı, kırmızı), yansıtıcılığı düşük olan tabakalar ise koyu renklerle (mavi, siyah) gösterilirler(113).

Tek bir ışının yansıması olan A tarama belli bir doğrultuda yan yana getirilerek B-taramayı oluşturulur. OKT’de bütün kesitler ultrasonografide olduğu gibi A-tarama görüntülerinin transvers olarak birleştirilmesi ile oluşan B-tarama görüntülerden elde edilir. Son dönem OKT cihazlarında yaklaşık 3,5 sn içinde 500 A-tarama görüntü oluşturulabilmektedir. Veriler toplandıktan sonra artefaktlar temizlenir ve görüntü pürüzsüz hale getirilir. C-tarama ise birçok B-taramaların sıralanarak bir araya getirilmesi ile oluşturulan küp şeklinde üç boyutlu görüntülerdir. C-tarama spektral domain teknolojisi ile mümkündür(113).

OKT, retina kalınlık haritası çıkarabilir. OKT yazılımı iç ve dış retina sınırlarını otomatik olarak belirleyip renkli topografik harita oluşturur(118). Retina kalınlık haritalarından makula kalınlığı elde edilebilir . Retina hacminin zamanla değişimi değerlendirilip tedavinin etkinliği değerlendirilebilir(118). SD- OKT, yüksek tarama hızı, daha iyi kalınlık ve hacim ölçümü sayesinde tüm retinayı değerlendirebilir. SD-OKT ile gerek üç boyutlu, gerekse standart görüntülerde tabakaların segmentasyonu yapılabilmektedir (Şekil 2.9)(116, 119). Ayrıca daha iyi kayıt imkanı sağlayarak tekrarlayan ölçümlerde aynı bölgenin değerlendirilmesini mümkün kılar(118).



Şekil 2.9.Optik koherens tomografi, retina tabakaları

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Aralık 2017 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında yapılan bu prospektif çalışmada vitamin D eksikliği olan hastaların KD, makula kalınlığı ve retina sinir lifi kalınlığı ölçülerek kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Yapılan power analizde $\alpha=0,05$, $1-\beta(\text{güç})=0,80$ alındığında vitamin D eksikliği olan ve olmayan hastalarda uzaysal frekans 6 cpd değerindeki ortalama farkın 0,16 log unit olması için herbir gruptan (vitamin D eksikliği ve kontrol grubu) en az otuz üçer gönüllü alınmasının gerektiği hesaplandı. Vitamin D eksikliği olan grupta (Grup 1) 42 hasta, kontrol grubunda (Grup 2) ise 34 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki tüm olgular İç Hastalıkları kliniğinde rutin kontrollerinde vitamin D bakılan hastalardan seçildi. Vitamin D düzeyi <15 ng/ml olan hastalar Grup 1'i, ≥ 15 ng/ml olan hastalar ise Grup 2'yi oluşturdu. Hastaların Vitamin D düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam alındı ve çalışma boyunca Helsinki Deklerasyonuna uyuldu. Ayrıca Malatya Etik Kurul komitesinden onay alındı.

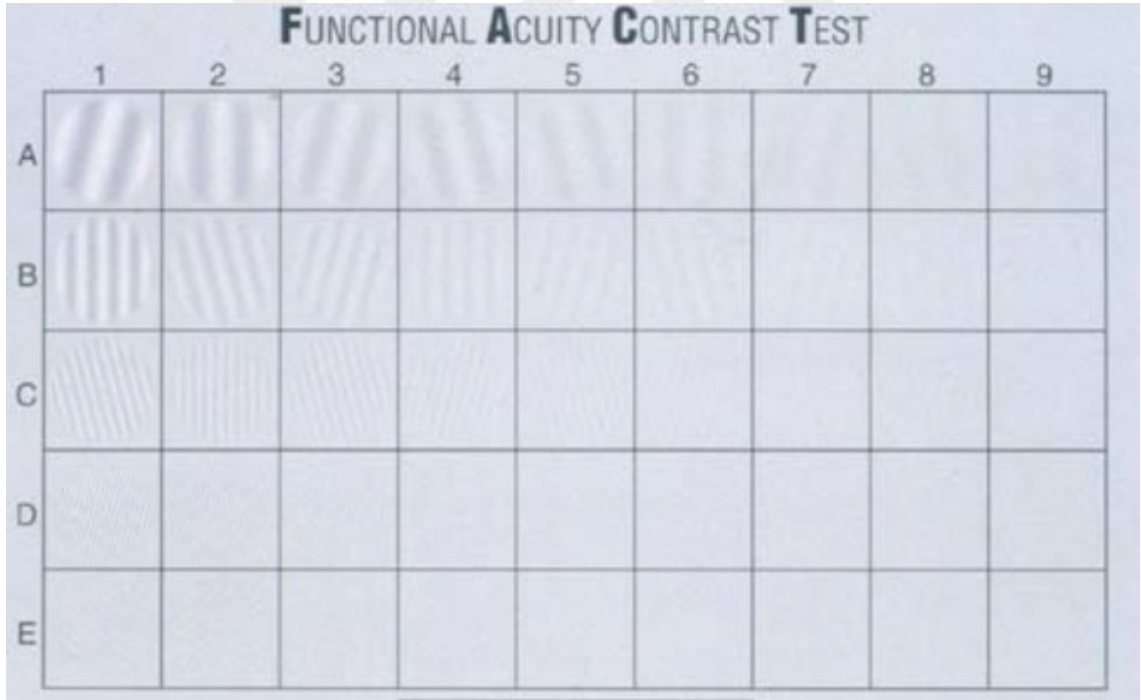
Çalışmaya alınan bütün olguların tam oftalmolojik muayenesi, KD testi aynı göz hekimi tarafından yapıldı. Görme keskinlikleri snellen eşeline göre sağ ve sol göz için ayrı ayrı kaydedildi. Biyomikroskop yardımı ile ön segment yapılarının değerlendirmesi, göz tansiyon ölçümü ve +90 D non-kontakt lens ile detaylı bir fundus muayenesi gerçekleştirildi. Bu muayenede görme düzeyi her iki gözde 20/20 olan, oküler ve sistemik bir hastalığı olmayan olgular çalışmaya alındı. Oftalmolojik muayeneden sonra çalışmaya alınan tüm olgulara fotopik koşullarda KD testi yapıldı. Olgulara test öncesi testin yapılışı ile ilgili bilgi verildi. Son olarak hastaların SD-OKT ile her iki gözün makula kalınlığı ve RSLT kalınlığı ölçüldü. Grup 1'de her iki göz için üçer gözde, Grup 2'de her iki göz için birer gözde RSLT kalınlığı ölçülemediği için değerlendirmeye alınmadı.

Hasta seçimi: Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18-50 yaş arasında olmak
2. Göz cerrahisi geçirmemiş olmak
3. Başka bir göz hastalığının olmaması
4. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinin bilateral tam olması
5. Herhangi bir sistemik hastalığının olmaması

Yaş ile birlikte lens ve retinaya bağlı KD'de azalma olabileceği için 50 yaş üstü olgular çalışmaya dahil edilmedi. Nörolojik hastalık, diyabet, hipertansiyon gibi görme üzerine olumsuz etkileri olabileceği bilinen sistemik hastalıklara sahip olgular da çalışmaya alınmadı. Herhangi bir okuler patolojisi bulunan, yüksek refraksiyon kusuru olan olgularda da kontrast duyarlılık etkilenebileceği için bu olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrast duyarlılık testi: Uzaysal KD'nin değerlendirilmesi FACT (Functional Acuity Contrast Test, Stereo Optical Co., Chicago, ABD) paneli ile yapıldı. Panelde 1,5 (A), 3 (B), 6 (C), 12 (D) ve 18 (E) cpd olmak üzere 5 uzaysal frekansta dalga deseni örnekleri yer alır. Soldan sağa kontrastları logaritmik olarak azalan 9 adet dalga deseni örneği vardır (Şekil 3.1). Ölçümler fotopik koşullarda, kamaşma olmadan ve her iki göz açıkken yapıldı. Ölçümler sırasında mikroçip kontrollü dinamik aydınlatma teknolojisi LED kullanılarak slayt üzerindeki ışık şiddeti ve yansıma sabit tutuldu. Slayt aydınlatması fotopik koşullarda 85cd/m² olacak şekilde ayarlandı.



Şekil 3.1. Kontrast duyarlılık ölçümü için kullanılan FACT paneli

Kontrast duyarlılık testi, tüm olgulara aynı hekim tarafından, aynı cihaz ve aynı oda şartlarında uygulandı. Refraksiyon kusuru olan olgularda varsa gözlükleri takılarak yoksa da tashihleri yapıldıktan sonra test yapıldı. Test öncesi tüm olgulara testin nasıl

yapıldığı anlatıldı. Her bir karede yuvarlak içinde çizgiler olduğu ve bu çizgilerin yönlerinin hafif sağa mı, hafif sola mı veya düz yukarı doğru mu olduğunu söylemesi istendi. Doğru cevap verilmesi durumunda bir sonraki dalga desenine geçildi. Yanlış cevap durumunda ise geriye dönülerek bir kez daha soruldu. Aynı işlem her sıra için tekrarlandı. İşaretleme bilgisayar eşliğinde FVA (Functional Vision Analysis Software, Stereo Optical Co., Chicago, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Beş uzaysal frekansdaki ölçümler tümü yapıldıktan sonra uzaysal frekanslara göre her dalga desenine karşılık gelen kontrast değerlerinin ortalama değerleri alınarak kayıtları tutuldu (Tablo 3.1).

