



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

**TIP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KOROİDAL
VASKÜLER İNDEKS VE OKÜLER PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ KİŞİLER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Serkan ALTAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr. Üyesi Muhammet Derda ÖZER

VAN-2020

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

**TIP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KOROIDAL
VASKÜLER İNDEKS VE OKÜLER PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ KİŞİLER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Serkan ALTAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr. Üyesi Muhammet Derda ÖZER

VAN-2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Derda ÖZER danışmanlığında, Dr. Ahmet Serkan ALTAŞ tarafından sunulan “TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KOROİDAL VASKÜLER İNDEKS VE OKÜLER PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ KİŞİLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince .../.../..... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Üye:..... İmza:

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

İmza

TEŞEKKÜR

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

Tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Derda ÖZER' e bu çalışmaya değerli katkıları ve titiz incelemeleri, ayrıca bu tezin oluşması sürecinde aktardığı tecrübeleri ve yardımları için özellikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve uzman olan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm personel ve hemşire arkadaşlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen Çocuk Endokrinoloji Uzmanı Dr. Eda ÇELEBİ BİTKİN'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez sürecimde bilimsel anlamda desteğini esirgemeyen dostum Uz. Dr. Semih GÜLLE'ye teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük fedakarlık gösteren, desteklerini yanımda her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime ayrıca teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan desteğini hep yanımda hissettiğim, tezi yazma sürecindeki bütün aşamalarda yardımlarını esirgemeyen hayat arkadaşım, değerli eşim Yıldız ALTAŞ'a teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Serkan ALTAŞ

ÖZET

Amaç: Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki koroidal vasküler indeks (Kvi) ile oküler parametrelerin karşılaştırılması ve bu parametreler ile laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Temmuz ve Ekim 2020 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği ile Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Klinikleri'ne başvuran 10-18 yaş arası T1DM tanılı 50 (K:E=28:22) hasta ile 54 (K:E=27:27) sağlıklı çocuk kontrol grubu olmak üzere toplam 104 çocuk dahil edildi. Hastaların demografik bulguları (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, laboratuvar parametreleri) kayıt edildi. Hastaların oküler ön segmenti speküler mikroskopi (SM) ve ön segment spectral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile değerlendirildi. Arka segmenti genişletilmiş derinlikli optik koherens tomografi (EDI-OKT) ile değerlendirildi ve segmentasyon analizi ile retina tabakalarının ölçümü yapıldı. EDI-OKT ile elde edilen resimlerle koroidal vasküler indeks (Kvi) hesaplandı.

Bulgular: T1DM tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (13.66±2.22 yıla karşın 13.8 ±2.48 yıl) (p=0.738). T1DM ile kontrol grubu arasında toplam uzunluk (TL), endotel hücre yoğunluğu (EHY), santral korneal kalınlık bulguları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). T1DM tanılı hastaların kornea endotel hegzagonalite değerinin kontrol grubuna göre azaldığı saptandı (%55.38±9.09'e karşın %51.04±7.50) (p=0.011). T1DM hastalarının ortalama gangliyon hacmi kontrol grubundan daha yüksek saptandı (p=0.04). Ayrıca T1DM tanılı hastaların Kvi değeri kontrol grubundan daha düşük saptandı (p=0.013).

Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ile EHY arasında negatif yönde korelasyon saptandı (r=-0.284, p=0.050). HbA1c ile ortalama hücre boyutu (OHB) arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (r=0.285, p=0.050). Retina sinir lifi tabakası (RNFL) ile DM hastalık süresi arasında pozitif yönlü, HbA1c, C reaktif protein (CRP) ve mikroalbuminüri düzeyleri ile negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı (p<0.05). T1DM süresi ve HbA1c düzeyleri ile anlamlı korelasyon izlenen speküler mikroskopi ve OKT bulguları arasında yapılan doğrusal regresyon analizlerinde anlamlı düzeyde önemli ve açıklayıcı bulgu saptanmadı.

Sonuç: T1DM'li hastalarda kontrol grubuna göre hegzagonalite oranının ve Kvi değerinin azaldığı saptanırken HbA1C ile RNFL arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Bu nedenle, rutin oftalmolojik muayeneleride DR saptanmayan T1DM'li çocuklarda erken oküler değişikliklerin belirlenmesinde SM ve OKT kullanılması önerilebilir.

Kelimeler: Diyabetik Retinopati, Koroidal Vasküler indeks, Optik Koherens Tomografi, Speküler Mikroskopi, Tip 1 Diyabetes Mellitus

ABSTRACT

Aim: To compare choroidal vascular index (Cvi) and ocular parameters between patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) and healthy control group and evaluation of the relationship between these parameters and laboratory results.

Materials and Methods: A total of 104 children, including 50 patients with T1DM diagnosis and 54 healthy controls, who were admitted to Van Yüzüncü Yıl University ophthalmology and pediatric endocrinology and metabolism diseases clinics between July and October 2020, were included in our study. Demographic findings (age, gender, duration of diabetes, laboratory parameters) of the patients were recorded. Ocular anterior segment of the patients was evaluated by specular microscopy (SM) and anterior segment spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). The posterior segment was evaluated by EDI-OCT and retinal layers were measured by segmentation analysis. Choroidal vascular index (Cvi) was calculated from the pictures obtained by EDI-OCT.

Results: The age and gender distribution of the T1DM patient and the healthy control group were similar (13.8 ± 2.48 years versus 13.66 ± 2.22 years)($p=0.738$). There was no significant difference between T1DM and control group in terms of total length (TL), endothelial cell density (ECD), central corneal thickness findings ($p > 0.05$). It was found that corneal endothelial hexagonality value of patients with T1DM diagnosis decreased compared to the control group (55.38 ± 9.09 versus 51.04 ± 7.50) ($p=0.011$). The mean ganglion volume of T1DM patients was higher than the control group ($p = 0.04$). In addition, the Kvi value of the patients with a diagnosis of T1DM was found to be lower than the control group ($p=0.013$).

There was a negative correlation between glycated hemoglobin (HbA1c) and ECD ($r=-0.284$, $p=0.050$). Positive correlation was found between HbA1c and average cell size (AVG) ($r=0.285$, $p=0.050$). It was found that there was a positive correlation between retinal nerve fiber layer (RNFL) and duration of DM disease, and negative correlations with HbA1c, C-reactive protein (CRP) and microalbuminuria levels ($p < 0.05$). In linear regression analysis performed between specular microscopy and OCT findings, which showed a significant correlation with T1DM duration and HbA1c levels, no significant and explanatory findings were found.

Conclusion: While the hexagonality ratio and Kvi value decreased in patients with T1DM compared to the control group, it was observed that there was a negative correlation between HbA1C and RNFL in T1DM patients. Therefore, it may be recommended to use SM and OCT in the detection of early ocular changes in children with T1DM who do not have DR on routine ophthalmologic examinations.

Key words: Diabetic Retinopathy, Choroidal Vascular index, Optical Coherence Tomography, Specular Microscopy, Type 1 Diabetes Mellitus

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGE VE KISALTMALAR.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	XI
RESİMLER LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması.....	3
2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	4
2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	4
2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi.....	5
2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi	6
2.5. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	6
2.5.1. Mikrovasküler komplikasyonlar:	6
2.5.2. Makrovasküler komplikasyonlar:.....	7
2.6. Diyabetik Retinopati.....	8
2.6.1. Diyabetik retinopati insidansı.....	9
2.6.2. Diyabetik Retinopati prevalansı	9
2.6.3. Diyabetik retinopati risk faktörleri.....	10
2.7. Diyabetik retinopati patofizyolojisi	13
2.7.1. Kronik hiperglisemi.....	13
2.8. Diyabetik retinopati tipleri.....	16

2.9. Diyabetik retinopati değerlendirme yöntemleri.....	18
2.9.1. Renkli fundus fotoğrafı	18
2.9.2. Fundus floresan anjiyografi.....	18
2.9.3. Optik koherens tomografi (OKT).....	18
2.9.4. B-mod ultrason.....	18
2.9.5. Perimetri.....	19
2.10. Optik koherens tomografi:	19
2.10.1. Normal retina anatomisinin yorumlanması	19
2.10.2. OKT ile normal koroid yapının görüntülenmesi	21
2.10.3. OKT damarsal anormallikler.....	21
3.GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Hasta Seçimi	24
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	24
3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	24
3.1.3. Hastaların muayenesi	24
3.1.4. Ön segment parametrelerinin değerlendirilmesi	25
3.1.5. İris kalınlığının değerlendirilmesi	27
3.1.6. Arka segment parametrelerinin değerlendirilmesi	28
3.2. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Demografik Bulgular	34
4.2. Speküler Mikroskopi Sonuçları	35
4.3. OKT Bulguları	36
4.4. Tip 1 DM tanılı Hastaların Özellikleri.....	37
4.5. Speküler Mikroskopi ile Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu	38
4.6. OKT Ölçüm Sonuçları ile Laboratuvar Bulgularının Korelasyon Analizi.....	39
4.7. Doğrusal Regresyon Analiz Sonuçları.....	40

5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	52
EKLER.....	73



SİMGE VE KISALTMALAR

- ADA:** American Diyabet Cemiyeti
ART: Otomatik Gerçek Zamanlı
OHB: Ortalama Hücre Boyutu
CRP: C-Reaktif Protein
DK: Değişkenlik katsayısı
DCCT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Denemesi
DM : Diyabetes Mellitus
DR : Diyabetik Retinopati
DRTH: Dış retinal tabaka hacmi
DRTK: Dış retinal tabaka kalınlığı
EDI : Gelişmiş Derinlik Görüntüleme
EHY: Endotel Hücre Yoğunluğu
ET-1: Endotelin 1
GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HbA1c : Glikozillenmiş Hemoglobin
ISPAD: Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği
İRTH: İç retinal tabaka hacmi
İRTK: İç retinal tabaka kalınlığı
KK: Koroidal Kalınlık
Kvi: Koroidal Vasküler İndeks
LADA: Erişkinlikte Ortaya Çıkan Latent Diyabet
MÖ : Milattan Önce
RNFL : Retinal Sinir lifi tabakası
NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı
NPDR : Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
OKT : Optik Koherens Tomografi
PDR : Proliferatif Diyabetik Retinopati
PGF: Plasental Büyüme Faktörü

PKC : Protein kinaz C
RDW : Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (%)
ROI : Özellikle İlgilenilen Bölge
RPE : Retina Pigment Epiteli
SD : Spektral Domain
SKK : Santral Korneal Kalınlık
SRH: Santral Retinal Hacim
SRK: Santral Retinal Kalınlık
T1DM : Tip 1 Diyabetes Mellitus
TEDDY : Gençlerde Diyabetin Çevresel Belirleyicileri Çalışması
UKPDS : Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WESDR : Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetik Retinopati Sınıflandırma Tablosu.	17
Tablo 2. Demografik bulguların dağılımını gösteren tablo.	34
Tablo 3. Ön segment speküler mikroskopi ve ön segment OKT sonuçları.	35
Tablo 4. Arka segment OKT ölçüm sonuçları.	36
Tablo 5. Tip 1 DM tanılı hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri.	37
Tablo 6. Speküler mikroskop ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon.....	38
Tablo 7. OKT ile laboratuvar bulguları arasında korelasyon analizi (1).	39
Tablo 8. OKT ile laboratuvar bulguları arasında korelasyon analizi (2).	39
Tablo 9. DM süresi ile RNFL ve SKK arasındaki lineer regresyon analizi.....	40
Tablo 10. HbA1c ile TL, CD, Kvi ve AVG arasındaki doğrusal regresyon.	40

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Speküler mikroskopi ile hasta değerlendirme ekranı	26
Resim 2. Ön Segment OKT Görüntülenmesi	27
Resim 3. İris kalınlık ölçümü.	28
Resim 4. Arka segment OKT görüntülemesinin yapılması	29
Resim 5. OKT ile RNFL ölçümü.	30
Resim 6. Koroid Vasküler İndeks (Kvi) hesaplanması.	32

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitusun (DM) kronik hiperglisemisi, mikrovasküler anormalliklere ve göz komplikasyonlarına neden olabilir (Barnett, 2018; Chiang *ve ark.*, 2018). Retina dolaşımını ve koroid damar sistemini önemli ölçüde etkiler. Diyabetik retinopati (DR), kalıcı görme bozukluğuna neden olabilen ve yaşam kalitesini etkileyebilen DM'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir (Kashim, Newton and Ojo, 2018). Tüm DM formları, hiperglisemi, göreceli (Tip 2 DM) veya mutlak bir insülin eksikliği (Tip 1 DM) ve retina, renal glomerüller ve periferik sinirlerde diyabet spesifik patolojilerin gelişmesi ile karakterizedir (Karaa and Goldstein, 2015). DR, DM'nin gelişmesiyle yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Dünyada 20-74 yaş aralığındaki kişilerde körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olan retinopatinin önlenmesi ve erken tespiti oldukça önemlidir (Simonett *ve ark.*, 2017; Kashim, Newton and Ojo, 2018). Ancak klinik tanı tekniklerinin sınırlı özellikleri nedeniyle, DR'nin patolojik değişiklikleri aşikar hale gelmekte ve teşhis edildiğinde hastanın görmesi üzerinde kalıcı etkiler bırakmaktadır (Henricsson *ve ark.*, 2003; Laiginhas *ve ark.*, 2019).