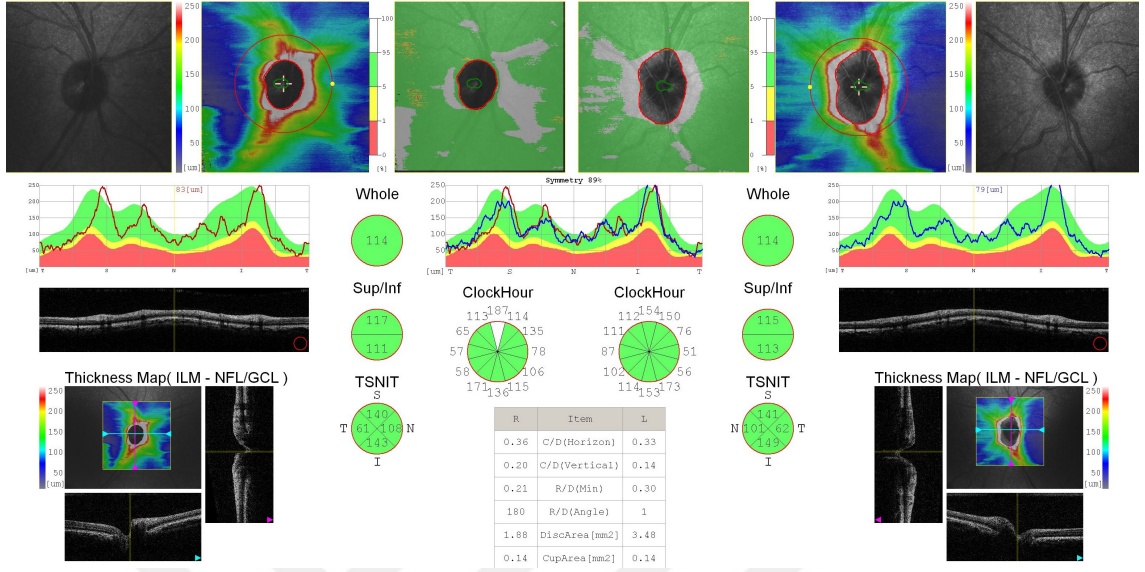
Tablo 3.1. Uzaysal frekanslara göre her sinüzoidal dalga desenine denk gelen kontrast değerleri

cpd*	1. seviye	2. seviye	3. seviye	4. seviye	5. seviye	6. seviye	7. seviye	8. seviye	9. seviye
A (1,5)	7	9	13	18	25	36	50	71	100
B (3)	10	15	20	29	40	57	80	114	160
C (6)	12	16	23	33	45	64	90	128	180
D (12)	8	11	15	22	30	43	60	85	120
E (18)	4	6	8	12	17	23	33	46	65

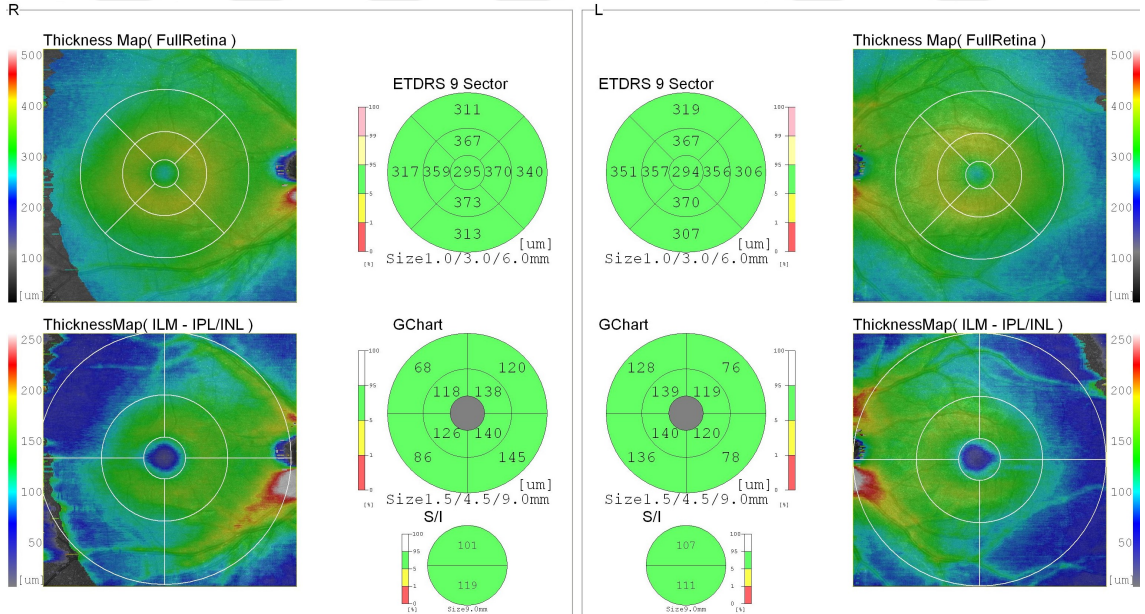
*cpd:cycles per degree

Makula ve RSLT kalınlık ölçümü: Tüm ölçümler spektral domain OKT (NIDEK RS-3000, Aichi, Japan) cihazı ile yapıldı. Tüm OKT görüntülemeleri deneyimli bir operatör tarafından bağımsız olarak gerçekleştirildi ve operatör hastaların bilgilerine kör tutuldu. Ölçüm esnasında hastanın başının dik ve aynı pozisyonda olmasına özen gösterildi. Ölçümlerden sinyal gücü 7'nin altında olmamak şartıyla en iyisi analiz için kaydedildi. Cihazın standart programını kullanarak tek RSLT kalınlığı elde etmek için optik sinir başına merkezlenen 6*6 mm kare boyunca RSLT kalınlık ölçümü yapıldı (Şekil 3.2). İstatistiksel analizde ortalama (whole) RSLT kalınlığı dikkate alındı. Dokuz Erken Tedavi Edilen Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) alanında SD-OKT paket yazılımı kullanılarak maküla kalınlığı ölçümü yapıldı. ETDRS alanları, merkezi makula kalınlığı temsil eden merkezi 1 mm'lik bir disk ve sırasıyla 3 ve 6 mm çaplarında iç ve

dış halkalarından oluşur. İç ve dış halkalar üst, nazal, alt ve temporal olmak üzere dört kadrana ayrılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.2. SD-OCT ile RSLT ölçüm raporu



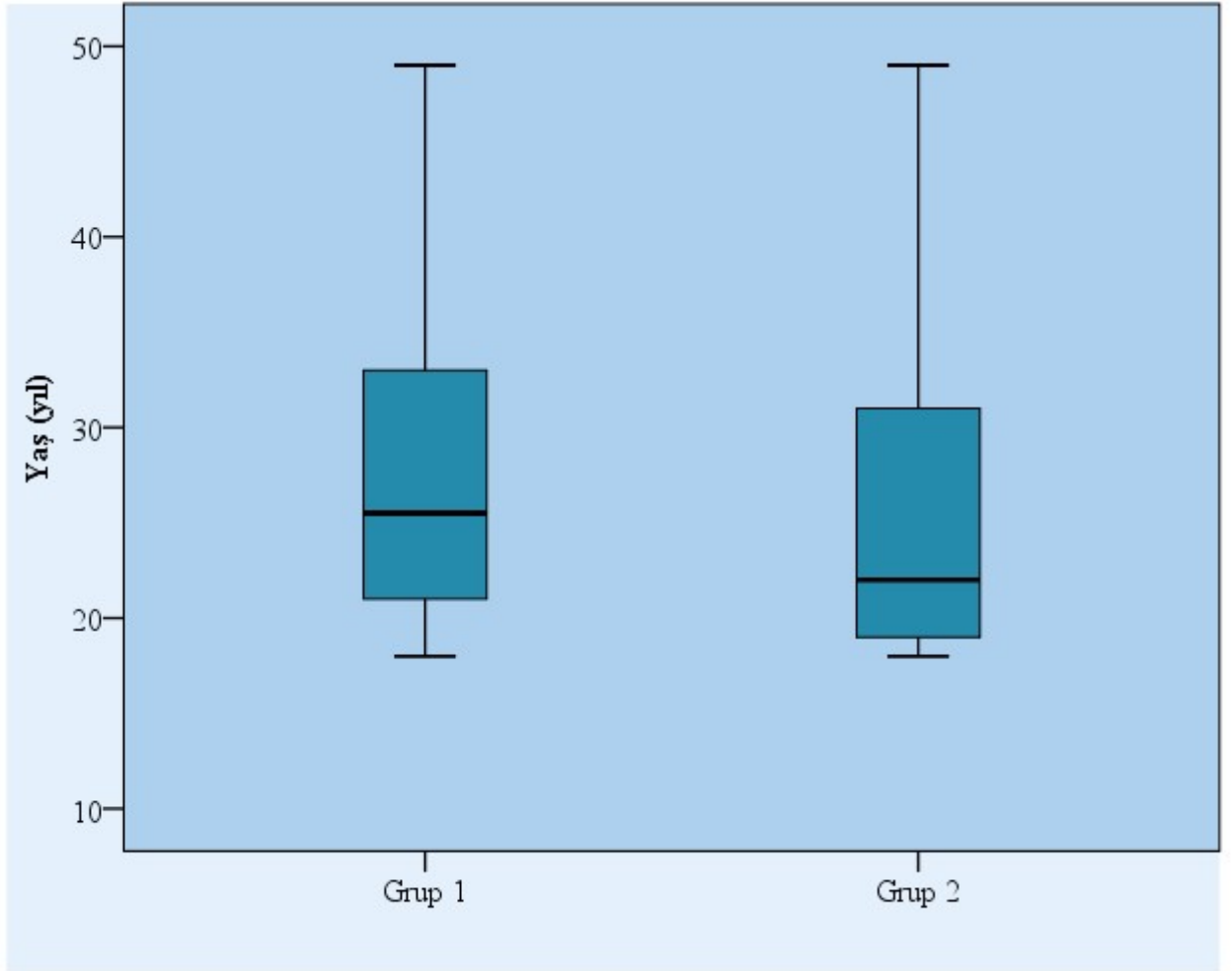
Şekil 3.3. ETDRS'ye uygun 9 maküler alanda SD-OCT ile ölçülen makula kalınlıkları

İstatistiksel analiz: Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiksel veriler sayı olarak, sürekli değişkenlere ilişkin istatistiksel veriler ise ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerler olarak raporlandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. İki grup arasındaki farklılıkları araştırmak için t testi (bağımsız iki grup arasındaki ortalamaların farkı), Mann Whitney U testi ve nitel verilerde Ki-Kare testinden faydalanıldı. Analizlerde anlamlılık düzeyi % 95 olarak alınmış olup p değeri 0,05'e eşit ve küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya, D vitamini eksikliği bulunan 42 hasta (Grup 1) ve kontrol grubu olarak 34 sağlıklı birey (Grup 2) olmak üzere toplam 76 olgu dahil edildi. Grup 1'in yaş ortalaması $27,36 \pm 7,6$ yıl iken Grup 2'nin yaş ortalaması $25,82 \pm 8,4$ yıldır ve iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,156$) (Şekil 4.1). Yine iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,767$) (Tablo 4.1).



Şekil 4.1. Grupların yaş ortalamaları ve dağılımı

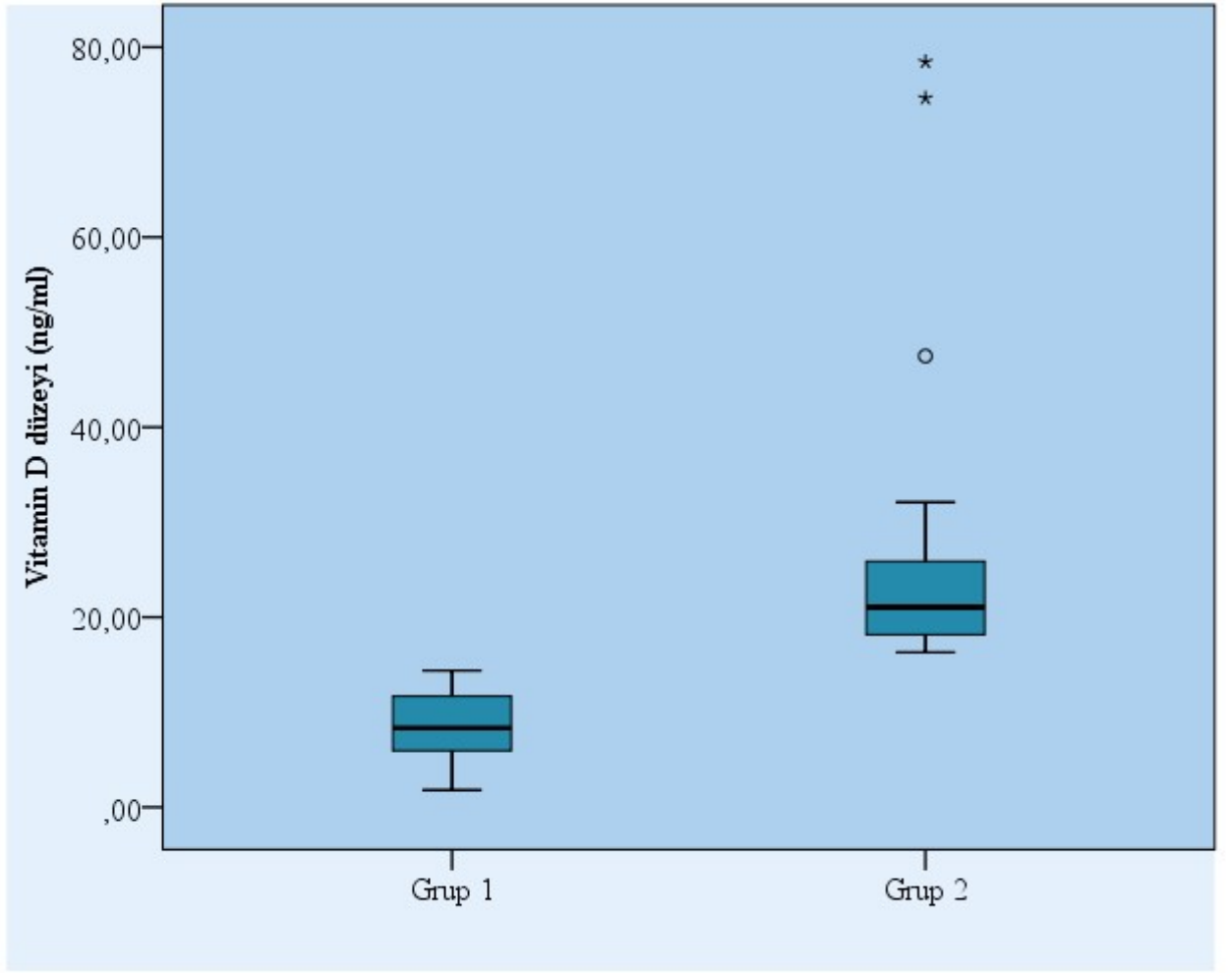
Tablo 4.1. Grupların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Grup 1	Grup 2	Toplam	P değeri
Kadın	26	19	45	
Erkek	16	15	31	
Toplam	42	34	76	0,767

Her iki grupta da düzeltilmiş görme keskinliği tam olan ve refraksiyon kusuru mümkün oldukça düşük olan olgular çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında sağ ve sol göz sferik eşdeğerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (sırası ile $p=0,519$; $p=0,151$) (Tablo 4.2). Ortalama vitamin D düzeyi Grup 1'de $8,59\pm 3,4$ iken Grup 2'de $25,54\pm 14,3$ 'tü ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$) (Şekil 4.2).

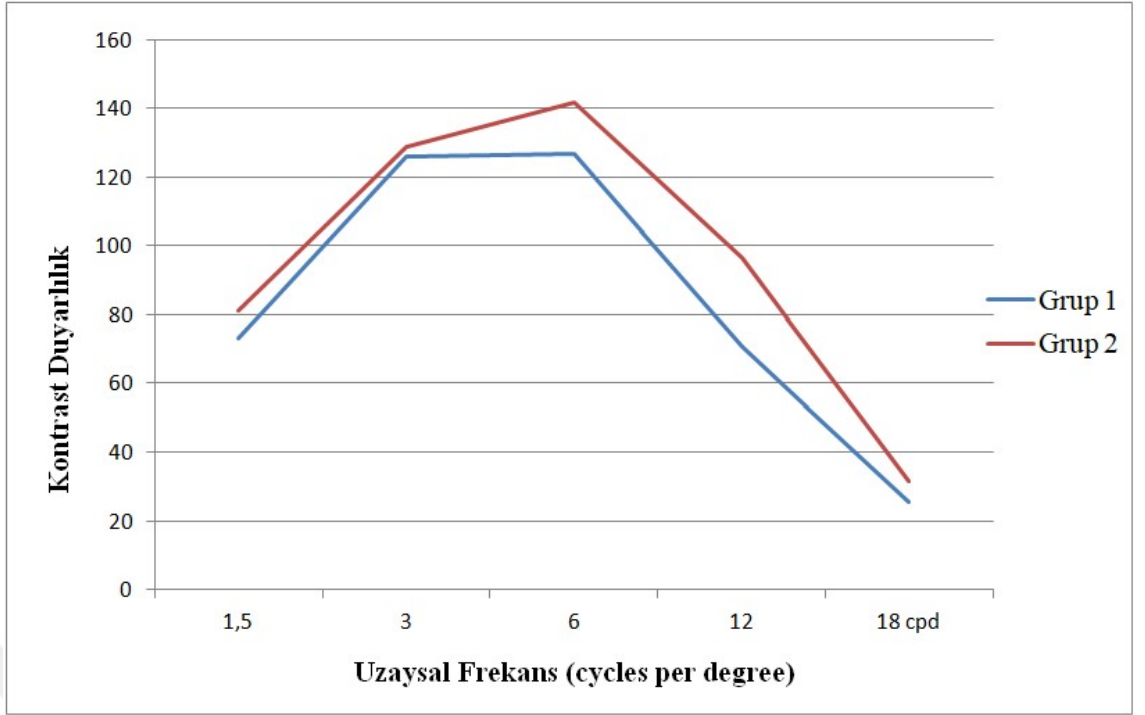
Tablo 4.2. Grupların sağ ve sol göz sferik eşdeğerleri

Sferik Eşdeğer	Grup 1	Grup 2	P değeri
Sağ Göz	-0,375	-0,375	0,519
(ortanca(min/max))	(-1,50/+0,75)	(-2,00/+1,50)	
Sol Göz	-0,25	-0,375	0,151
(ortanca(min-max))	(-1,50/+0,75)	(-2,00/+1,50)	



Şekil 4.2. Grupların ortalama Vitamin D düzeyi ve dağılımı

Her iki grupta FACT paneli ile fotopik koşullarda ve her iki göz açıkken yapılan KD ölçümlerinde Grup 1'de tüm uzaysal frekanslarda Grup 2'ye göre azalma olduğu izlendi (Şekil 4.3). İki grupta da KD'nin 6 cpd'de en yüksek olduğu ve Grup 1'de KD değerinin 6 cpd azalarak 3 cpd'ye yaklaştığı gözlemlendi. 1,5 cpd ve 3 cpd uzaysal frekanslarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken 6 cpd, 12 cpd ve 18 cpd uzaysal frekanslarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi(sırası ile $p=0,065$; $p=0,558$; $p=0,004$; $p=0,001$; $p=0,042$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.3. Grupların uzaysal frekansa göre KD düzeyleri

Tablo 4.3. Grupların uzaysal frekansa göre ortalama KD düzeyleri

Uzaysal frekans (cpd) *	Grup 1 (ortalama±standart sapma)	Grup 2 (ortalama±standart sapma)	P değeri
A(1.5)	73,26±18,6	81,32±18,0	0,065
B(3)	126,05±20,4	128,88±21,8	0,558
C(6)	126,57±20,8	141,76±23,2	0,004
D(12)	70,48±22,3	96,41±63,8	0,001
E(18)	25,57±12,3	31,68±13,9	0,042

* cycles per degree

SD-OKT ile yapılan makula kalınlık ve RSLT kalınlığı ölçümlerinde, makula kalınlıkları tüm gözlerde ölçülebilenken Grup 1'de her iki göz için üçer gözde, Grup 2'de her iki göz için birer gözde RSLT kalınlığı ölçülemedi. RSLT kalınlığı ölçülemeyen bu olgular değerlendirme dışı bırakıldı. Grup 1'de Grup 2'ye göre sağ ve sol göz RSLT kalınlıklarının azaldığı ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (sırası ile $p=0,200$; $p=0,118$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların sağ ve sol göz ortalama RSLT kalınlıkları

RSLT kalınlığı	Grup 1 (ortalama±standart sapma)	Grup 2 (ortalama±standart sapma)	P değeri
Sağ göz	109,10±13,8	112,85±12,35	0,200
Sol göz	108,13±14,3	112,97±13,4	0,118

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

Makula kalınlıklarının değerlendirilmesinde her iki göz için dokuz ETDRS alanı kullanıldı. Grup 1 de Grup 2'ye göre iki gözde de tüm alanlardaki makula kalınlıklarında artış olduğu izlendi (Tablo 4.5 ve 4.6). Sağ gözde alt iç makula alanında, sol gözde alt iç makula alanında, temporal iç ve dış makula alanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlendi (sırası ile $p=0,018$; $p=0,003$; $p=0,033$; $p=0,040$).