Literatürde diyabetik hastalarda çeşitli koroidal değişiklikler tanımlanmıştır. Günümüzde yapılan birçok çalışma sonucunda koroidal vasküler indeks (Kvi), potansiyel olarak daha sağlam bir belirteç ve çeşitli oküler hastalıklarda koroidal damarlanma için tamamlayıcı bir araç olarak öne çıkmaktadır (Ozcaliskan *ve ark.*, 2020; Ozer *ve ark.*, 2020). Kvi, kantitatif olarak koroidal vaskülariteyi ölçülebilir ve tek başına koroidal kalınlık kullanımının kısıtlayıcı özelliklerini aşabilmektedir (K. A. Tan *ve ark.*, 2016).

Optik koherens tomografi (OKT) günümüzde diyabetik retinopatideki diyabetik makuler ödem tanı ve tedavi takibinde rutin olarak kullanılmaktadır. Optik koherens tomografi ile koroid kalınlığı, makula kalınlığı, iris kalınlığı, ön kamara açısı, retinadaki hücre tabakalarının kalınlığı ölçülebilmekte ve değerlendirilebilmektedir (Branchini *ve ark.*, 2012; Shin *ve ark.*, 2019). Spektral alanlı optik koherens tomografinin (SD-OKT) gelişmiş derinlemesine görüntülemesi, koroidal kalınlığın ölçümünü ve çeşitli korioretinal hastalıklarda koroidal damarlardaki değişikliklerin karakterizasyonunu kolaylaştırır (Gupta

ve ark., 2018). Fakat koroidal vaskülatürdeki değişiklikler ile DR'nin şiddeti arasındaki ilişkiler henüz sistematik olarak araştırılmamıştır.

Çalışmamızda buradan yola çıkarak T1DM tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda koroidal vasküler indeks ve oküler parametreler ile laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı ve Tarihçesi

Diyabetes mellitus (DM) kronik metabolik bir hastalık olup vücutta yeterince insülin üretilmemesi veya üretilen insülinin dokuda yeterli etkinlik gösterememesine bağlı oluşur (Karaa and Goldstein, 2015). DM kelime anlamı akıp giden ballı idrar (yunanca diyabet, akıp giden; mellitus ise bal anlamındadır) tanımının yansıttığı gibi, yüksek kan şekerinin idrara geçerek tadını şekerleştirmesinin yanısıra, klinik belirtilere yol açan kronik hiperglisemiyle seyreden bir hastalıktır (Lakhtakia, 2013). Antik Mısır papirüslerinde M.Ö. 1550 yılında Georg Ebers tarafından keşfedildiği ve günümüzdeki T1DM tanımının ise MS 2. yüzyılda Kapadokya'da Aretaeus tarafından verildiği düşünülmektedir. Hastalığı artmış idrar volümü, susama ve kilo kaybı bulguları ile tanımlamıştır. Aretaeus, Yunanca sifon kelimesinden gelen "diyabet" terimini kullanmıştır. Bu tanımlamaya göre “sıvı vücutta kalmaz, insanın vücudunu terk etmek için bir sifon olarak kullanır” (Ahmed, 2019).

Hipergliseminin ilk tanımı ise 1776'da Liverpool'dan Matthew Dobson tarafından yayınlanan bir makalede yapılmıştır. Edinburgh'da yaşayan cerrah John Rollo ise “mellitus” sıfatını (Latince “bal” anlamına gelen kelimedenden) ilk tanımlayan kişiydi (Marble, 1956).

Eduard von Jaeger ise 1869'da yayınlanan Oküler Fundus Hastalıkları Atlası'nda diyabetik retinopatinin ilk tanımını yapmıştır. Diyabetik retinopatinin tam resmi ise, diyabete özgü olduğunu iddia eden ilk kişi olan Julius Hirschberg tarafından 1890 yılında yayımlanmıştır (Kalantzis, Angelou and Poulakou-Rebelakou, 2006).

2.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Diabetes mellitus sınıflandırması dört temel kategoriye dayanmaktadır: Tip 1, Tip 2, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diabetes mellitus (Noctor and Dunne, 2015):

1. Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM): Genellikle otoimmün (%90) veya idiopatik (%10) olarak gözlenmekte, pankreas β hücre kaybına ve insülin yetmezliğine bağlı oluşur. Sıklıkla çocuklarda veya genç erişkinlerde görülmektedir.
2. Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM): Dokularda artmış insülin direnci veya insülin salınımında görece azalmaya bağlı gelişir. Sıklıkla 30 yaş üzeri erişkinlerde görülmektedir.
3. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM): Gebeliğin ikinci trimesterinde başlayan bir tablodur, çoğunlukla asemptomatik olup önemli doğumsal patolojiler ile seyredebilir. Doğumdan sonra düzelmeye beklenir ancak T2DM için artmış risk oluşturmaktadır.
4. Diğer spesifik tipler:

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Daha önce “juvenil başlangıçlı diyabet” ve “insüline bağımlı diyabet” olarak adlandırılan “Tip 1 diyabet – T1DM”, kronik, ömür boyu süren bir hastalıktır (Acharjee, Ghosh, Al-Dhubiab and Nair, 2013). T1DM, bir miktar insülin direnci de mevcut olmasına rağmen, esas olarak pankreastaki β hücrelerinin yıkımından kaynaklanır. İlk aşamalardan sonra hayatta kalmak için insülin tedavisi kaçınılmazdır. Hastaların $>90\%$ ’ında saptanabilir anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), anti-insülin ve/veya adacık hücre antikorları ile ilişkili otoimmünite mevcuttur (Jahromi and Al-Ozairi, 2019).

Akut başlangıçlı T1DM’li tipik genç hastalara ek olarak, daha yavaş başlayan hastalığı olan görece daha yaşlı bir grup vardır. Orta yaşta aşikar T2DM tablosu ile tanı alabilirler ancak GAD antikor ölçümleri ile değerlendirilen ve sonuçta insüline bağımlı hale gelen otoimmünite bulgularına sahip olabilirler. Bu hastalar ise erişkinlikte ortaya çıkan latent diyabet (LADA) olarak isimlendirilir (Grill, 2019).

2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Dünya çapında diyabetli kişilerin büyük çoğunluğu T2DM tanısına sahiptir. Bu, göreceli insülin eksikliğiyle birlikte insülin direnci ile karakterize edilir. Tipik olarak,

hayatta kalmak için insüline ihtiyaç duymazlar, ancak uzun yıllar sonra glisemik kontrolün sağlanabilmesi için genellikle ek insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar (Jia ve ark., 2019).

2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), genetik olarak duyarlı kişilerde, genellikle pankreas β hücrelerinin immün aracılı yıkımı ile değişken uzunlukta bir prelinik fazdan sonra gelişir ve insülin ile ömür boyu tedavi gerektirir (Maahs ve ark., 2010). Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir, ancak görülme sıklığı ergenlik çağında zirve yapar. T1DM, çocukluk çağında teşhis edilen en yaygın kronik hastalıklardan biridir. İnsidansı popülasyonlar arasında ve hatta popülasyonlar içinde büyük ölçüde farklılık gösterir (Diaz-Valencia ve ark., 2015). Amerika'da son yıllarda T1DM insidansı yıllık %5.3 oranında artış göstermektedir. 2005 ile 2020 yılları arasında 5 yaşından küçük çocuklarda yeni tanı T1DM vakalarının 2 katına çıkacağı, 15 yaşından küçüklerdeki prevalansın ise %70 oranında artacağı öngörülmektedir (Egro, 2013).

Çocukluk çağında, görülme sıklığı kadınlarda ve erkeklerde benzerdir, ancak çoğu popülasyonda yaklaşık 15 yaşından sonra görülme sıklığında 1.3 ila 2.0 kat erkek fazlalığı vardır. Çocuklukta görülme sıklığı ülkeler arasında büyük ölçüde değişir (Mauvais-Jarvis, 2017).

Çocukluk çağında başlayan T1DM insidansı her takvim yılında %3-4 artmıştır ve zamanla genetik faktörlerle açıklanamayan daha genç yaşlarda başlama yönünde artış eğilimi vardır. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir (Egro, 2013; Diaz-Valencia ve ark., 2015). Virüs enfeksiyonları ve beslenme faktörleri risk olarak gösterilmiştir, ancak çevresel bir risk faktörü belirlenmemiştir (Craig ve ark., 2019; Xia ve ark., 2019).

T1DM, insülin döneminden önce ölümcül bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. İnsülin replasman tedavisi ve T1DM yönetimindeki diğer ilerlemeler T1DM'li hastaların prognozunu iyileştirmiş olsa da, ölüm oranları benzer yaş grubuna oranla en az iki kat daha yüksektir. Bunun nedeni, yaklaşık 30 yaşından sonra kardiyovasküler hastalık dahil, hastalığın akut ve kronik komplikasyonlarıdır (Wu ve ark., 2014; Thunander ve ark., 2020).

2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi

Hastalığın klinik başlangıcından önce adacık otoimmünesinin ortaya çıkması ile ilgili çalışmalar sayesinde T1DM patogenezinin anlaşılmasında önemli ilerleme sağlanmıştır. Otoimmün T1DM, pankreas beta (β) hücrelerine karşı immünolojik tolerans kaybından kaynaklanır ve çevresel faktörlerin, otoimmünesinin başlatılması veya ilerletilmesinde veya her ikisinde rol oynadığı düşünülmektedir (van Belle ve ark., 2011).

Kromozom 6'daki HLA-DQ, T1DM riski için en önemli genetik faktör olmaya devam etmektedir. Bu HLA sınıf II heterodimerik proteinlerin gerekli olduğu ancak hastalık için yeterli olmadığı iyi bilinmektedir (Craig ve ark., 2019; Goodwin, 2019). Adacık otoimmünesinin tetiklenmesinden hangi çevresel faktörlerin sorumlu olabileceği konusunda hâlâ yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla ilgili olarak T1DM gelişimini tetikleyici faktörlerin araştırılması için Gençlerde Diyabetin Çevresel Belirleyicileri [(The Environmental Determinants of Diabetes in the Young Study (TEDDY)] benzeri çalışmalara ihtiyaç vardır (Rewers ve ark., 2018).

2.5. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetes mellitus kronik progresif bir hastalıktır. Akut ciddi komplikasyonlara (diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik non ketotik koma, hipoglisemi vd.) neden olabileceği gibi kronik süreçte önemli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir (Melendez-Ramirez ve ark., 2010; Bouhanick ve ark., 2013).

2.5.1. Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik retinopati,
- Diyabetik nefropati,
- Diyabetik nöropati.

2.5.2. Makrovasküler komplikasyonlar:

- Serebrovasküler hastalık,
- Koroner arter hastalığı,
- Diyabetik ayak,
- Periferik arter hastalığı
- Enfeksiyonlar.

Diyabet ilişkili mikrovasküler komplikasyonlar, hiperglisemiye uzun süre maruz kalmadan kaynaklanır. Hiperglisemi, glikoz alımını azaltamayan hücelere zarar vererek hücre içi hiperglisemiye neden olur (Giacco and Brownlee, 2010; Forbes and Cooper, 2013).