Tablo 4.5. Grupların sağ göz, ETDRS alanlarına göre ortalama makula kalınlıkları

Sağ göz ETDRS alanı	Grup 1 ortalama±standart sapma (µm)	Grup 2 ortalama±standart sapma (µm)	P değeri
Merkez makula	273,74±21,0	271,71±19,8	0,715 ^{**}
Üst iç makula	349,86±17,7	342,94±15,3	0,158 ^{**}
Temporal iç makula	327,76±16,3	321,62±14,6	0,316 ^{**}
Alt iç makula	347,86±18,0	339,21±12,9	0,018[*]
Nazal iç makula	352,02±15,1	346,15±10,9	0,540 [*]
Üst dış makula	312,33±13,4	310,62±12,6	0,569 [*]
Temporal dış makula	305,64±12,8	300,18±13,7	0,227 ^{**}
Alt dış makula	304,17±13,3	299,59±15,1	0,171 [*]
Nazal dış makula	321,90±15,4	316,65±12,8	0,109 [*]

ETDRS:Erken Tedavi Gören Diyabetik Retinopati Çalışması

µm: Mikrometre

*Student t-testi

**Mann-Whitney U testi

Tablo 4.6. Grupların sol göz, ETDRS alanlarına göre ortalama makula kalınlıkları

Sol göz ETDRS alanı	Grup 1	Grup 2	P değeri
	ortalama±standart sapma (µm)	ortalama±standart sapma (µm)	
Merkez makula	267,83±20,3	260,85±17,0	0,109 [*]
Üst iç makula	348,64±15,3	343,71±10,7	0,105 [*]
Temporal iç makula	336,12±15,4	327,75±14,1	0,033^{**}
Alt iç makula	348,64±17,4	335,56±16,8	0,003^{**}
Nazal iç makula	343,40±19,1	333,50±15,6	0,074 ^{**}
Üst dış makula	311,05±14,1	307,18±12,0	0,201 [*]
Temporal dış makula	293,14±19,3	284,85±12,6	0,040^{**}
Alt dış makula	302,17±18,7	298,32±17,8	0,377 ^{**}
Nazal dış makula	329,31±15,9	323,24±14,5	0,087 [*]

ETDRS:Erken Tedavi Gören Diyabetik Retinopati Çalışması

µm: Mikrometre

*Student t-testi

**Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Son yıllarda görme keskinliğinin tek başına görme fonksiyonlarını değerlendirmede yetersiz kaldığı ve KD gibi ilave testlerle değerlendirmeye ihtiyaç olabileceği görüşü giderek artmaktadır(120). Bir çok çalışmada katarakt, intraokuler lens, glokom, optik nörit ve makula dejenerasyonu değerlendirilmesinde düşük-orta uzaysal frekanslarda KD testi, görme keskinliği ve görme alanı testine tamamlayıcı olarak kullanılmıştır(121-124). Kontrast duyarlılık, görme keskinliği ve görme alanı testlerinden farklı olarak orta ve düşük uzaysal frekanslardaki görme fonksiyonu hakkında bilgi sağlamaktadır(83). Bu farklılığı ile rutinde sık olarak kullanılan görme keskinliğinden daha detaylı bilgi sağlamaktadır. Ayrıca görme yollarını etkileyen nörolojik hastalıklarda KD'nin görme keskinliğinden önce ve daha fazla etkilendiği bildirilmiştir(125). Böylelikle KD testi şikayetlerin anlaşılmasında ve bir çok hastalığın erken bulgularının saptanmasında klinisyenlere yardımcı olabilmektedir. Ayrıca KD'nin özellikle günlük yaşam aktiviteleri ile yakın ilişkili olması, uygulanan tedavinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirmesinde önem arz etmektedir.

Kontrast duyarlılık fonksiyonu, optik ve nöral dokuların ürünüdür(126, 127). Optik olarak retinal görüntünün kalitesi, pupil çapı ile yakından ilişkili olan ve fiziksel olarak ölçülebilen Modülasyon Transfer Fonksiyonu (MTF) ile tanımlanır(127). MTF siyah-beyaz ızgara desenine sahip objenin görüntüsünü ne kadar doğru algılandığını veya üretildiğini gösterir(128). Nöral olarak KD fonksiyonu, çok sayıda görme kanallarından oluşmaktadır. Bu kanalların her biri farklı banttaki uzaysal frekanslara selektif ve her band, alıcı spesifik retinal gangliyon hücreleri ile ilişkilidir(129, 130). Bu nedenle KD fonksiyonunu ölçme eğilimi artmaktadır.

Retina gangliyon hücrelerinin en az üç ayrı tip olduğu bilinmektedir(131). M tip ve P tip kontrast algılamadan sorumlu olan tiplerdir. M tip hızlı değişimlere ait hızlı iletimden ve düşük uzaysal frekanslarda kontrast algılanmasından sorumludur. P tip ise orta hızlı iletimden ve yüksek uzaysal frekanslı kontrast algılamadan sorumludur. M tipi gangliyon hücreleri optik sinirin % 5'ini oluşturur. Korpus genikulatum laterale'de magnoselüler tabakada sinaps yaparlar. Büyük çaplı hücrelerdir. P tipi gangliyon hücreleri orta boy hücreler olup sinir liflerinin % 55'ini oluştururlar. Korpus

genikulatum laterale'nin parvoselüler tabakasında sinaps yaparlar. W hücreleri ise optik sinir liflerinin % 40'ını oluşturur ve yavaş iletimden sorumludur.

Kontrast duyarlılık fonksiyon bozuklukları gözün kırıcı ortamına veya retina-beyin sistemine bağlı olabilir. Gözün kırıcı ortamına ait bozukluklarda yüksek uzaysal frekanslar daha belirgin etkilenirken, retina-beyin kaynaklı patolojilerde ise daha çok orta ve düşük uzaysal frekanslar etkilenmektedir. Kontrast duyarlılığın, yaş, görme keskinliği, miyopi, ortam aydınlatması, kontakt lens kullanımı, kamaşma gibi fizyolojik faktörler, katarakt, ambliyopi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, oküler hipertansiyon, glokom, kuru göz gibi oküler hastalıklarda ve multiple skleroz, Parkinson hastalığı, şizofreni gibi nörolojik hastalıklarda azaldığı gözlenmiştir(90-95). Bazı hastalıklarda, KD tüm uzaysal frekanslarda azalırken, bir kısım hastalıkta ise KD selektif olarak azalmaktadır.

Kontrast duyarlılık, yaşlanma ile birlikte azalmaktadır(132). Bu iki nedenden kaynaklanmaktadır. Bunlar lensin yaşlanma ile birlikte ışığın daha fazla saçılması ve retina-beyin işletim sisteminin yaşlanma ile fonksiyonunun azalmasıdır(13). Kıırma kusuru düzeltilmeden alınan KD ölçümleri, en çok KD düzeyinin tepe yaptığı 3-6 cpd'de olur. Orta ve ve yüksek uzaysal frekanslar biraz daha hafif şiddette etkilenir(128). Denek sayısının az olduğu ilk yapılan çalışmalarda yüksek derece miyopisi olan ve gözlük ile düzeltilmesi yapılan hastalarda KD'nin özellikle yüksek uzaysal frekanslarda azaldığı gözlenmiştir(90, 133). Haugom ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada düşük derecede miyopisi olan ve kontakt lens ile düzeltilmesi yapılan hastaların yapılan mezopik kontrast duyarlılık testinde 6, 12, 18 cpd'de belirgin azalma olduğu izlenmiştir(134). Düzeltilmemiş refraksiyon kusuru ve ambliyopi, özellikle yüksek uzaysal frekanslarda azalmaya neden olurken düşük uzaysal frekanslar çok etkilenmemektedir(135, 136). Çalışmamıza yaşın KD fonksiyonu, makula kalınlığı ve RSLT kalınlığı üzerine olan olumsuz etkilerini en aza indirebilmek için 18-50 yaş arası (ağırlıklı olarak 18-30 yaş) olgular dahil edildi. Refraksiyon kusurlarının olumsuz etkilerini en aza indirmek için ise refraksiyon kusuru olmayan veya mümkün olduğunca düşük olan olgular çalışmaya dahil edildi. Düşükte olsa refraksiyon kusuru olan hastaların kontrast duyarlılık testi gözlük düzeltmesinden sonra yapıldı. Ayrıca gruplar arasında yaş ve sferik ekuvalan arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0,156$; $p=0,519$ (sağ); $p=0,151$ (sol)).

Refraktif cerrahilerin önemli yan etkilerinden biri olan kamaşmada, görme keskinliğinde hafif etkilene ile birlikte düşük uzaysal frekanslarda belirgin azalma olur(137). Demirtaş ve arkadaşlarının hipofiz adenomlu hastalarda yaptığı bir çalışmada olguların % 78'inde 6 cpd ve üzerindeki uzaysal frekansların özellikle etkilendiği izlenmiştir(138). Kornea ödemi ve kataraktın KD'yi düşürdüğü gösterilmiştir. Düşüş yüksek uzaysal frekanslarda en fazladır(128). Arka subkapsüler katarakt ise yalnızca yüksek uzaysal frekanslarda değil tüm uzaysal frekanslarda ciddi KD kaybına neden olmakta ve ayrıca kamaşmaya da neden olarak görme fonksiyonunu olumsuz etkilemektedir(128). Diyabetik hastalarda KD, retinopatinin şiddeti arttıkça azalmasına rağmen hastaların önemli bir kısmında retinopati lehine hiçbir bulgu yokken de KD'nin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur(139, 140). Kontrast duyarlılıktaki bu erken kaybın görme keskinliğinde bir azalma olmadan da gözlenebilmesi, KD testinin erken görme fonksiyonu kaybı değerlendirmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir(141, 142). Geçirilmiş oküler cerrahilerin ve sistemik hastalıkların KD fonksiyonu, makula kalınlığı ve RSLT kalınlığı üzerine olan olumsuz etkilerinden dolayı bu olgular çalışmaya alınmadı.

Epidemiyolojik çalışmalar, açık alanda (dışarıda) zaman geçirmenin miyopi gelişimine karşı koruyucu olduğunu göstermektedir(62, 143). Burdan yola çıkarak vitamin D ile miyopi ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda miyopi gelişiminde muhtemel mekanizmalardan birisi kalsiyum hemostazının bozulmasına bağlı olarak siliyer kas disfonksiyonu gelişimi ve bunun emetropizasyonu bozmasıdır(65). Benzer şekilde kalsiyum hemostazının bozulması sfinkter ve dilatör pupilla kas disfonksiyonuna neden olarak pupilla reaksiyonlarını yavaşlatıp veya bozabilir. Bu da kamaşma ve saçılmaları arttırarak KD fonksiyonunu azaltabilir.

Vitamin D, besinlerle dışarıdan alınabilir yada klasik olarak ciltte başlayıp sırası ile karaciğer ve böbrekte iki hidroksilasyon reaksiyonu sonrası inert olarak üretilebilir. Böbrek hücreleri 1,25(OH)₂D₃'ün tek üretim yeri değildir. CYP27B1'in sindirim sistemi dokuları, cilt, damar yapıları, plasenta ve immün sistem gibi birçok ektrarenal dokuda olduğu gösterilmiştir(52). Ekstrarenal CYP27B1'in fizyolojik etkinliği günümüzde dahi tartışmalı olmakla birlikte, lokal 1,25(OH)₂D₃'ün parakrin ve otokrin fonksiyon sağlayabileceği düşünülmektedir(144).

Vitamin D, genomik etkinliğini 1,25(OH)₂D₃'ün yüksek afiniteli VDR'ye bağlanması ile gösterir. Vitamin D'nin bağlanması ile aktive olan VDR, transkripsiyon

faktörü gibi etkinlik gösterir ve farklı dokularda doğrudan veya dolaylı olarak 200-2000 gen kontrolünü sağlar(22, 145). Bu genler çoğunlukla mineral ve kemik homeostazı ile ilişkili iken ayrıca hücre bölünmesi, farklılaşması ve apoptozu ile de ilişkilidir(22, 145, 146). Vitamin D reseptörü, immün hücreler, vasküler dokular, retina dahil göz dokuları gibi bir çok organda bulunmaktadır(147, 148).

Vitamin D'nin retina üzerindeki rolü VDR ve vitamin D'yi metabolize eden enzimlerin(CYP27B1, CYP24A1) retina, retina pigment epiteli ve koroidde gösterilmesi ile desteklenmiştir(144). Retina da VDR'nin varlığı retinal fotoreseptörlerin iç ve dış segmentinin ve RPE'nin immünohistokimyasal boyanması ile gösterilmiştir(148). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada insan RPE hücrelerinin 25(OH)D₃'ü 1,25(OH)₂D₃'e dönüştürebildiği gösterilmiştir(55). Retina, RPE ve koroid hücrelerinde VDR ve 1-alfa-hidroksilazın olması vitamin D'nin bu dokularda parakrin ve otokrin etkinliğinin olabileceğini göstermektedir. Bu yüzden düşük sistemik 25(OH)D₃ gibi biyoyararlanımın azaldığı durumlarda doğrudan makula vitamin D düzeyi azalabilmektedir(55).

RPE'nin başlıca fonksiyonlarından biri fotoreseptörlerin dış segmenti ve hücre debrislerinin fagositozu ve hücre içi yıkımıdır(149). Bu hücre içi yıkım serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler vasıtası ile olmaktadır. Fakat yaşlanan RPE hücrelerinde oksidatif stres artmakta ve hücre hasarına, RPE disfonksiyonuna ve anormal ekstraselüler matriks birikimine neden olmaktadır(144). Yapılan farklı hücre ve hayvan modeli çalışmalarında vitamin D'nin oksidatif strese karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(36, 150). Fare kon hücrelerinde yapılan bir çalışmada 1,25(OH)₂D₃'ün katalaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimleri regüle ederek serbest oksijen radikali üretimini azalttığı gösterilmiştir(40).

Yapılan in vivo ve in vitro deneysel çalışmalar ile erken ve geç başlangıçlı yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişiminde vitamin D'nin koruyucu etkisi olabileceği ileri sürülmüştür(78, 79). Bu çalışmalarda oksidatif stres, enflamasyon ve anjiyogenez patolojik basamakları ön plana çıkmıştır. Yaşlanan RPE hücreleri tarafından çok miktarda β -amiloid salınmakta ve bu da druzenlerin ana komponentini oluşturmaktadır(151, 152). Ayrıca β -amiloid'in kompleman sisteminin ve enflamasyonun primer aktivatörü olduğu düşünülmektedir(153). Diğer taraftan vitamin D'nin subkutan uygulama sonrası yaşlanmış farelerde β -amiloidi temizlediği ve retinal

fonksiyonu arttırdığı gösterilmiştir(57). Vitamin D'nin bunu β -amiloidin makrofajlar tarafından fagositozunu arttırarak sağladığı öne sürülmüştür.

Vitamin D'nin retinal hastalıklarda anti-enflamatuar etkinliğe sahip olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Hewison ve ark. vitamin D'nin kronik enflamatuar hastalıklarda immün reaksiyonları engellediğini göstermiştir(154). Miyeloid hücreleri CYP27B1 sayesinde lokal $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ üretebilmektedir. Aktif makrofajlar VDR bulundurmakta ve böylelikle vitamin D'ye cevap verebilmektedir. Vitamin D'nin aktif makrofajlar üzerindeki başlıca etkilerinden biri, interferon-gama ($\text{IF-}\gamma$) tarafından uyarılan pro-enflamatuar olayları güçlü bir şekilde baskılamaktır(155). Vitamin D'yi metabolize eden enzimler ve VDR, antijen sunan hücreler, T hücreleri, B hücreleri ve monositler gibi immün hücrelerde bulunmaktadır(29, 154). Vitamin D'nin T hücre fonksiyonunu Th1 (pro-enflamatuar) cevabından çok Th2 (anti-enflamatuar) yönüne doğru değiştirerek pro-enflamatuar sitokinleri baskıladığı gösterilmiştir(154). Topikal uygulamada $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün fare kornealarında Langerhans hücrelerinin migrasyonunu engelleyerek oküler yüzey enflamasyonunu ve neovaskülarizasyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir(66). Vitamin D'nin bu etkinliğini $\text{IL-1}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ ve IL-8 gibi sitokinlerin üretimini engelleyerek sağladığı kültüre edilmiş kornea epitel hücrelerinde gösterilmiştir(156). RPE ve koroidde makrofajlar tarafından salgılanılan sitokinlerin (IL-1 , IL-6 ve $\text{TNF-}\alpha$) neden olduğu enflamasyonun engellenmesi, RPE dejenerasyonu ve apoptozunu engelleyebilir(157, 158).

Yin ve arkadaşlarının fare, tavşan ve insan kornea epitelinde yapmış olduğu bir çalışmada korneanın VDR ve 1-alfa hidroksilaz için mRNA ve aköz sıvı ve vitreus sıvısında önemli düzeyde vitamin D ve metabolitlerinin bulunduğu saptanmıştır(2). Ayrıca $25(\text{OH})\text{D}_3$ ve bunun aktif metaboliti olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün transepitelyal direnci ve sıkı bağlantı (tight junction) ilişkili protein olan okludini arttırarak ve inülin geçirgenliğini azaltarak kornea epitel bariyer fonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir(2). Alsalam ve ark. yaptıkları çalışmada oküler bariyer hücrelerinin(insan kornea endoteli, pigmentsiz siliyer cisim epiteli ve retina pigment epiteli) hepsinin mRNA ve vitamin D sentezi ve metabolizması için gerekli tüm proteinlere sahip olduğunu göstermiştir(55). Ayrıca tüm hücrelerin $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ü $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e dönüştürebildiği gösterilmiştir(55). Çalışmamızda Grup 1'de tüm makula kalınlığı alanlarında artış olduğu, sağ göz alt iç ve sol göz alt iç, temporal iç, temporal dış alanlarda bu artışın anlamlı olduğu saptandı (sırası ile $p=0,018$; $p=0,003$; $p=0,033$; $p=0,040$). Bu artışın Vitamin D eksikliğine bağlı

olarak özellikle RPE fagositoz ve bariyer fonksiyonunda azalmaya bağı olabileceğı düşünöldü.

Optik koherens tomografi çalışmaları ile vitamin D eksikliğınin özellikle makula kalınlığında azalma ve subretinal fibrozis ile ilişkili olduğı gösterilmiştir(76, 77). Graffe ve ark. makuler disfonksiyonu olmayan ve vitamin D yetersizliğı olan yaşlılarda (71,2±5,0 yıl) yaptığı bir çalışmada makula kalınlığının azalmış olduğunu göstermiş ve bu çalışmanın vitamin D yetersizliğinin subklinik makuler değışiklikler gibi retina üzerinde olumsuz etkileri olduğı hipotezini güçlendirdiğini öne sürmüştür(76). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda olguların genç olması dolayısı ile subretinal fibrozis gibi bulgularının olmaması makula kalınlığında azalmadan çok artma olmasının nedenlerinden biri olabilir.