Hücre içi hiperglisemi dokulara beş temel mekanizma ile zarar verir:

1. Polyol yolu boyunca artan glikoz ve diğer şeker akışı;
2. Gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) artmış hücre içi oluşumu;
3. AGE'ler için reseptörün ekspresyonunun ve bunu aktive edici ligandlarının artması;
4. Protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu;
5. Heksozamin yolunun aşırı aktivitesi.

Serbest oksijen radikallerinin mitokondriyal alanda artışı üretimi, bu mekanizmaların her birini harekete geçirir. Hipergliseminin neden olduğu mitokondriyal süperoksit üretiminin kalıcı sonuçları, glisemik seviyelerin ("*glisemik hafıza*") iyileşmesinden sonra doku hasarında devam eden ilerlemeyi de açıklayabilir. Mikrovasküler komplikasyonların gelişimindeki bireysel farklılıklar süperoksit dismutaz 1 (SOD-1) genindeki polimorfizmlerle ilişkilendirilmiştir (Chen ve ark., 2018). Hiperglisemiye bağlı mitokondriyal Serbest oksijen radikallerinin üretimi, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1) transaktivasyonunu körelterek iskemiye neovasküler yanıtı da bozar (Volpe ve ark., 2018; Lalwani ve ark., 2019).

2.6. Diyabetik Retinopati

1877'de, Mackenzie ve Nettleship, diyabetik retinopati (DR) hakkındaki ilk patolojik raporlardan birinde kapiller anevrizmaların olduğunu gözlemlemiştir (Kalantzis ve ark., 2006). T1DM'li kişilerin üçte ikisinin yaşamları boyunca PDR için lazer tedavisine ihtiyaç duyması beklenmektedir. Aynı çalışmada 4 yıllık panretinal fotokoagülasyon insidansı, maküler lazer oranından 2,5 kat daha fazladır. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında PDR oranı o kadar yüksek değildir ancak T2DM'li 3 hastadan 1'inde yaşamları boyunca lazer tedavisi gerektiren görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati gelişeceği tahmin edilmektedir (Klein ve ark., 1984).

Diyabetik retinopati (DR), diyabetin klinik olarak iyi tanımlanmış, spesifik mikrovasküler bir komplikasyonudur ve neredeyse tüm DM hastalarında zaman içinde farklı derecelerde gelişebilmektedir. DR, gelişmiş ülkelerde çalışma yaşındaki yetişkinlerde görme kaybının önde gelen nedeni olan en yaygın ve spesifik oküler komplikasyondur. Dünya çapında DM tanılı olan 366 milyon kişinin üçte birinde DR gelişmekte ve bunların üçte birinde görmeyi tehdit edebilecek düzeyde ciddi veya proliferatif retinopati ile diyabetik maküla ödemi gelişim riski mevcuttur (Yau ve ark., 2012; Ting ve ark., 2016; Song ve ark., 2018).

DR'nin, diyabetli kişilerin %10-20'sinde görme bozukluğuna neden olduğu bildirilmektedir. DR'ye bağlı görme kaybı gelişmiş ülkelerde azalma trendinde görünse de, dünya çapında, özellikle optimal tıbbi bakıma erişimin sınırlı olabileceği gelişmekte olan ülkelerde hızla artan diyabetli kişi sayısı, bu hastalığın küresel yükünde sürekli bir artışa yol açmaktadır. Görme kaybı prevalansı, diyabetin süresi, kan şekeri, kan basıncı kontrolü rutin tarama ve önleyici lazer tedavisinin başarısından etkilenmektedir. (Flaxman ve ark., 2017; Tóth ve ark., 2019).

Son epidemiyolojik, genetik ve deneysel çalışmalar DR'nin altında yatan patofizyolojiyi daha iyi anlamamızı sağlamıştır (Bressler ve ark., 2017). Buna ek olarak, son yıllarda anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ajanları kullanılarak

sistemik tedavi ve oküler tedavi dahil olmak üzere, DR için kanıta dayalı tedavi stratejilerine ilişkin güncel veriler sağlayan birkaç büyük fazlı klinik çalışma yapılmıştır (Wubben and Johnson, 2019). Bunlar, DR ve diyabetik makula ödemi yönetiminde paradigmanın önemli ölçüde değişimine neden olmuştur (Bolinger and Antonetti, 2016).

2.6.1. Diyabetik retinopati insidansı

Diyabetik retinopatinin insidansı ve doğal seyri hakkında az sayıda veri vardır. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışmasında (WESDR), 15 yıl veya daha uzun süredir tip 1 diabetes mellituslu (T1DM) kişilerin %77'sinde diyabetik retinopati (PDR), meydana geldiği gösterilmiştir. 4 yıllık retinopati insidansı %40, 10 yıllık retinopati insidansı %60-70 iken 10 yıllık makula ödem insidansı ise %15-25 saptanmıştır (Klein ve ark., 1984).

Bu bulgularla karşılaştırmak ve retinopatiyi saptamak amacıyla objektif yöntemlerin kullanıldığı, uzun dönemli, toplum temelli insidans verileri daha azdır. Çok merkezli randomize klinik bir çalışma olan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS), 6 yıllık retinopati insidansı %41 saptanmıştır (Kohner, 2008). Liverpool Diyabetik Göz Çalışması'nda ise birinci yılda görme tehdit eden retinopati insidansı %0,3 oranında bildirmiş ve bu oranın beşinci yılda %1,8'e yükseldiği bildirilmiştir (Younis ve ark., 2003).

Son 30 yılda geliştirilmiş retinopati programları, risk faktörlerinin daha iyi tanınması ve retinopati yönetimiyle orta ila şiddetli mikrovasküler komplikasyonların hem görülme sıklığında hem de insidansında azalmaya yol açtığı yönünde bazı görüşler mevcuttur (Lin ve ark., 2019).

2.6.2. Diyabetik Retinopati prevalansı

DR epidemiyolojisi literatürde oldukça iyi tanımlanmıştır. Birçok ülkede, DR çalışan yaşlı yetişkinlerde önlenebilir körlüğün en sık nedenidir. Yau ve ark. tarafından yapılan büyük bir meta-analizde toplam 22.896 diyabet hastası ile dünya çapındaki 35

çalışmaya dayanan DR'nin genel prevalansı tanımlanmış ve herhangi bir düzeydeki retinopati prevalansının %34,6 olduğunu, %10,2'sinde ise görmeyi tehdit eden retinopati geliştiği tahmin edilmiştir (Yau *ve ark.*, 2012).

Retinopati prevalansındaki farklılıklar, popülasyon seçimindeki farklılıklara ve retinopatiyi değerlendirme yöntemlerine bağlı olabilir. Birçok Asya ülkesinde DM prevalansı son iki dekada önemli ölçüde artmıştır (Ma and Chan, 2013) ve Asya'da potansiyel bir DM salgını konusunda endişe bulunmaktadır (Song *ve ark.*, 2018; Yang *ve ark.*, 2019).

2.6.3. Diyabetik retinopati risk faktörleri

2.6.3.1. Modifiye edilebilir risk faktörleri

2.6.3.1.1. Hiperglisemi

Tip 1 diabetes mellituslu (T1DM) hastalar için yoğun kan şekeri kontrolünün yeni başlayan DR riskini azalttığı ve mevcut DR'nin ilerlemesini yavaşlattığı Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması (DCCT)'nda vurgulanmıştır (Sousa *ve ark.*, 2019). Benzer şekilde UKPDS çalışmasında tip 2 diyabet (T2DM) için yoğun kan şekeri kontrolünün yeni başlayan DR riskini azalttığını ve T2DM'li hastalar için mevcut DR'nin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (Harreiter and Roden, 2019). Yoğun glisemik kontrol ile glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerini %1 azaltmak DR riskini %15-40 oranında, görmeyi tehdit eden retinopatiye ilerleme riskini %25, lazer fotokoagülasyon ihtiyacını %25-30, körlük riskini ise %16 azaltır (Higgins *ve ark.*, 2007; Schnell *ve ark.*, 2017).

2.6.3.1.2. Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyonun kontrolünün, yeni başlayan DR riskini azalttığı ve mevcut DR'nin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (Lingam *ve ark.*, 2018). Sistolik kan basıncında 10 mmHg azalmayla hipertansiyonun kontrol altına alınması, DR ilerleme riskini %34, görme kaybı riskini %37 ve lazer fotokoagülasyon ihtiyacını ise %35 oranında azaltır (Wat *ve ark.*, 2016).

2.6.3.1.3. Hiperlipidemi

Yüksek serum lipid seviyesinin, maküler eksüdalar ve orta derecede görme kaybı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır; Yüksek serum lipid seviyelerinin azaltılmasıyla sert eksüdaların kısmi gerilemesi mümkün olabilmektedir (Modjtahedi *ve ark.*, 2016). Epidemiyolojik çalışmalarda, serum lipid seviyeleri ile DR arasında tutarlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmalar fibratların DR ilerlemesine karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir (Fagan and Chong, 2015).

2.6.3.1.4. Sigara

Sigara içiminin T1DM'de DR'nin ilerlemesinde bir risk faktörü olabileceğine dair bazı bulgular mevcut olmakla birlikte T2DM için sonuçlar karmaşıktır (Cai *ve ark.*, 2018). Bununla birlikte tüm DM tanılı hastalara mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının iyi sonlanım amacı ile sigara bırakması önerilmektedir.

2.6.3.2. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

2.6.3.2.1. Diyabet süresi ve diyabet tipi

DR'nin ilerlemesinin değiştirilemez ana belirleyicisi diyabet hastalık süresidir. Epidemiyolojik çalışmalarda diyabetik retinopati prevalansının DM süresi ile arttığı gösterilmiştir (Endo *ve ark.*, 2019). WESDR çalışması, hastalık süresi 20 yıldan fazla olan T1DM hastalarının yaklaşık %99'unda ve T2DM hastalarının ise %60'ında DR geliştiği bildirilmiştir. DR, hastalık süresine bakılmaksızın 10 yaşın altındaki çocuklarda nadiren geliştiği için başlangıç yaşı da önemli bir rol oynamaktadır (Klein *ve ark.*, 1984). T2DM tanılı hastalarda ise DR görülme sıklığı zamanla artar. 11-13 yıldan sonra hastaların %23'ünde nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) görülürken 14-16 yıl sonra %41'inde, 16 yıldan sonra da yaklaşık %60'ında NPDR görülür (Klein *ve ark.*, 1984; Voigt *ve ark.*, 2018).

2.6.3.2.2. Yaş

Diyabetik retinopati gelişimi ile yaş arasında oldukça karmaşık bir bağlantı vardır. WESDR çalışmasında 10 yıl veya daha kısa süreli diyabeti olup tanı yaşı 30'un altında olanlarda, retinopatinin şiddetinin muayene sırasındaki ileri yaşla ilişkili olduğu gösterilmektedir (Scanlon ve ark., 2016). Tanı anındaki yaş 30 veya daha fazla olan hastalarda ise retinopatinin şiddeti tanı anında genç yaşla ilişkili saptanmıştır. UKPDS'de ise DR tanılı kişilerde ilerleme hızı ileri yaşla ilişkili bulunmuştur (Higgins ve ark., 2007; Khan ve ark., 2019).

2.6.3.2.3. Cinsiyet

T1DM tanılı kadınlarda gebelik ve ergenlik dönemi diyabetik retinopati için artmış risk ile ilişkilidir. WESDR'de, ergenlik başlangıcının bir göstergesi olan menarştan sonraki diyabet süresi, menarştan önceki diyabet süresine kıyasla %30 fazla retinopati riski ile ilişkili bulunmuştur (Klein ve ark., 1984). Gebelik de benzer şekilde T1DM ve T2DM hastalarında diyabetik retinopatinin ilerlemesinde ve görmeyi tehdit eden sonuç riskinde artış ile ilişkilidir (Morrison ve ark., 2016; Mauvais-Jarvis, 2017).

2.6.3.2.4. Irk ve etnik köken

Diyabetik retinopati prevalansındaki ırksal/etnik farklılıklar son araştırmaların ana odağı olmuştur. Nüfus temelli araştırmalar, retinopati risk faktörlerinin dağılımındaki farklılıklar ile tam olarak açıklanmayan DR'nin prevalansının ve şiddetinin Afrikalı Amerikalılar, Hispanikler ve Güney Asyalılarda daha yüksek olduğunu göstermektedir (Moore ve ark., 2019).

2.6.3.2.5. Genetik yatkınlık

Diyabetik retinopati için genetik bir bileşeni destekleyen kanıtlar mevcuttur. Diyabetli tek yumurta ikizleriyle ilgili erken dönem çalışmalar bu konuda önemli sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır. DR'nin ciddiyeti ile insan lökosit antijenleri arasındaki ilişki, tek

tip olarak kabul edilmese de, bir dizi çalışmada öne sürülmüştür (Han ve ark., 2019; Li ve ark., 2019).

Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Denemesini (DCCT) içeren aile içi veri toplama çalışmaları ve klinik çalışmalar, paylaşılan risk faktörlerinden bağımsız olarak DR için kalıtsal bir eğilim göstermiştir. Diğer popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar, yaşam tarzı veya çevresel faktörlerle tam olarak açıklanmayan şiddetli DR için benzer kalıtım özellikleri bildirmiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde ise DR ile ilişkili birkaç gen (örneğin aldoz redüktaz geni) tespit edilmiştir (Obrosova and Kador, 2011).

2.6.3.2.6. Katarakt cerrahisi

Diyabetli hastalarda, katarakt cerrahisinin diyabetik retinopatinin gelişimini ve ilerlemesini şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Denniston ve ark., 2017). Katarakt cerrahisi sonrası maküla ödemi, diyabetik hastalarda ve özellikle önceden DR bulunan hastalarda görme kaybının önemli bir nedenidir (Jeng ve ark., 2018).

2.7. Diyabetik retinopati patofizyolojisi

Kronik hiperglisemiye ve diğer risk faktörlerine (hipertansiyon, hiperlipidemi, vd.) maruz kalmanın, diyabetik retinopatide ortaya çıkan mikrovasküler hasar ve retinal disfonksiyon ile sonuçlanan bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik değişikliği tetiklediği düşünülmektedir (Wang and Lo, 2018).

2.7.1. Kronik hiperglisemi

Kronik hiperglisemi DR'nin başlıca sebebidir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlarını Belirleme Grubu'nun 1993 yılında yaptığı bir çalışmada diyabetik retinopati hastalarında yoğun glisemik kontrolün DR gelişimini yaklaşık %76 oranında azalttığı saptanmıştır.

2.7.1.1. Histopatolojik bulgular

Diyabetik retinopati, bir mikroanjiopati tablosudur. Diyabetik retinopati gelişiminde patofizyolojik mekanizmalar şu şekilde sayılabilir:

2.7.1.1.1. Kapillerlerde perisit kaybı

Yüksek glikoz konsantrasyonlarına duyarlı olan ve apoptoz geçiren perisitlerin yoğunluklarındaki azalma, DR'de erken ve önemli bir olaydır. Perisit kaybından sonra olan retinal kapiller endotel hücrelerinin kaybı ile birlikte asellüler kapiller damar oluşumu görülür (Beltramo and Porta, 2013).

2.7.1.1.2. Kapiller bazal mambranda kalınlaşma

DR'nin erken bir histopatolojik bulgusu, bazal membranın kalınlaşmasıdır. DRP'de kapiller bazal membranlardaki kalınlaşma, elektron mikroskopisinde normalde homojen izlenen bazal membranın kollajen diziliminin vakuollü görünüm alması şeklinde izlenebilir (Sosna, 2002). Bu bulgunun gelişmesinde aldoz redüktaz yolağının, ya da bazal membranın bileşenlerinin enzimatik ve enzimatik olmayan glikozilasyonunun sorumlu olduğu belirtilmektedir (Sosna, 2002).

2.7.1.1.3. Artmış kapiller geçirgenlik

Endotel hücreleri, iç kan-retina bariyerini koruyan sıkı bağlantılarla sürekli bir tabaka oluşturur. DR'de iç kan-retina bariyeri parçalanarak plazma proteinlerinin sızmasına neden olabilmektedir. Mikroanevrizmalar etrafında fokal sızıntı da gözlenir, ancak bu muhtemelen yapışkan lökositlerden salınan inflamatuvar aracılardan kaynaklanır (Miloudi *ve ark.*, 2019).

2.7.1.1.4. Mikroanevrizmalar

Mikroanevrizma, diyabetli hastalarda retinal mikrovasküler hastalığın ayırt edici özelliğidir. Mikroanevrizmaların damar duvarındaki destekleyici perisitlerin kaybı ve hidrostatik basınçtaki lokal artış sonucu zayıflayan veya hasar gören kapiller duvarın

asimetrik dilatasyonları olabileceği öne sürülmüştür. Erken evre mikroanevrizmalar, çok sayıda monosit ve polimorfonükleer hücreler ile yoğun bir şekilde infiltre olabilir (Pappuru ve ark., 2019).

2.7.1.1.5. Vasküler düz kas hasarı

Diyabetik insan retinasında retinal arterler ve arteriyollerde vasküler düz kas hücrelerinin progresif hasarı tespit edilmiştir (Roy ve ark., 2020).

2.7.1.1.6. Retinal kan akımı

Diyabette yapılan klinik hemodinamik çalışmaların çoğu, artmış kan akışı ve bozulmuş oteoregülasyonun DR'nin özellikleri olduğu sonucuna varmıştır. Retinal arteriyollerin kalıcı genişlemesi, diyabette iyi bilinen bir fenomendir. DR ilerledikçe, bazı çalışmalarda artmış trombosit duyarlılığı ve koagulabilitesinin artması sonucu arttığı düşünülen, giderek daha geniş ve yaygın retinal iskemi alanları gelişir (Cunha-Vaz ve ark., 2011).

2.7.1.1.7. Aselüler kapiller

DR'ye bağlı retinal kapiller tıkanıklıklarının aydınlatılmasında insan retinasında yapılan in-situ çalışmalarda, mikrovasküler yapılarda artmış perisit ve endotel hücre ölümüne bağlı aselüler kapillerlerin oluştuğu gösterilmiştir (Toh ve ark., 2019).

2.7.1.1.8. Biyokimyasal mekanizmalar

Diabette görülen kronik hipergliseminin yol açtığı mikrovasküler değişikliklerin, hücresel seviyede başlıca sayılan biyokimyasal yolaklar üzerinden geliştiği düşünülmektedir (Behl ve ark., 2016; Eshaq ve ark., 2017):

- Aldo redüktaz yolu
- İleri glikozilasyon son ürünlerinin (AGE) oluşması
- Reaktif oksijen türlerinin oluşması

- Protein kinaz C (PKC) yolu
- Hücresel glukoz transportunun bozulması.

2.7.1.1.9. Vazoaktif Faktörler

Endotel bütünlüğünün bozulması ile retina dolaşımı tehlikeye girer ve iskemik retinadan salgılanan VEGF aracılığı ile yeni damarlanma başlar. VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktöründen oluşan (PGF), neovaskülarizasyonun bilinen en potent uyarıcılarını içermektedir. DMÖ patofizyolojisinde VEGF-A'nın VEGF-165 izoformu sorumlu tutulmaktadır ve VEGF-A, tirozin kinaz biçimindeki VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanarak sinyal kaskadlarını tetikler (Wilkinson-Berka, 2004).

PKC yolu, endotelin 1 (ET-1) başta olmak üzere endotelinlerin ekspresyonunu artırarak vazokonstriksiyona yol açar. Buna ek olarak, diabete bağlı oluşan glikozilasyon son ürünleri de doğrudan ET-1 ve VEGF ekspresyonunu arttıran başka bir faktördür (Lin ve ark., 2018; Wu ve ark., 2018).

2.8. Diyabetik retinopati tipleri

DRP, başlıca proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) aşamaları olmak üzere, klinik bulgulara göre 'Early Treatment Diabetic Retinopathy' Çalışması'nda (ETDRS) belirtildiği şekilde sınıflandırılmaktadır (Solomon and Goldberg, 2019). Bu evreleme sisteminde mikroanevrizma, atılmış pamuk manzarası, neovaskülarizasyon, vitröz hemoraji, sert ve yumuşak eksüda görünümüne ve yayılımına göre Proliferatif ve Non-Proliferatif Retinopati olarak sınıflandırma yapılmaktadır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Diyabetik Retinopati Sınıflandırma Tablosu.

Non proliferatif diyabetik retinopati	Çok hafif NPDR	Sadece mikroanevrizmalar mevcut.
	Hafif NPDR	Aşağıdakilerden herhangi biri veya tümü: <ul style="list-style-type: none">• Mikroanevrizmalar, retina kanamaları, eksüdalar, pamuk-yün lekeleri,• İntraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) veya önemli venöz boncuklanma yok.
	İlimli NPDR	<ul style="list-style-type: none">• 3 kadranda ciddi retinal hemoraji , (her kadranda yaklaşık 20 adet orta veya büyük retinal hemoraji) veya ilimli IRMA• Anlamlı venöz boncuklanma (en fazla 1 kadranda)• Sıklıkla pamuk –yün lekeleri mevcut
	Ciddi NPDR	4-2-1 kuralı (bir veya daha fazlası) <ul style="list-style-type: none">• Bütün kadrarlarda (4 kadranda) ciddi hemoraji varlığı• 2 veya daha fazla kadranda anlamlı venöz boncuklanma• 1 veya daha fazla kadranda ilimli IRMA
	Çok ciddi NPDR	Ciddi NPDR deki kriterlerin iki veya daha fazlasının olması
Proliferatif diyabetik retinopati	Hafif- ilimli PDR	Diske neovaskularizasyon (NVD) veya retinanın başka bir yerinde neovaskularizasyon (NVE) olması (Yüksek riskli PDR kriterlerini karşılmayan)
	Yüksek riskli PDR	<ul style="list-style-type: none">• 1/3 disk alanından büyük NVD• Herhangi bir büyüklükteki NVD ile birlikte vitröz hemoraji• 1/2 disk alanından büyük NVE ile birlikte vitröz hemoraji
	İlerlemiş diyabetik göz hastalığı	Traksiyonel retina dekolmanı, ciddi kalıcı vitröz hemoraji ve neovasküler glokom

2.9. Diyabetik retinopati değerlendirme yöntemleri

2.9.1. Renkli fundus fotoğrafı

Dijital renkli fundus fotoğrafı, retina lezyonlarının bir kaydı olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır (Gulshan *ve ark.*, 2016).

2.9.2. Fundus floresan anjiyografi

Bu, sodyum floresein enjeksiyonunun kola hızlı bir şekilde verildiği ve mavi ışıktaki boyanın flüoresansının retinada görüldüğü gibi fotoğrafların çekilmesini sağlayan tanı aracıdır teşhis prosedürüdür (Cicinelli *ve ark.*, 2019). Floresein boyası mide bulantısı, kusma, ara sıra senkop, deri döküntüleri ve kaşıntı gibi birkaç yan etkiye neden olur. Bronkospazm, anafilaktik çok ve kalp durması gibi ciddi yan etkileri oldukça nadirdir (Kornblau and El-Annan, 2019).

2.9.3. Optik koherens tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi (OKT), interferometri kullanarak yansıyan optik dalgaları yorumlayan bir görüntüleme tekniğidir. OKT görüntüleri, kesitsel görüntüler veya topografik haritalar olarak sunulabilir.

2.9.4. B-mod ultrason

B-mod ultrason değerlendirmesi, vitröz kanamanın yoğunluğunu ve kapsamını, ayrıca retina muayenesinin yapılamadığı, retinanın izlenemediği durumlarda retina dekolmanının varlığını veya yokluğunu incelemek için kullanır. Ayrıca DR komplikasyonlarının tespiti ve değerlendirilmesi için oftalmolojik uygulamada minimum rahatsızlık ile kullanılabilen hızlı, invazif olmayan bir görüntüleme tekniğidir (Mohamed *ve ark.*, 2018).

2.9.5. Perimetri

Perimetri, normalde bağımsız olarak her bir gözün görüş alanını değerlendirmek için yapılır. Görsel alanı haritalamak ve ölçmek için tanımlanmış bir arka planda test hedeflerinin varlığının tespit edilmesiyle görsel alandaki diferansiyel ışık hassasiyetinin sistematik olarak ölçülmesine dayanır (Parikh *ve ark.*, 2006).