Yapılan bir çok deneysel çalışmada vitamin D'nin optik sinirin de bir parçası olduğı santral sinir sistemindeki nöroprotektif etkiyi düzenlediğı gösterilmiştir(159). Düşük 25(OH)D₃ düzeyinin, nöroprotektif etkiyi azaltarak optik nöropatiye neden olabileceğı, böylelikle yaşlılarda daha düşük görme keskinliğine neden olabileceğı hipotezi öne sürölmüştür(160). Vitamin D'nin santral sinir sistemi ve göz üzerine farklı nöroprotektif etkileri açıklanmıştır. İn vitro, vitamin D'nin, nerve growth faktör ve glial hücre kökenli nörotrofik faktör gibi nörotrofik ajanların sentezini arttırdığı, nöron farklılaşmasını ve olgunlaşmasını arttırdığı gösterilmiştir(160). Annweiler ve ark. yapmış olduğı bir çalışmada yaşa bağı vitamin D düşüklüğünün nöron dejenarasyonu ve optik kiazmadaki retinal gangliyon hücre atrofinde rol alabileceğı ve vitamin D'nin anti-enflamatuar ve anti-iskemik özelliklerinden dolayı nöroprotektif nörohormon olduğunu öne sürmüşlerdir(161).

RSLT kalınlığı optik sinir sağılığını ve hasarlarını göstermekte duyarlı bir yöntemdir(162). RSLT kalınlığı ölçümü optik nöropatilerin erken tanısında ve glokom progresyonunun takibinde önemli bir araçtır(163, 164). Gungor ve ark erken evre diyabetik retinopatili hastalarda vitamin D eksikliğı olan hastaların RSLT kalınlığı ile vitamin D eksikliğı olmayan hastaların RSLT kalınlığını karşılaştırmış ve vitamin D'nin eksik olduğı grupta RSLT'nin anlamlı derecede ince olduğunu saptamıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak vitamin D'nin optik sinir için nöroprotektif etkisi olduğı düşünölmüştür(165). Fjeldstad ve ark. optik nörit öyküsü olmayan multiple skleroz hastalarında yaptığı bir çalışmada vitamin D düzeyi ve RSLT kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda vitamin D düzeyi ile retinal aksonal kayıp

arasında bir ilişki izlenmemiştir(166). Fjeldstad ve ark. yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da her iki gözde Grup 1 ve Grup 2 arasında RSLT kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,200$; $p=0,118$).

Günümüzde vitamin D eksikliğinin demans ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir ve bu hastalıklarda retinal gangliyon hücre kaybı ve RSLT incelmeleri OKT ile saptanabilmektedir(167-169). Alzheimer hastalarında daha özgün olarak maküler retinal gangliyon hücre kompleksinin incelendiği bulunmuştur(170). Uro ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada yaşa bağlı vitamin D düşüklüğü olan hastaları kontrol grubu ile karşılaştırdığında, maküler gangliyon hücre kompleksini anlamlı şekilde incelenmiş olduğunu, RSLT kalınlıkları arasında ise anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir(171). Maküler gangliyon hücre kompleks kalınlığındaki azalmanın erken evre optik siniri hasarını göstermede RSLT kaybından önce meydana gelebileceği düşünülmüştür(171). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde maküler kalınlıkta anlamlı değişimler izlenirken RSLT kalınlığında azalma olmasına rağmen anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu olgularda uzun dönemde ve düşük vitamin D seviyelerinde RSLT'de etkilenim başlayabileceği ve görme fonksiyonları ile ilgili aktif şikayetlerin başlayabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda Grup 1'de tüm KD frekanslarında azalma izlenirken 6, 12, 18 cpd'deki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (sırası ile $p=0,004$; $p=0,001$; $p=0,042$). Vitamin D eksikliğinin olduğu gruptaki bu azalmanın temelde iki nedenden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. İlk neden vitamin D eksikliğine nedeni ile serum kalsiyum hemostazındaki bozulmaya bağlı olarak sfinkter ve dilatör pupilla kas disfonksiyon gelişebilmektedir. Buna bağlı olarak pupilla reaksiyonları etkilenebilmekte, kamaşma ve saçılmalara neden olarak kontrast duyarlılık fonksiyonunu azaltabilmektedir. İkinci neden de vitamin D eksikliğine bağlı retinada (özellikle de makulada) meydana gelen hücresel düzeydeki ve subklinik değişimlere bağlı kontrast duyarlılık fonksiyonunu azalması olabilir.

Vitamin D, sadece kalsiyum hemostazını sağlayan bir hormon değil aynı zamanda immün sistemin regülasyonunda, hücrenin büyümesi ve hayatta kalmasında önemli bir role sahip multifonksiyonel bir hormondur. Gözde bir çok dokunun vitamin D'yi aktive edebilmesi veya VDR içermesi, vitamin D'nin göz sağlığı açısından önem arz ettiğini düşündürmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda vitamin D seviyesi ve genetik varyasyonlarının miyopi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik

retinopati ve üveit gibi bir çok göz hastalığı patogeneğinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca hücresele düzeyde vitamin D enflamasyonu azaltabilmekte, bariyer fonksiyonlarını arttırabilmekte ve kanser hücrelerinin apoptozunu sağlayabilmektedir. Bu yüzden yapılacak kapsamlı ve ileri çalışmalarla vitamin D tedavisinin göz hastalıklarında faydalı olabileceği şüphesizdir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vitamin D eksikliği olanlarda, özellikle orta ve yüksek uzaysal frekanslar olmak üzere tüm uzaysal frekanslardaki KD fonksiyonunda azalma olduğu gözlemlendi. Makula kalınlıklarının her iki gözde tüm ETDRS alanlarında artmış olduğu ve sağ gözde alt iç, sol gözde alt iç, temporal iç ve dış alanlarda bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi. Ayrıca RSLT kalınlığında her iki gözde de azalma olduğu ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Kontrast duyarlılıktaki bu azalma temelde vitamin D eksikliğine bağlı retinada meydana gelen subklinik değişiklikler ve pupilla kaslarında meydana gelebilecek disfonksiyondan kaynaklanabilir.

Vitamin D eksikliği, prevalansı oldukça yüksek olmasına karşın tanısı ve tedavisi muhtemelen en fazla göz ardı edilen vitamin eksikliğidir. Gözde bir çok dokunun vitamin D'yi aktive edebilmesi veya VDR içermesi, vitamin D'nin retinada düşünülen daha önemli bir role sahip olduğu ve bazı oküler hastalıkların patogeneğinde rol oynayan mekanizmalarda çeşitli koruyucu etkilere sahip olduğu tartışılmaz. Özellikle risk grubundaki hastalarda vitamin D eksikliği olabileceği akılda tutulmalı ve gerekirse medikal tedavi veya yaşam tarzı değişikliği tedavisi sağlanmalıdır.

Kontrast duyarlılık testi ve makula OKT yardımı ile subklinik bulguların saptanabileceği gözlemlendi. Bu testlerin görme fonksiyonunu değerlendirmek için rutinde sıklıkla kullanılan görme keskinliği ile birlikte kullanılarak hastalıkların erken tanı ve tedavisini sağlayabilir.

Daha geniş örneklem grupları ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalar ile vitamin D'nin göz sağlığı üzerine olan etkileri ve vitamin D tedavisinin göz hastalıklarındaki etkinliği daha iyi anlaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferrier DR. Biochemistry. Harvey RA, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 707-11 p.
2. Yin Z, Pinte V, Lin Y, Hammock BD, Watsky MA. Vitamin D enhances corneal epithelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7359-64.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
4. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(5):CD007771.
5. Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T, Steinmeyer A, Zugel U, Roman J. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;118(3):142-50.
6. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141770.
7. Balvers MG, Brouwer-Brolsma EM, Endenburg S, de Groot LC, Kok FJ, Gunnewiek JK. Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *J Nutr Sci*. 2015;4:e23.
8. Cashman KD, Kiely M. Towards prevention of vitamin D deficiency and beyond: knowledge gaps and research needs in vitamin D nutrition and public health. *Br J Nutr*. 2011;106(11):1617-27.
9. Reins RY, McDermott AM. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. *Exp Eye Res*. 2015;134:101-10.
10. Olsen T, Corydon L. Contrast sensitivity as a function of focus in patients with the diffractive multifocal intraocular lens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1990;16(6):703-6.
11. Arden GB. The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. *The British Journal of Ophthalmology*. 1978;62(4):198-209.
12. Karatepe AS, Köse S, Eğrilmez S. Factors Affecting Contrast Sensitivity in Healthy Individuals: A Pilot Study. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2017;47(2):80-4.

13. Miller D, Schor P, Magnante P. Optics of the Normal Eye. In: Yanoff M, Duker J, editors. *Ophthalmology* 2014. p. 43-4.
14. Wood JM, Owens DA. Standard measures of visual acuity do not predict drivers' recognition performance under day or night conditions. *Optom Vis Sci.* 2005;82(8):698-705.
15. Loshin DS, White J. Contrast sensitivity. The visual rehabilitation of the patient with macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(9):1303-6.
16. Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Santiago JV, Kilo C. The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1988;95(5):693-8.
17. Marmor MF. Contrast sensitivity versus visual acuity in retinal disease. *The British Journal of Ophthalmology.* 1986;70(7):553-9.
18. Ridder A, Muller ML, Kotagal V, Frey KA, Albin RL, Bohnen NI. Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders.* 2017;34:15-9.
19. Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu Z, Hess DT, Apovian CM, Holick MF. Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2011;19(11):2228-34.
20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
21. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(4):256-66.
22. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2011;25(4):543-59.
23. Fleet JC. Rapid, membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? *J Nutr.* 2004;134(12):3215-8.
24. Kallay E, Bises G, Bajna E, Bieglmayer C, Gerdenitsch W, Steffan I, et al. Colon-specific regulation of vitamin D hydroxylases--a possible approach for tumor prevention. *Carcinogenesis.* 2005;26(9):1581-9.

25. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, et al. 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111(13):1666-71.
26. Townsend K, Banwell CM, Guy M, Colston KW, Mansi JL, Stewart PM, et al. Autocrine metabolism of vitamin D in normal and malignant breast tissue. *Clin Cancer Res*. 2005;11(9):3579-86.
27. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5382-90.
28. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(12):941-55.
29. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502-21.
30. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017-29.
31. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):315-25.
32. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634-47.
33. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458-67.
34. Bartels LE, Hvas CL, Agnholt J, Dahlerup JF, Agger R. Human dendritic cell antigen presentation and chemotaxis are inhibited by intrinsic 25-hydroxy vitamin D activation. *Int Immunopharmacol*. 2010;10(8):922-8.
35. Picotto G, Liaudat AC, Bohl L, Tolosa de Talamoni N. Molecular aspects of vitamin D anticancer activity. *Cancer Invest*. 2012;30(8):604-14.