2.10. Optik koherens tomografi:

Optik koherens tomografi (OKT) canlı dokuların optik özelliklerini ölçerek noninvaziv gerçek zamanlı kesitsel görüntülenmesini sağlar. Arka segment görüntülenmesinde OKT kullanımı ilk defa Huang *ve ark.* tarafından 1991 de bildirilmiştir (Huang *ve ark.*, 1991). 1990'ların ortasından itibaren klinik ortamda kolaylıkla kullanılabilir olduğundan beri OKT, oftalmologların bazı göz hastalıklarının tanı ve takip yöntemlerinde bir çığır açmıştır. B-mod ultrasonografiye benzer bir yöntemle çalışan OKT'de B-mod ultrasonografiden farklı olarak ses dalgası yerine 800–840 nm arasında değişen diod laser ışık kaynağı kullanılmaktadır (Adhi and Duker, 2013).

Kullanım kolaylığı, noninvazif olması, retinanın durumu ve onun çevre yapılarla olan ilişkisi açısından sağladığı bir çok veri olması sebebiyle oldukça yaygın kullanılmaktadır. Ayrıca; glokom, ön segment değerlendirme ve takibi için bir görüntüleme aracı olmasından ötürü daha geniş bir kullanım alanına sahiptir (Lluch *ve ark.*, 2016).

2.10.1. Normal retina anatomisinin yorumlanması

OKT ile normal morfoloji ve yapısal anormallikleri imgeleme yeteneği, farklı yoğunluktaki biyolojik dokuların (ör., normal retina, RPE, koroid, vitreous, kanama, ödem, drusen, vs.) farklı geri saçılma (backscattering) özelliklerinin olması durumuna dayanır. Normal bir retinanın OKT taraması retina ve vitreous, retina ve RPE, ve RPE ile koroid arasında ayırım yapabilme özelliği de dahil olmak üzere karakteristik özellikler gösterir (Grover *ve ark.*, 2010). Foveal depresyon iyi gösterilmiştir. OKT'nin son zamanlarda çıkan

versiyonlarında retina katmanlarının detayları gittikçe daha iyi görüntülenebilmektedir (Chan ve ark., 2006).

OKT görüntü kesiti retinanın histolojik anatomisine yakın benzerlik gösterir. Hücresel detayların gösterimi ticari olarak bulunan mevcut OKT teknolojisiyle henüz mümkün değildir. Fakat, retinanın hücresel ve hücresel olmayan elementleri arasında ayırım yapmak mümkündür. Ultra yüksek çözünürlüklü görüntüleme teknolojisi daha da büyük çözünürlük seviyesi sağlamaktadır (Shousha ve ark., 2013; Nanji ve ark., 2015).

Fovea, iç retina katmanlarının eksikliği yüzünden ve sadece kalınlaşmış fotoreseptör tabakanın ve dış nükleer tabakanın varlığından dolayı kendi normal inceliğinde görüntülenmektedir. Farklı retina katmanlarının yoğunluk ve yansıtıcılık farkının olmasından dolayı tabakalar halinde görülür. Yansıtıcılık düzeyine göre renklendirilmiş bir şekilde gösterilir (Guha Mazumder ve ark., 2017; Kim and Park, 2020). Yüksek biyolojik yansıtmaya sahip yapılar kırmızı ile, orta derecedeki yansıtmaya sahip olanlar sarı/yeşille ve düşük yansıtmaya sebep olanlar mavi ile temsil edilir. Yansıtma sinyalinin yokluğu da siyah ile gösterilmiştir. Sinir lifi tabakası (nerve fiber layer, NFL) ve pleksiform katmanları yatay olarak yönelmiş aksonal yapılar olduklarından dolayı yüksek derecede yansıtıcıdır (Sugita ve ark., 2015). NFL optik sinire yaklaştıkça kalınlık ve yansıtma bakımından artış gösterir. Nükleer katmanlar daha az yansıtıcıdır ve kesitsel imgelerde maviden siyaha değişen renklerde görünürler. RPE ve koryokapillerin yüksek seviyedeki melanin ve vasküler içerikleri sayesinde en dıştaki, görünebilen, en çok yansıtıcı yapıyı oluştururlar (Gupta ve ark., 2018). Bu iki katman genellikle geleneksel OKT görüntülemesiyle birbirlerine olan yakınlıklarından dolayı ayırt edilemezler.

OKT nicel (kantitatif) sonuçları genellikle bir retina haritasında gösterilir. Makula yapay olarak dokuz bölgeye ayrılır ve ortalama retina kalınlığı her bölge için hesaplanır. Haritanın iç halkasının çapı 1.0 mm'dir ve fovea ile kabaca uygunluk sağlar (Zhou ve ark., 2020). Orta halkanın 3.0mm'lik bir çapı ve dış halkanın da 6.0 mm'lik çapı vardır ki bu, eksensel taramaların çapını oluşturur. Renk kodlanmış bir harita, sayısal değerlerin çabuk yorumlanmasına olanak vermek için açıklama ile birlikte gösterilir. Daha büyük retina

kalınlıkları kırmızı ve beyaz gibi ‘daha sıcak’ renklerle temsil edilir (Lee ve ark., 2016). Ortalama retina kalınlığı yeşil ile, retinanın ince veya atrofik alanları ise mavi ya da siyah gibi ‘daha soğuk’ renklerle temsil edilir. Merkezi retina veya fovea kalınlığı ve makulanın toplam hacmi sayısal biçimde gösterilir. Merkez noktanın standart sapması, tarama protokolünde merkezden geçen altı noktanın karşılaştırılmasıyla bulunmakta ve merkez noktasıyla beraber kaydedilmektedir (Grover ve ark., 2010).

2.10.2. OKT ile normal koroid yapının görüntülenmesi

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

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

2.10.3. OKT damarsal anormallikler

2.10.3.1. Diyabetik makula ödemi

Diyabetlilerde görme kaybının en önde gelen sebebi makula ödemidir. On ya da daha fazla yıldır diyabeti olan hastaların yaklaşık %14-25'ini etkiler (Trichonas and Kaiser,

2014). OKT, mevcut diyabetik makula ödeminin belirlenmesine ve miktarının belirtilmesine, ödemin fovea bölgesine yakınlığına ve tedaviye alınan yanıtın ortaya konulmasına yardımcı olmak için kullanılabilir. Yakın zamanda bazı klinik çalışmalar OKT ile ölçülen retina kalınlığını ikincil bulgu olarak kabul etmişlerdir. Standardize görme keskinliği ile yapılan karşılaştırmalarda değişken korelasyon oranları bulunmuştur fakat tedaviye alınan morfolojik yanıtlar OKT ile oldukça iyi gözlemlenebilmektedir. Klinik uygulamada diyabetik makula ödemi olan hastaların özellikle intravitreal steroid yada anti-VEGF enjeksiyonlarıyla tedavi edilenlerin takibinde OKT kullanımı epeyce artmıştır. Subklinik makula ödemi de sadece OKT görüntülemesi ile değerlendirilebilir (Moschos, 2014).

2.10.3.2. Koroid

Skleranın iç yüzeyindeki ince, yumuşak ve kahverengi kata verilen isimdir. Arkasında optik sinirden önde siliyer cisme kadar uzanır. Oldukça yoğun bir damar yapısına sahiptir (100 gr doku başına yaklaşık 800-2000 ml/dk). Tüm oküler kan akımının %85'i koroid üzerinden olmaktadır. Dış yüzeyi pürüzlü, iç yüzeyi ise düzgün yapıda olup retina pigment epiteline (RPE) sıkıca tutunur. Koroid, gözde en fazla metabolik aktiviteye sahip olan retinal dış katların oksijenizasyonunu, beslenmesini ve ısı regülasyonunu sağlar.

Koroid arteriyel dolaşımı uzun ve kısa arka siliyer arterler ve ön siliyer arterlerin rekürren dalları tarafından sağlanır. Koroid venöz drenajı ise vorteks venlerine olur. Koroid retinadan skleraya doğru sırasıyla: Bruch membranı, koryokapillaris, orta büyüklükte koroid damarları (Satler tabakası), büyük koroid damarlarından (Haller tabakası) oluşur. Bruch zarı ise içten dışa doğru; RPE bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillaris bazal membranı olmak üzere 5 tabakadan meydana gelir. Koroidin innervasyonu nazosiliyer sinirin dalı olan uzun siliyer sinirler ile siliyer gangliondan gelen siliyer sinirler tarafından sağlanır.

Koroid kalınlığı perfüzyon basıncı, intraokuler basınç, endojen katekolamin seviyesi, endojen nitrik oksit seviyesi gibi faktörlerden etkilenir. Günümüzde koroid kalınlığı ölçümü OKT teknolojisinin gelişimiyle sağlanmıştır. Tüm faktörler dışlandığında orta yaşlı emetrop birinin normal kabul edilen gözünde koroid kalınlığının foveada 200-300

um civarında olduğu tahmin edilmektedir. Normal gözlerin koroid kalınlığı, yaş ilerledikçe ve aksiyel uzunluk uzadıkça azalır. Ayrıca maküla bölgesindeki koroid kalınlığı oküler eksenel uzunluktan bağımsız olarak nazalde daha incedir (Entezari ve ark., 2018).

2.10.3.2.1. Koroid tabakanın görüntülenmesi

Uzun yıllardır OKT'de maküla, optik sinir görüntülemesi rahatlıkla yapılır iken koroide ait düzgün görüntüler elde edilememekteydi. RPE tabakası ışığı saçtığı (hiperreflektif) için koroidden gelen sinyalleri zayıflatmaktadır. Ancak son zamanlarda yeni yazılımlar ve donanımdaki gelişmeler sayesinde, “*enhanced depth imaging - (EDI)*” tekniğiyle ve SS-OKT ile artık tam kat koroid görüntüleri rahatlıkla elde edilebilmektedir (Wong ve ark., 2011; Gupta ve ark., 2018).

Koroid, bağ dokusu, melanositler, sinirler ve hücre dışı sıvı gibi çeşitli doku türlerini içeren kan damarlarını ve stromayı içerir. Koroidin hangi dokularının koroid kalınlığındaki değişikliklerle ilişkili olduğu net değildir. Koroid kalınlığı ile karşılaştırıldığında, koroidal vaskülarite indeksinin (Kvi) koroiddeki değişiklikleri incelemede daha güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Çünkü Kvi daha az değişkendir ve koroidal kalınlığa kıyasla fizyolojik faktörlerden daha az etkilendiği düşünülmektedir (K. A. Tan ve ark., 2016; Iovino ve ark., 2020).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda temmuz 2020 ve ekim 2020 tarihleri arasında Tip 1 DM tanısıyla Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran 10-18 yaş arasındaki 50 hasta ile göz polikliniğine başvuran kronik hastalığı olmayan 54 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışmaya Van YYÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih:22/07/2020 Sayı:107)'ndan onay alındıktan sonra başlandı. Tüm çalışma basamakları Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde yürütüldü

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

On- onsekiz yaş arasındaki daha önce herhangi bir göz cerrahisi geçirmeyen ve hali hazırda herhangi bir topikal tedavi almayan T1DM tanılı hastalar ile kronik sistemik veya oküler hastalığı olmayan 10-18 yaş arasındaki sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Sferik ekivalan değeri -3,00 diyoptrinin altında ve +3 diyoptrinin üstünde olanlar
- Herhangi bir oküler cerrahi veya girişim geçiren hastalar
- Şaşılığı ve/ veya ambliyopisi olan hastalar
- Oküler travma öyküsü olanlar

3.1.3. Hastaların muayenesi

Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Tip 1 DM tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalar rutin istenen kan tetkiklerin (Hemogram, HbA1c, CRP,

spot idrarda protein, mikroalbumin ve kreatinin) alınmasından sonra göz kontrolü için göz polikliniğine yönlendirildi.

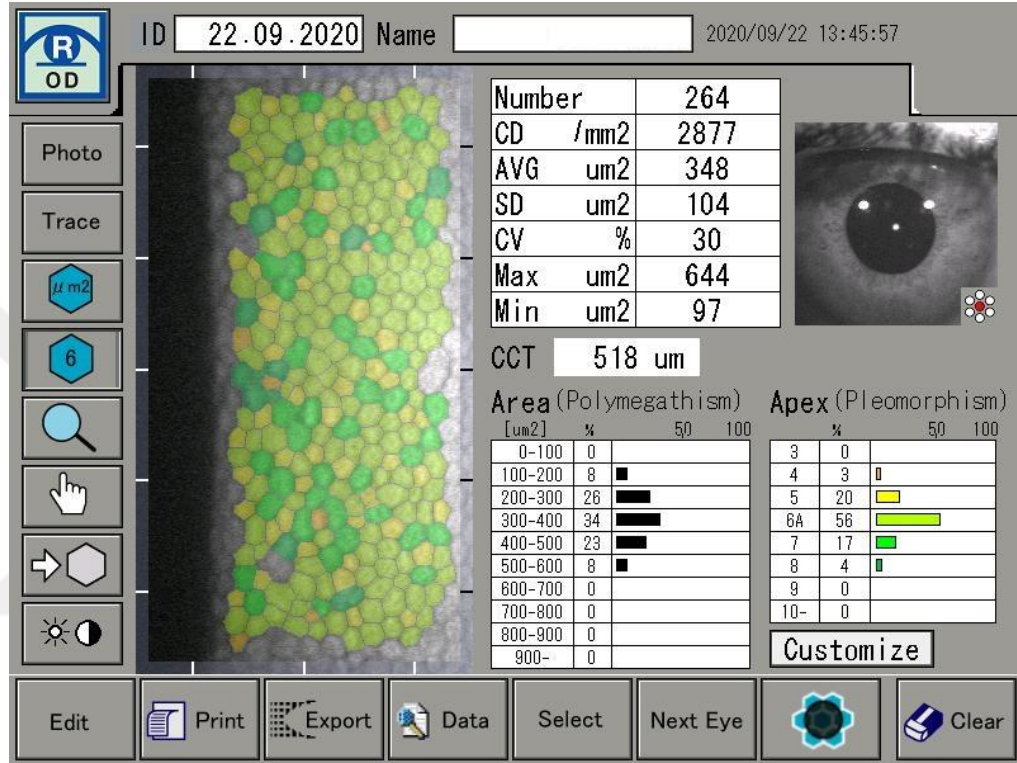
Hastaların T1DM tanısı Ulusal Çocuk Diyabet Grubu ve ADA (American Diyabet Cemiyeti) kriterlerine uygun olarak konuldu ve tedavileri kılavuzlar eşliğinde düzenlendi (Chiang *ve ark.*, 2018; Ulusal Çocuk Diyabet Grubu, 2018). Hastaların kan tetkikleri yapıldıktan sonra 1 hafta içinde göz polikliniğinde değerlendirilmesi yapıldı. Hastaların detaylı anamnezi alınarak (komorbidite varlığı, geçirilmiş göz içi cerrahi, T1DM süresi ve tıbbi özgeçmiş), otorefraktometre (NIDEK, ARK-510A, Japonya) cihazı ile refraksiyon muayenesi yapıldı. Silindirik refraksiyon kusuru olan hastalarda sferik ekivalan değeri hesaplanarak -3 dioptri altında ve +3 dioptri üzerinde sferik ekivalana sahip hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların görme keskinliği (GK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) alındıktan sonra biyomikroskopta ön segment muayenesi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sadece sağ göz bulguları değerlendirmeye alındı.

Tüm hastalar gün içinde 10-12 saatleri arasında aynı hekim (S.A.) tarafından değerlendirildi. Hastaların tecrübeli bir teknisyen tarafından optik biyometri (Lenstar, LS900®, Haag-Streit AG, İsviçre) ile aksiyel uzunluk ölçümleri yapıldı. Speküler mikroskopi cihazı (SPM) (Tomey, EM-3000, Japonya) ile korneal kalınlık, endotel sayısı, heksagonalite, gibi parametreler ölçüldü. OKT cihazı ile (Spectralis® OCT, Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya), ön segment OKT, makula OKT ve RNFL ölçümleri yapıldı. Ardından bütün hastaların göz içi basıncı ölçümleri non-kontakt tonometre cihazı (Tomey, FT-1000, Japonya) ile ölçüldü. Ardından tropikamid damla (Tropamid %1 forte, Bilim İlaç, Türkiye) ile pupil dilate edildikten sonra detaylı fundus muayenesi yapıldı. Çalışmaya alınan bütün hastaların yapılan detaylı fundus muayenesinde diyabetik retinopati bulgusuna rastlanmadı.

3.1.4. Ön segment parametrelerinin değerlendirilmesi

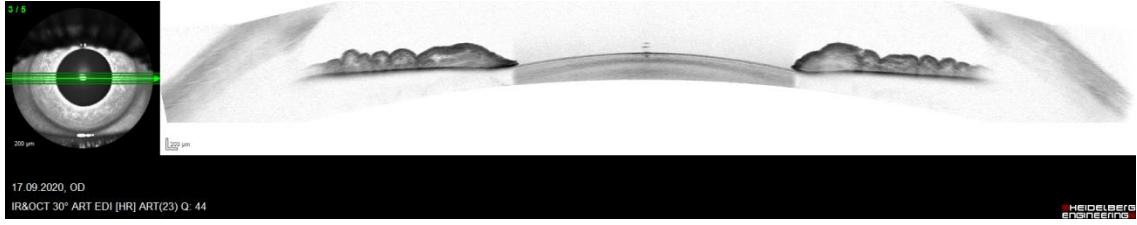
Speküler mikroskopi (SPM) (Tomey, EM-3000, Japonya) cihazının önüne oturularak başı sabitlenen hastaların düz bir şekilde bakmaları istendikten sonra cihaz ile otomatik olarak ölçümler yapıldı. Hastanın SPM cihazı ile Endotel Hücre Yoğunluğu

(EHY) (cells/mm²), Ortalama hücre boyutu (OHB)(μm^2), Değişkenlik kat sayısı (DK) (%), Hekzagonal hücre oranı (%) (hekzagonalite), santral korneal kalınlık (SKK) (μm) değerleri ölçülerek kaydedildi (**Resim 1**).



Resim 1. Speküler mikroskopi ile hasta değerlendirme ekranı

Bütün hastalar OKT (Spectralis® OCT, Heidelberg, Almanya) cihazının önüne oturularak başı sabitlendi. Hastaların düz bir şekilde bakmaları istendikten sonra fiksasyon sağlandı ve cihazın ön segment modülü ile (rezolüsyonu X aksında 10.84 μm /piksel Z aksında ise 3.87 μm /pixel HR (yüksek çözünürlük), EDI (genişletilmiş derinlik modu) tecrübeli bir teknisyen tarafından seri çekimler yapıldı (**Resim 2**).

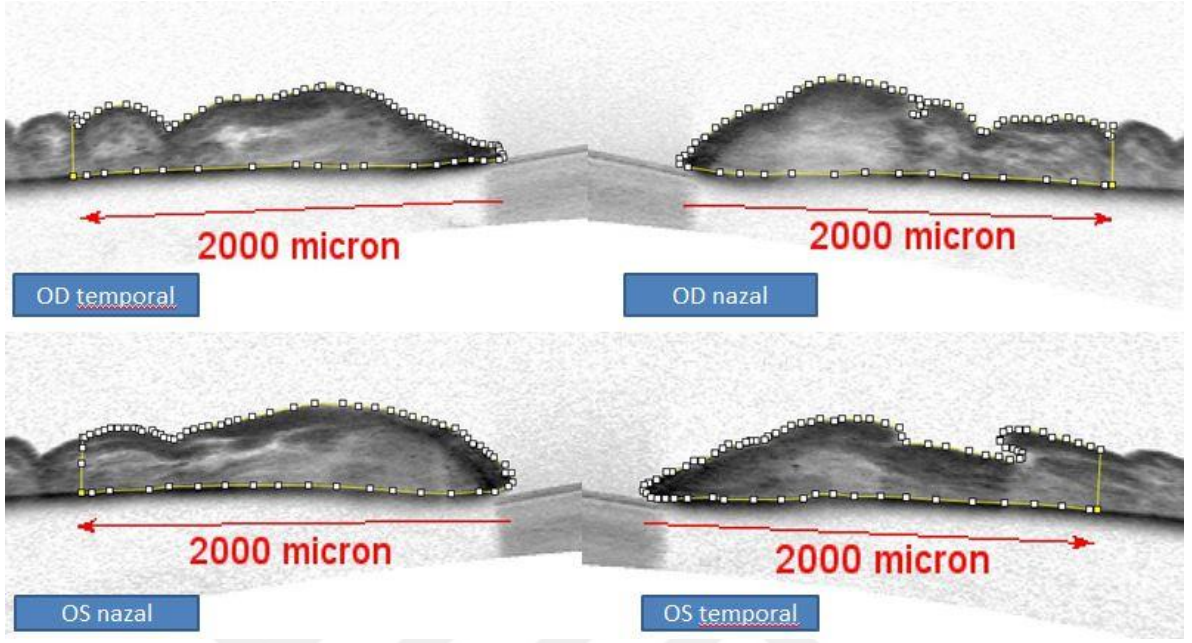


Resim 2. Ön Segment OKT Görüntülenmesi.

Tecrübeli bir teknisyen tarafından optik biyometri (Lenstar, LS900[®], Haag-Streit AG, İsviçre) cihazının önüne oturularak başı sabitlenen hastaların düz bir şekilde bakmaları istendikten sonra cihaz ile otomatik olarak aksiyel uzunluk (Aksiyel uzunluk: TL) ölçümleri yapıldı.

3.1.5. İris kalınlığının değerlendirilmesi

Çalışmamızda Invernizzi ve ark. (Invernizzi *ve ark.*, 2014) tarafından daha önce bildirilen tekniği kullandık. Pupil santralinden, üstünden ve altından geçen ön segment OKT görüntüleri alındı. Alınan ön segment OKT görüntüsü ImageJ programına yüklendi. Programda ön segment OKT görüntüsündeki ölçekten yararlanılarak pixel / mikron (μm) oranı kalibrasyonu yapıldı. İrisin posteriorunda pupiller kenar hizasından irisin köküne doğru 2000 μm uzunluğunda düz horizontal bir çizgi çekilip sonlandığı yer işaretlendi. ImageJ programında poligonal seçim kullanılarak iris stroması manuel olarak seçildi. Daha önce işaretleme yapılan noktayla aynı hizadaki iris pigment epiteli demarkasyon çizgisinden başlanarak iris stroması ve iris ön epiteli dahil olacak şekilde işaretleme yapıldı (**Resim 3**). Seçili alanın hesaplanmasıyla bulunan değer, ortalama iris stromal kalınlık değerlerini elde etmek için 2000 μm 'ye bölündü. Alınan kesitlerdeki ön segment OKT görüntülerinin bu şekilde ayrı ayrı nazal ve temporal iris stromal kalınlık değerleri hesaplandı. Ölçülen değerlerin ortalaması alınarak irisin nazal ve temporal kalınlık değerleri hesaplandı ve bu parametreler çalışmaya dahil edildi. Pupil boyutu, ImageJ yazılımı kullanılarak eşzamanlı olarak kaydedilen ön segment fotoğraflarından ölçüldü.



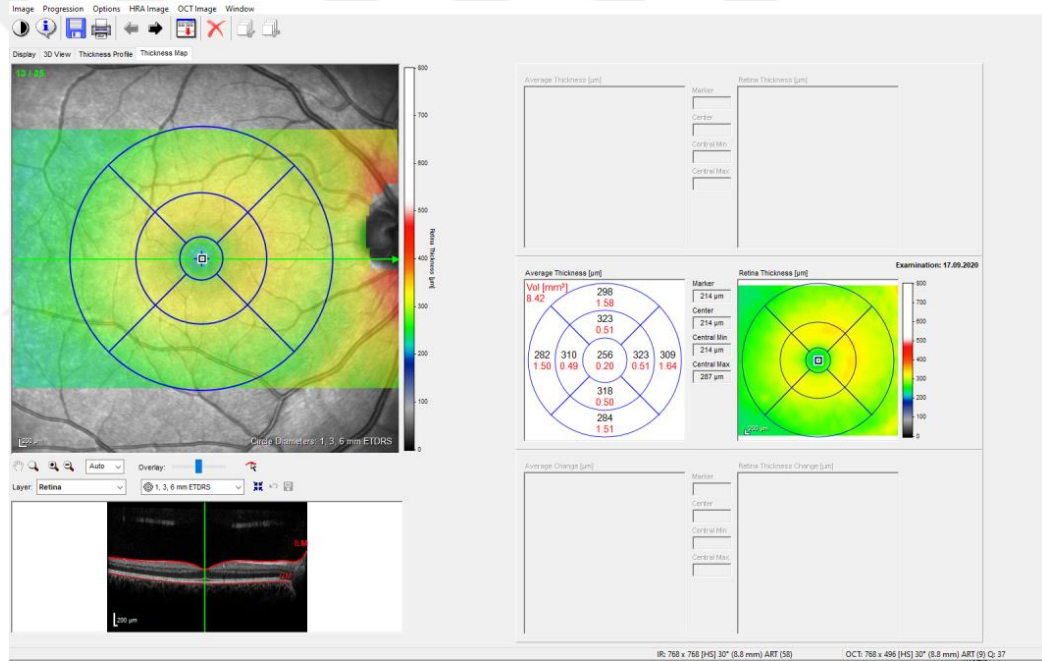
Resim 3. İris kalınlık ölçümü.