36. Peng X, Vaishnav A, Murillo G, Alimirah F, Torres KE, Mehta RG. Protection against cellular stress by 25-hydroxyvitamin D₃ in breast epithelial cells. *J Cell Biochem.* 2010;110(6):1324-33.
37. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Margina D, Prada GI, Jansen E. Vitamin D status and oxidative stress markers in the elderly with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24(6):595-602.
38. Codoner-Franch P, Tavaréz-Alonso S, Simo-Jorda R, Laporta-Martin P, Carratala-Calvo A, Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr.* 2012;161(5):848-54.
39. Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazroii N, Assarian A, Asemi Z, et al. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Nutr.* 2016;146(2):243-8.
40. Tohari AM, Zhou X, Shu X. Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. *Cell Biochem Funct.* 2016;34(2):82-94.
41. Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front Physiol.* 2014;5:248.
42. de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr.* 2010;104(4):612-9.
43. Kimlin MG, Lucas RM, Harrison SL, van der Mei I, Armstrong BK, Whiteman DC, et al. The contributions of solar ultraviolet radiation exposure and other determinants to serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Australian adults: the AusD Study. *Am J Epidemiol.* 2014;179(7):864-74.
44. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
45. Genç A, Sevim DG, Özen AT, Yılmaz G. D Vitamininin Çeşitli Hastalıklardaki Nadir Kullanım Alanları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2015;68(2).
46. Calvo MS, Whiting SJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in Canada and the United States: importance to health status and efficacy of current food fortification and dietary supplement use. *Nutr Rev.* 2003;61(3):107-13.

47. Whiting SJ, Green TJ, Calvo MS. Vitamin D intakes in North America and Asia-Pacific countries are not sufficient to prevent vitamin D insufficiency. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3-5):626-30.
48. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2007;53(5):841-54.
49. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-6S.
50. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12222-48.
51. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1226-37.
52. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):95-102.
53. Verstappen A, Parmentier M, Chirnoaga M, Lawson DE, Pasteels JL, Pochet R. Vitamin D-dependent calcium binding protein immunoreactivity in human retina. *Ophthalmic Res*. 1986;18(4):209-14.
54. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Campbell RJ, Kumar R. Immunolocalization of calcitriol receptor, plasma membrane calcium pump and calbindin-D28k in the cornea and ciliary body of the rat eye. *Ophthalmic Res*. 1995;27(1):42-7.
55. Alsalem JA, Patel D, Susarla R, Coca-Prados M, Bland R, Walker EA, et al. Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(4):2140-7.
56. Lin Y, Ubels JL, Schotanus MP, Yin Z, Pintea V, Hammock BD, et al. Enhancement of vitamin D metabolites in the eye following vitamin D3 supplementation and UV-B irradiation. *Curr Eye Res*. 2012;37(10):871-8.
57. Lee V, Rekhi E, Hoh Kam J, Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging*. 2012;33(10):2382-9.
58. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002;95(12):787-96.

59. Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(5):2327-34.
60. Lee YJ, Koch M, Karl D, Torres-Collado AX, Fernando NT, Rothrock C, et al. Variable inhibition of thrombospondin 1 against liver and lung metastases through differential activation of metalloproteinase ADAMTS1. *Cancer research.* 2010;70(3):948-56.
61. Teodoro JG, Parker AE, Zhu X, Green MR. p53-mediated inhibition of angiogenesis through up-regulation of a collagen prolyl hydroxylase. *Science.* 2006;313(5789):968-71.
62. French AN, Ashby RS, Morgan IG, Rose KA. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res.* 2013;114:58-68.
63. Guggenheim JA, Williams C, Northstone K, Howe LD, Tilling K, St Pourcain B, et al. Does vitamin D mediate the protective effects of time outdoors on myopia? Findings from a prospective birth cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):8550-8.
64. Annamaneni S, Bindu CH, Reddy KP, Vishnupriya S. Association of vitamin D receptor gene start codon (Fok1) polymorphism with high myopia. *Oman J Ophthalmol.* 2011;4(2):57-62.
65. Dulhunty AF, Beard NA, Pouliquin P, Kimura T. Novel regulators of RyR Ca²⁺ release channels: insight into molecular changes in genetically-linked myopathies. *J Muscle Res Cell Motil.* 2006;27(5-7):351-65.
66. Suzuki T, Sano Y, Kinoshita S. Effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on Langerhans cell migration and corneal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(1):154-8.
67. Galor A, Gardener H, Pouyeh B, Feuer W, Florez H. Effect of a Mediterranean dietary pattern and vitamin D levels on Dry Eye syndrome. *Cornea.* 2014;33(5):437-41.
68. Kutuzova GD, Gabelt BT, Kiland JA, Hennes-Beann EA, Kaufman PL, DeLuca HF. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and its analog, 2-methylene-19-nor-(20S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (2MD), suppress intraocular pressure in non-human primates. *Arch Biochem Biophys.* 2012;518(1):53-60.

69. Krefting EA, Jorde R, Christoffersen T, Grimnes G. Vitamin D and intraocular pressure--results from a case-control and an intervention study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(4):345-9.
70. Tian Y, Wang C, Ye Z, Xiao X, Kijlstra A, Yang P. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th17 and Th1 response in patients with Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6434-41.
71. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* 2009;182(8):4624-32.
72. Aksoy H, Akcay F, Kurtul N, Baykal O, Avci B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem.* 2000;33(1):47-51.
73. Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract.* 2012;18(2):185-93.
74. Ren Z, Li W, Zhao Q, Ma L, Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta(1) in the retinas of rats with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(3):474-80.
75. Annweiler C, Drouet M, Duval GT, Pare PY, Leruez S, Dinomais M, et al. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2016;88:101-12.
76. Graffe A, Beauchet O, Fantino B, Milea D, Annweiler C. Vitamin D and macular thickness in the elderly: an optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):5298-303.
77. Singh A, Falk MK, Subhi Y, Sorensen TL. The association between plasma 25-hydroxyvitamin D and subgroups in age-related macular degeneration: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2013;8(7):e70948.
78. Wang H, Hartnett ME. Regulation of signaling events involved in the pathophysiology of neovascular AMD. *Mol Vis.* 2016;22:189-202.
79. Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, Semeraro F, Incorvaia C, D'Angelo S, et al. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediators of inflammation.* 2012;2012:546786.

80. Verhoeff FH. Retinoblastoma undergoing spontaneous regression. Calcifying agent suggested in treatment of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1966;62(3):573-4.
81. Suarez F, Jockovich ME, Hernandez E, Feuer W, Parel JM, Murray TG. Paclitaxel in the treatment of retinal tumors of LH beta-Tag murine transgenic model of retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(8):3437-40.
82. Wagner N, Wagner KD, Schley G, Badiali L, Theres H, Scholz H. 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced apoptosis of retinoblastoma cells is associated with reciprocal changes of Bcl-2 and bax. *Exp Eye Res.* 2003;77(1):1-9.
83. Richman J, Spaeth GL, Wirostko B. Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(7):1100-6.
84. Jindra LF, Zemon V. Contrast sensitivity testing: a more complete assessment of vision. *J Cataract Refract Surg.* 1989;15(2):141-8.
85. Watson AB, Ahumada AJ, Jr. A standard model for foveal detection of spatial contrast. *J Vis.* 2005;5(9):717-40.
86. Shapley R, Enroth-Cugell C. Chapter 9 Visual adaptation and retinal gain controls. *Progress in Retinal Research.* 1984;3:263-346.
87. Ginsburg AP. Contrast sensitivity and functional vision. *Int Ophthalmol Clin.* 2003;43(2):5-15.
88. Richman J, Lorenzana LL, Lankaranian D, Dugar J, Mayer J, Wizov SS, et al. Importance of visual acuity and contrast sensitivity in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(12):1576-82.
89. Laidlaw DA, Tailor V, Shah N, Atamian S, Harcourt C. Validation of a computerised logMAR visual acuity measurement system (COMPlog): comparison with ETDRS and the electronic ETDRS testing algorithm in adults and amblyopic children. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(2):241-4.
90. Collins JW, Carney LG. Visual performance in high myopia. *Curr Eye Res.* 1990;9(3):217-23.
91. Kleiner RC, Enger C, Alexander MF, Fine SL. Contrast sensitivity in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(1):55-7.
92. Gandolfi SA, Cimino L, Sangermani C, Ungaro N, Mora P, Tardini MG. Improvement of spatial contrast sensitivity threshold after surgical reduction of intraocular pressure in unilateral high-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(1):197-201.

93. Rolando M, Iester M, Macri A, Calabria G. Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes. *Cornea*. 1998;17(4):376-9.
94. Regan D, Raymond J, Ginsburg AP, Murray TJ. Contrast sensitivity, visual acuity and the discrimination of Snellen letters in multiple sclerosis. *Brain*. 1981;104(2):333-50.
95. Cimmer C, Szendi I, Csifcsak G, Szekeres G, Ambrus Kovacs Z, Somogyi I, et al. Abnormal neurological signs, visual contrast sensitivity, and the deficit syndrome of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(7):1225-30.
96. Pelli DG, Bex P. Measuring contrast sensitivity. *Vision Res*. 2013;90:10-4.
97. Rubin GS, Bandeen-Roche K, Huang GH, Munoz B, Schein OD, Fried LP, et al. The association of multiple visual impairments with self-reported visual disability: SEE project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(1):64-72.
98. Reeves BC, Wood JM, Hill AR. Reliability of high- and low-contrast letter charts. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1993;13(1):17-26.
99. Woo G, Bohnsack H. Comparison of the distance and near Vistech vision contrast test systems (VCTS). *Can J Optom*. 1986;48:12-5.
100. Arden GB, Jacobson JJ. A simple grating test for contrast sensitivity: preliminary results indicate value in screening for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978;17(1):23-32.
101. Fahy J, Glynn D, Hutchinson M. Contrast sensitivity in multiple sclerosis measured by Cambridge Low Contrast Gratings: a useful clinical test? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(6):786-7.
102. Buhren J, Terzi E, Bach M, Wesemann W, Kohnen T. Measuring contrast sensitivity under different lighting conditions: comparison of three tests. *Optom Vis Sci*. 2006;83(5):290-8.
103. Wood JM, Lovie-Kitchin JE. Evaluation of the efficacy of contrast sensitivity measures for the detection of early primary open-angle glaucoma. *Optom Vis Sci*. 1992;69(3):175-81.
104. Sloan LL. New test charts for the measurement of visual acuity at far and near distances. *Am J Ophthalmol*. 1959;48:807-13.
105. Arditi A. Improving the design of the letter contrast sensitivity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):2225-9.