3.1.6. Arka segment parametrelerinin değerlendirilmesi

3.1.6.1. SD-OKT Görüntülerinin elde edilmesi

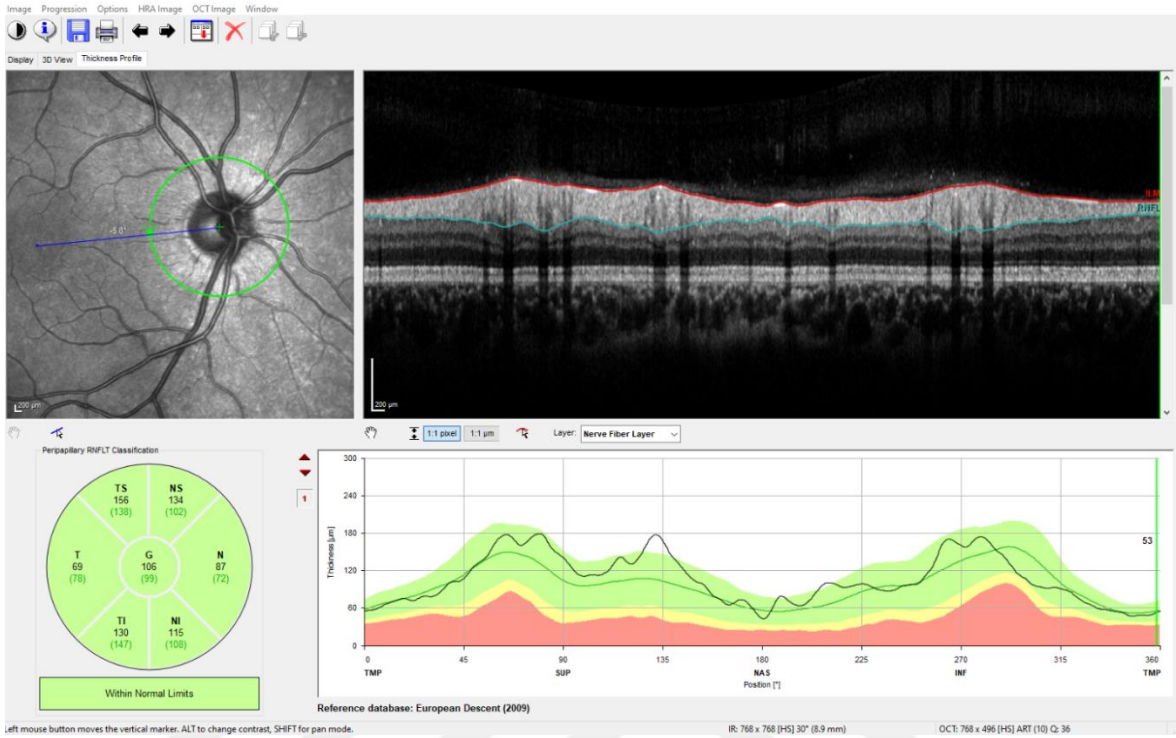
SD-OKT görüntüleri pupil dilatasyonundan önce aynı oda aydınlatması altında çekildi. OKT (Spectralis® OCT, Heidelberg, Almanya) taramaları, koroid kalınlığındaki günlük değişimler dikkate alınarak aynı gün sabah 10 ile 12 arasında aynı tecrübeli teknisyen tarafından yapıldı. Maküler OKT görüntüleri, 25 B-taramaları içeren ve maküler bölgede ortalanmış 30° horizontal ve 20°lik vertikal (30x20) bir hacim taraması kullanılarak EDI modu ile elde edildi. Yüksek gürültü ve düşük görüntü kalitesine dayalı değerlendirme zorluğunun üstesinden gelmek için otomatik gerçek zamanlı (ART) fonksiyon özelliği kullanıldı. Her göz için toplam maküla merkezine sabitlenmiş şekilde 25 kesitsel B-taraması elde edildi. kantitatif analiz için görüntü seçme eşiği kalite indeksi (QI) değeri 25 dB ve üzeri olarak belirlendi (**Resim 4**).

Bu cihazla makula OKT, EDI OKT ve optik sinir başının çevresindeki sinir lifi tabakasını değerlendiren RNFL ölçümleri yapıldı. Makula OKT de otomatize segmentasyon analizi yapılarak bakılan kalınlık haritasında cihaz ile ETDRS'ye göre otomatize edilmiş makulada 1-3-6 mm çaplarındaki dairesel alanlarda santral retinal kalınlığı ve volümü, gangliyon hücre tabakası kalınlığı ve volümü, iç ve dış retinal tabaka kalınlığı ve volümü hesaplandı. Santral 1 mm çaplı dairedeki parametreler çalışmaya alındı (Qiu ve ark., 2020).



Resim 4. Arka segment OKT görüntülemesinin yapılması.

RNFL ölçümleri için OKT cihazı ile çekim anında optik disk görüntüsünün üzerine 3.4 mm çapındaki daireyi santralize ederek rezolüsyonu X aksında 14,46 µm/piksel Z aksında ise 3.87 µm/pixel, yüksek hız (HS) modunda tarama yapılarak görüntüler alındı. Hastaların ortalama RNFL kalınlıkları kaydedildi (**Resim 5**).



Resim 5. OKT ile RNFL ölçümü.

3.1.6.2. Koroidal vasküler indeks (Kvi)

EDI-OKT ile alınan görüntüler ImageJ programı kullanılarak koroidal vasküler indeks hesaplandı (Ozer ve ark., 2020) (**Resim 6**).

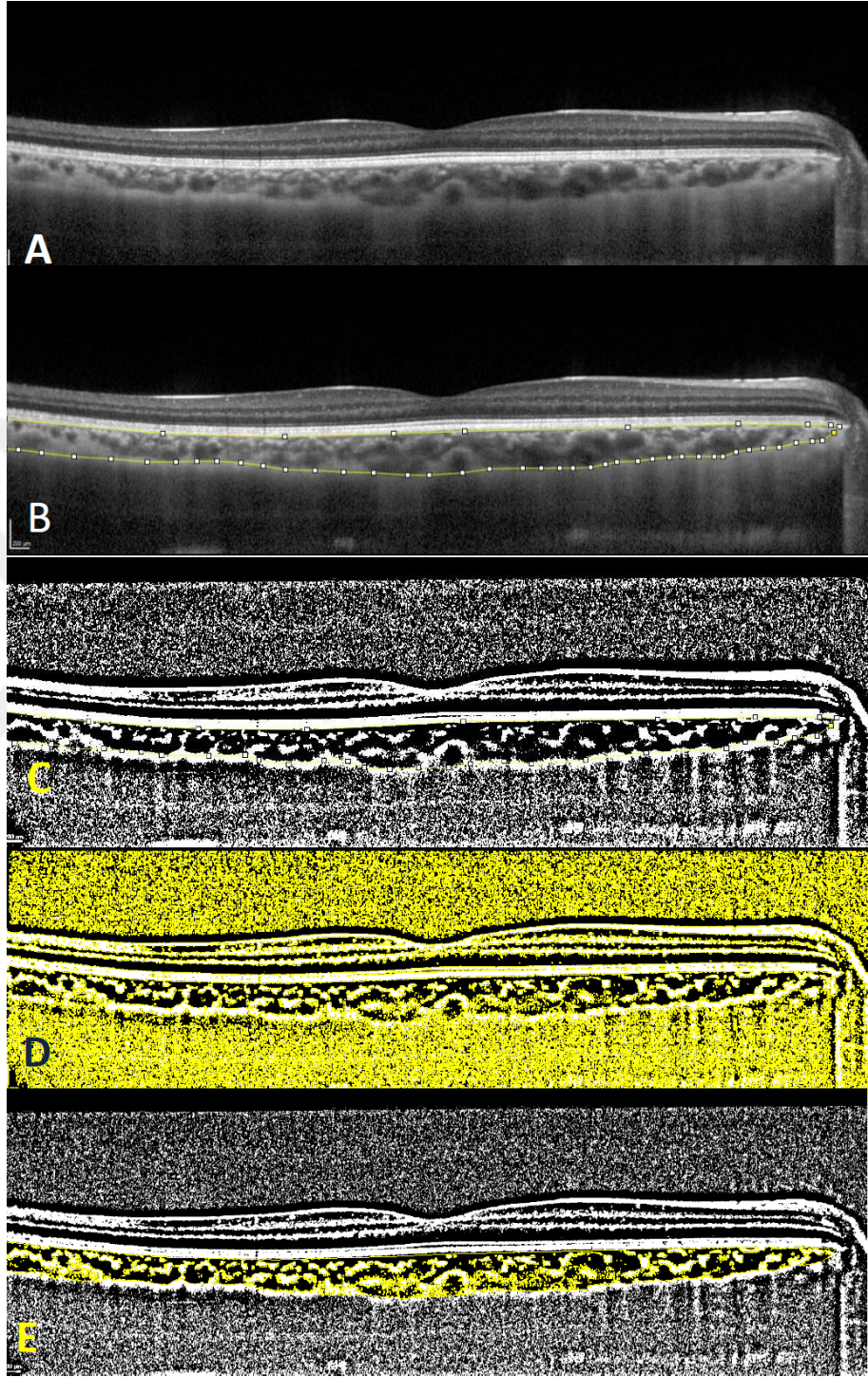
Analiz için üç OKT taraması seçildi. İlk OKT taraması merkezi foveal bölge boyunca ortalandı ve diğer taramalar ilk taranan bölgenin üstündeki ve altındaki alanlara aitti. Agrawal ve ark. tarafından daha önce açıklandığı gibi, bu çalışma Kvi'yi analiz etmek için kamuya açık yazılım ImageJ programını kullandı (Agrawal ve ark., 2016). Protokolün ilk adımı, çıkarılan EDI-OKT görüntüsünün yüklenmesi olarak planlandı.

Çizgi aracı daha sonra EDI-OKT görüntüsünün sol alt bölümünde verilen ölçeğin piksel uzunluğunu kalibre ederek ölçeği belirlemek için kullanıldı. Daha sonra görüntü 8 bitlik formata dönüştürüldü ve otomatik yerel eşik ayarlarından Niblack eşik ayarı seçildi.

Bu, koroid skleral arayüzünün mükemmel şekilde tahminini elde etmek için gerekliydi. Resmi değiştirdikten sonra, çokgen aparatı, OKT görüntülerinin tüm uzunluğu üzerinden ilgilenilen bölgeyi (Region of Interest: ROI) seçmek için kullanıldı.

ROI'nin üst sınırı koroid-retina kesişimi boyunca alt kenar ise koroid-sklera kesişim sınırı boyunca takip edildi. Koyu piksel alanları vasküler kanalları ve açık piksel alanları ise ikili görüntüdeki koroidin stromasını temsil eder. Seçilen alan, ROI yöneticisine kaydedildi. Daha sonra renk eşiği, seçilen alandaki damarlanma görüntüsünü ortaya çıkarmak için ayarlandı. Parlaklık bölümünde bulunan ilk çubuk sıfıra ayarlandı ve ikinci çubuk 250'ye ayarlandı. Seçim işleminden sonra ikinci ölçüm de ROI yöneticisine yüklendi.

Ardından, kompozit alanı ölçmek için iki ölçüm seçildi ve birleştirildi. Son olarak, ilk ve son alanlar ROI yöneticisi aracılığı ile seçildi ve ölçülerek kayıt edildi. Üçüncü alanı birinci alana böldükten sonra, Kvi ölçümü elde edildi. Üç EDI-OCT taramasının tümü, yukarıda açıklanan teknik kullanılarak analiz edildi ve daha sonra ortalama değer, tek bir sonuç olarak istatistiksel analiz için kullanıldı.