106. Ginsburg AP. A new contrast sensitivity vision test chart. *Am J Optom Physiol Opt.* 1984;61(6):403-7.
107. Kozart DM. *Anatomic Correlates of the Retina*. Duane TD, editor. Philadelphia: Harper and Row; 1981. 1-18 p.
108. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(6):843-9.
109. Krebs W, Krebs IP. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. *Am J Anat.* 1989;184(3):225-36.
110. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning Laser Polarimetry to Measure the Nerve Fiber Layer of Normal and Glaucomatous Eyes. *American Journal of Ophthalmology.* 1995;119(5):627-36.
111. Englander M, Xu D, Kaiser P. Optical Coherence Tomography. In: Yanoff M, Duker J, editors. *Ophthalmology* 2014. p. 448-157.
112. Lee J, Bosen R. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management.* 2015;19:4446-48.
113. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
114. Afrashi F. Optik Koherens Tomografi (OKT): Teknik, Endikasyonlar ve Değerlendirme (Analiz). *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2015;8(2):12-7.
115. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express.* 2010;18(19):20029-48.
116. Batioğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2010;3(1):1-11.
117. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nature biotechnology.* 2003;21(11):1361-7.
118. 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.

119. Mohandass G, Natarajan R A, Sendilvelan S. Retinal Layer Segmentation in Pathological SD-OCT Images using Boisterous Obscure Ratio Approach and its Limitation 2017. 1585-91 p.
120. Amesbury EC, Schallhorn SC. Contrast sensitivity and limits of vision. *Int Ophthalmol Clin*. 2003;43(2):31-42.
121. Bal T, Coeckelbergh T, Van Looveren J, Rozema JJ, Tassignon MJ. Influence of cataract morphology on straylight and contrast sensitivity and its relevance to fitness to drive. *Ophthalmologica*. 2011;225(2):105-11.
122. Hawkins AS, Szlyk JP, Ardickas Z, Alexander KR, Wilensky JT. Comparison of contrast sensitivity, visual acuity, and Humphrey visual field testing in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2003;12(2):134-8.
123. Keane PA, Patel PJ, Ouyang Y, Chen FK, Ikeji F, Walsh AC, et al. Effects of retinal morphology on contrast sensitivity and reading ability in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5431-7.
124. Trueb PR, Albach C, Montes-Mico R, Ferrer-Blasco T. Visual acuity and contrast sensitivity in eyes implanted with aspheric and spherical intraocular lenses. *Ophthalmology*. 2009;116(5):890-5.
125. Lorange RW, Kaufman D, Wray SH, Mao C. Contrast visual testing in neurovisual diagnosis. *Neurology*. 1987;37(6):923-9.
126. Campbell FW, Green DG. Optical and retinal factors affecting visual resolution. *J Physiol*. 1965;181(3):576-93.
127. Artal P, Navarro R. Monochromatic modulation transfer function of the human eye for different pupil diameters: an analytical expression. *Journal of the Optical Society of America A, Optics, image science, and vision*. 1994;11(1):246-9.
128. Eğrilmez S. Kontrast duyarlılık işlevi. *Optik Refraksiyon Rehabilitasyon Temel Bilgiler*. 1: Türk Oftalmoloji Derneği; 2010. p. 193-203.
129. Campbell FW, Robson JG. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J Physiol*. 1968;197(3):551-66.
130. Enroth-Cugell C, Robson JG. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J Physiol*. 1966;187(3):517-52.
131. Falk G. Retinal physiology. In: Heckenlively JRA, G.B., editor. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. St Louis: Mosby; 1991. p. 69-84.
132. Weale RA. Aging and vision. *Vision Res*. 1986;26(9):1507-12.

133. Risse JF, Saint-Blancat P, Boissonnot M, Grillot L. [Spatial contrast sensitivity in patients with severe myopia]. *Journal francais d'ophtalmologie*. 1996;19(4):271-7.
134. Haugom B, Strand TE. Sine wave mesopic contrast sensitivity -- defining the normal range in a young population. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(2):176-82.
135. Charman WN. Effect of refractive error in visual tests with sinusoidal gratings. *Br J Physiol Opt*. 1979;33(2):10-20.
136. Freeman RD, Thibos LN. Contrast sensitivity in humans with abnormal visual experience. *J Physiol*. 1975;247(3):687-710.
137. Abrahamsson M, Sjostrand J. Impairment of contrast sensitivity function (CSF) as a measure of disability glare. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(7):1131-6.
138. Demirtaş ST, E. Önal, S. Belirgen, M. Kılıç, T. Pituiter adenomda görme disfonksiyonunun erken tanınmasında kontrast duyarlılığın yeri. *T Oft Gaz*. 2006;36:326-31.
139. Arend O, Remky A, Evans D, Stuber R, Harris A. Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(9):1819-24.
140. Sukha AY, Rubin A. High, medium, and low contrast visual acuities in diabetic retinal disease. *Optom Vis Sci*. 2009;86(9):1086-95.
141. Regan D, Neima D. Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(12):885-9.
142. Neriyanuri S, Pardhan S, Gella L, Pal SS, Ganesan S, Sharma T, et al. Retinal sensitivity changes associated with diabetic neuropathy in the absence of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1174-8.
143. Guggenheim JA, Northstone K, McMahon G, Ness AR, Deere K, Mattocks C, et al. Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2856-65.
144. Layana AG, Minnella AM, Garhofer G, Aslam T, Holz FG, Leys A, et al. Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients*. 2017;9(10).
145. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(7):720-55.

146. Campbell FC, Xu H, El-Tanani M, Crowe P, Bingham V. The yin and yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: operational networks and tissue-specific growth control. *Biochemical pharmacology*. 2010;79(1):1-9.
147. Goltzman D, Hendy GN, White JH. Vitamin D and its receptor during late development. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1849(2):171-80.
148. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Campbell RJ, Kumar R. Immunolocalization of the calcitriol receptor, calbindin-D28k and the plasma membrane calcium pump in the human eye. *Curr Eye Res*. 1995;14(2):101-8.
149. Kinnunen K, Petrovski G, Moe MC, Berta A, Kaarniranta K. Molecular mechanisms of retinal pigment epithelium damage and development of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(4):299-309.
150. Diker-Cohen T, Koren R, Ravid A. Programmed cell death of stressed keratinocytes and its inhibition by vitamin D: the role of death and survival signaling pathways. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 2006;11(4):519-34.
151. Wang J, Ohno-Matsui K, Morita I. Elevated amyloid beta production in senescent retinal pigment epithelium, a possible mechanism of subretinal deposition of amyloid beta in age-related macular degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;423(1):73-8.
152. Anderson DH, Talaga KC, Rivest AJ, Barron E, Hageman GS, Johnson LV. Characterization of beta amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2004;78(2):243-56.
153. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21(3):383-421.
154. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(2):365-79, table of contents.
155. Helming L, Bose J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*. 2005;106(13):4351-8.
156. Suzuki T, Sano Y, Sotozono C, Kinoshita S. Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on cytokine production by human corneal epithelial cells. *Curr Eye Res*. 2000;20(2):127-30.

157. Wang J, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Shimada N, Ichinose S, Sato T, et al. Amyloid-beta up-regulates complement factor B in retinal pigment epithelial cells through cytokines released from recruited macrophages/microglia: Another mechanism of complement activation in age-related macular degeneration. *Journal of cellular physiology*. 2009;220(1):119-28.
158. Devarajan G, Niven J, Forrester JV, Crane JJ. Retinal Pigment Epithelial Cell Apoptosis is Influenced by a Combination of Macrophages and Soluble Mediators Present in Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res*. 2016;41(9):1235-44.
159. Wang Y, Chiang YH, Su TP, Hayashi T, Morales M, Hoffer BJ, et al. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology*. 2000;39(5):873-80.
160. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Chauvire V, Le Gall D, Inzitari M, et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology*. 2010;62(3):139-50.
161. Annweiler C, Beauchet O, Bartha R, Graffe A, Milea D, Montero-Odasso M. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and optic chiasm volume. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):1026-8.
162. Soltan-Sanjari M, Parvaresh MM, Maleki A, Ghasemi-Falavarjani K, Bakhtiari P. Correlation between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Optical Coherence Tomography and Perimetric Parameters in Optic Atrophy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2008;3(2):91-4.
163. Chen HY, Wang TH, Lee YM, Hung TJ. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography and its correlation with visual field defects in early glaucoma. *J Formos Med Assoc*. 2005;104(12):927-34.
164. Rougier MB, Korobelnik JF, Malet F, Schweitzer C, Delyfer MN, Dartigues JF, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measured with SD-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the Alienor study. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(6):539-45.
165. Gungor A, Ates O, Bilen H, Kocer I. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early-Stage Diabetic Retinopathy With Vitamin D Deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6433-7.
166. Fjeldstad C, Fjeldstad AS, Weir JP, Pardo G. Association of vitamin D deficiency with RNFL thickness in MS individuals without history of optic neuritis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014;3(4):489-93.

167. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2013;33(3):659-74.
168. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 2014;83(10):920-8.
169. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(7):523-6.
170. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Celikbilek A, Tanik N, Gurdal C. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(2):145-51.
171. Uro M, Beauchet O, Cherif M, Graffe A, Milea D, Annweiler C. Age-Related Vitamin D Deficiency Is Associated with Reduced Macular Ganglion Cell Complex: A Cross-Sectional High-Definition Optical Coherence Tomography Study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130879.