Resim 6. Koroid Vasküler İndeks (Kvi) hesaplanması A) EDI OKT görüntüsünün Imagej programındaki görüntüsü, B) Koroidal alanın işaretlenmesi, C) Niblack eşik ayarı sonrası, D) Renk eşik ayarlamasında parlaklık ayarlaması yapıldıktan sonra, E) C ve D'deki resimlerin ROI yöneticisinde birleştirilmesi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk francia testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Spearman's rho testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi Exact sonuçları kullanılarak test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm SS. (standart sapma), Medyan \pm IQR (Interquartile Range) ve Medyan (Minimum - Maximum) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Tablo 2. Demografik bulguların dağılımını gösteren tablo.

Demografik Bulgular			
Değişkenler	DM (n=50)	Kontrol (n=54)	p değeri
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Erkek	22 (44)	27 (50)	0.54
Kadın	28 (56)	27 (50)	
Ortalama±SS.			
Yaş (Yıl)	13.66 ± 2.22	13.81 ± 2.48	0.738
Sferik Ekvivalan	(-)0.24 ± 0.75	(-)0.33 ± 0.85	0.595
EİDGK	1 ± 0	1 ± 0	-
EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, DM: Diabetes Mellitus, SS: Standart sapma			

Çalışmamıza 50'si T1DM ve 54'ü benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 13.66 ± 2.22 yıl olup kontrol grubunun yaş ortalaması ise 13.81 ± 2.48 yıl saptandı ($p=0.738$).

Hastalardan 28 (%56)'inin kız, 22 (%44)'sinin ise erkek olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise cinsiyet dağılımları eşitti (27:27) (**Tablo 2**). Hastaların göz muayenelerinde sferik ekvivalan ve EİDGK bulguları benzer saptandı.

Çalışmaya alınan bütün hastaların yapılan detaylı fundus muayenesinde diyabetik retinopati bulgusuna rastlanmadı.

4.2. Speküler Mikroskopi Sonuçları

Tablo 3. Ön segment speküler mikroskopi ve ön segment OKT sonuçları.

Değişkenler	DM (n=50)	Kontrol (n=54)	p değeri
	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
TL (mm)	22.97 ± 0.69	23.19 ± 0.66	0.11
EHY (hücre/mm ²)	2939.25 ± 290.46	2946.94 ± 201.39	0.878
OHB (µm ²)	343.52 ± 34.06	340.89 ± 24	0.657
DK (%)	35.83 ± 5.84	33.83 ± 5.11	0.068
SKK (µm)	543.54 ± 39.51	532.552 ± 30.96	0.118
Hekzagonalite (%)	51.04 ± 7.50	55.37 ± 9.09	0.011
Nazal iris kalınlığı (µm)	382.52 ± 46.48	373.93 ± 42.29	0.331
Temporal iris kalınlığı (µm)	341.73 ± 42.73	331.94 ± 46.59	0.274
Pupil genişliği (µm)	4823.69 ± 780.44	5061.04 ± 594.02	0.085

TL: Toplam uzunluk , EHY: Endotel hücre yoğunluğu , OHB: Ortalama endotel hücre boyutu, DK: Değişkenlik katsayısı, SKK: Santral Kornea Kalınlığı

Hastaların speküler mikroskobik bulguları **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

T1DM hastalarının hekzagonalite değeri %51.042 ± 7.500 olup kontrol grubunda %55.370 ± 9.089 saptanmıştır (P=0.011). T1DM hastalarının nazal iris kalınlığı 382.52 ± 46.48 µm olup kontrol grubunda 373.93 ± 42.29 µm saptanmıştır. T1DM hastalarının temporal iris kalınlığı 341.73 ± 42.73 µm olup kontrol grubunda 331.94 ± 46.59 µm saptanmıştır. T1DM hastalarının ortalama pupil boyutu 4823.69 ± 780.44 µm olup kontrol 5061.04 ± 594.02 µm saptanmıştır (**Tablo 3**).

T1DM hastalarının ortalama OHB değeri 343.52 ± 34.06 µm² olup kontrol grubunda 340.89* ± 24 µm² saptanmıştır.

4.3. OKT Bulguları

Tablo 4. Arka segment OKT ölçüm sonuçları.

Değişkenler	DM (n=50)	Kontrol (n=54)	p değeri
	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
SRK (µm)	249.82 ± 19.52	254.59 ± 17.32	0.194
SRH (mm ³)	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.01	0.187
Gangliyon Kalınlığı (µm)	12.94 ± 3.80	12.33 ± 3.44	0.401
Gangliyon Hacmi (mm ³)	0.01 ± 0.002	0.01 ± 0.001	0.040*
İRTK (µm)	160.67 ± 19.10	164.74 ± 16.96	0.255
İRTH (mm ³)	0.13 ± 0.02	0.13 ± 0.001	0.273
DRTK (µm)	87.88 ± 9.31	89.89 ± 3.88	0.149
DRTH (mm ³)	0.07 ± 0.003	0.07 ± 0.003	0.186
RNFL (µm)	103.96 ± 9.63	102.74 ± 11.11	0.555
Kvi (%)	66.3 ± 0.025	67.4 ± 0.021	0.013

SRK: Santral retinal kalınlık, SRH: Santral retinal hacim, İRTK: İç retinal tabaka kalınlığı, İRTH: İç retinal tabaka hacmi, DRTK: Dış retinal tabaka kalınlığı, DRTH: Dış retinal tabaka hacmi, RNFL: Retinal sinir lifi tabakası, Kvi: Koroid vasküler indeks, SS: Standard Sapma, DM: Diyabetes Mellitus

Hastaların OKT bulguları **Tablo 4**'te özetlenmiştir. Tip1DM hastalarının ortalama SRK değeri 249.82 ± 19.52 µm olup kontrol grubunda 254.59 ± 17.32 µm saptanmıştır. T1DM hastalarının ortalama SRV değeri 0.2 ± 0.01 mm³, kontrol grubunda 0.20 ± 0.01 mm³ saptanmıştır.

T1DM hastalarının ortalama ganglion kalınlığı 12.94 ± 3.80 µm, kontrol grubunda 12.33 ± 3.44 µm saptanmıştır. T1DM hastalarının ortalama ganglion hacmi 0.01 ± 0.002 mm³, kontrol grubunda 0.01 ± 0.001 mm³saptanmıştır (**p=0.04**).

T1DM hastalarının ortalama İRTK değeri 160.67 ± 19.10 µm, kontrol grubunda 164.74 ± 16.96 µm saptanmıştır (p=0.255). T1DM hastalarının ortalama İRTH değeri 0.13 ± 0.02 mm³, kontrol grubunda 0.13 ± 0.001 mm³ saptanmıştır.

T1DM hastalarının ortalama DRTK değeri 87.88 ± 9.31 µm, kontrol grubunda 89.89 ± 3.88 µm saptanmıştır. T1DM hastalarının ortalama DRTH değeri 0.07 ± 0.003 mm³, kontrol grubunda 0.07 ± 0.003 mm³ saptanmıştır.

T1DM hastalarının ortalama RNFL değeri $103.96 \pm 9.63 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $102.74 \pm 11.11 \mu\text{m}$ saptanmıştır. T1DM hastalarının ortalama Kvi değeri 0.663 ± 0.025 , kontrol grubunda 0.674 ± 0.021 saptanmıştır ($p=0.013$) (**Tablo 4**).

4.4. Tip 1 DM tanılı Hastaların Özellikleri

Tablo 5. Tip 1 DM tanılı hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri.

Değişkenler	Ortalama \pm SS. (Min. - Max.)
DM Süresi (Yıl)	4.7 ± 3.43 (0 - 14)
HbA1c (%)	9.79 ± 2.15 (6.1 - 16.1)
Hb (g/dL)	14.10 ± 1.40 (9.70 - 17.80)
CRP (mg/dL)	9.16 ± 27.73 (0 - 171)
Nötrofil sayısı (hücre/ mm^3)	3.500 ± 1.930 (870 - 13.310)
Trombosit sayısı ($*10^3/\text{mm}^3$)	303.76 ± 63.23 (172 - 449)
Lenfosit (hücre/ mm^3)	2.46 ± 0.76 (1.27 - 4.87)
RDW (%)	39.12 ± 4.65 (34.30 - 53.80)
Mikroalbuminüri (mg)	76.23 ± 246.97 (5 - 1556)

DM: Diyabetes Mellitus, **HbA1c:** Glikozillenmiş Hb, **Hb:** Hemoglobin, **CRP:** C-Reaktif protein, **RDW:** Kırmızı hücre dağılım genişliği

T1DM tanılı hastaların demografik özellikleri **Tablo 5**'te özetlenmiştir. Hastaların ortalama DM tanı süresi 4.7 ± 3.43 yıl, ortalama HbA1c değeri % 9.79 ± 2.15 (6.1 - 16.1), ortalama CRP düzeyleri 9.16 ± 27.73 (0 - 171) mg/dL saptandı.

Hastaların ortalama Hb düzeyi ise 14.10 ± 1.40 (9.70 - 17.80) g/dL, ortalama idrarda mikroalbumin düzeyi ise 76.23 ± 246.97 (5 - 1556) mg saptandı.

4.5. Speküler Mikroskopi ile Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu

Tablo 6. Speküler mikroskopi ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon.

Değişkenler	EHY		OHB		DK		SKK		Hekzagonalite	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
DM Süresi	-0.039	0.636	-0.084	0.571	-0.039	0.79	0.283	0.052	0.016	0.913
HbA1c	-0.284*	0.05	.285*	0.05	0.163	0.27	-0.133	0.369	-0.21	0.152
CRP	-0.095	0.551	0.097	0.543	0.5	0.5	0.036	0.822	-0.144	42
Nötrofil	-0.156	0.295	0.159	0.287	0.236	0.236	-0.147	0.325	-.294*	0.045
Trombosit	-0.102	0.497	0.102	0.494	0.442	0.442	0.086	0.568	-0.102	0.493
Lenfosit	0.136	0.362	-0.131	0.38	0.68	0.68	-0.071	0.637	0.136	0.364
RDW	-0.122	0.415	0.119	0.426	0.552	0.552	0.176	0.236	0.088	0.557
Mikroalbuminüri	-0.255	0.128	0.253	0.13	-0.045	0.79	-0.087	0.61	-0.047	0.782
Hemoglobin	0.056	0.706	-0.054	0.72	-0.102	0.497	0.252	0.088	0.039	0.793
NLO	-0.22	0.137	0.22	0.137	0.182	0.222	-0.014	0.924	-.324*	0.026
TLO	-0.206	0.164	0.202	0.173	0.1	0.504	0.12	0.422	-0.179	0.228

DM: Diyabetes Mellitus, CRP: C-reaktif protein, TLO: Trombosit/Lenfosit oranı, DK: Dağılım katsayısı, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, EHY: Endotel hücre yoğunluğu, OHB: Ortalama endotel hücre boyutu, DK: Değişkenlik katsayısı, SKK: Santral Kornea Kalınlığı *= <0.05 , **= <0.001

Speküler mikroskopi sonuçları ile laboratuvar parametreleri arasında bakılan korelasyon analizinin sonuçları **Tablo 6**'da verilmiştir. HbA1c ile EHY arasında negatif yönde düşük kuvvette korelasyon saptandı ($r=-0.284$, $p=0.050$). HbA1c ile OHB arasında pozitif yönde düşük kuvvette korelasyon saptandı ($r=0.285$, $p=0.050$).

Nötrofil düzeyi ile hegzagonalite arasında ise negatif yönde düşük kuvvette korelasyon saptandı ($r=-0.294$, $p=0.045$). NLO düzeyi ile hegzagonalite arasında negatif yönde düşük kuvvette korelasyon saptandı ($r=-0.324$, $p=0.026$). Hastalarda bakılan laboratuvar tetkikleri ile DK ve SKK arasında ise anlamlı korelasyon saptanamadı.

4.6. OKT Ölçüm Sonuçları ile Laboratuvar Bulgularının Korelasyon Analizi

Tablo 7. OKT ile laboratuvar bulguları arasında korelasyon analizi (1).

Değişkenler	Kvi		SRK		SRH		GangK		GangV	
	r	p	r	p	r	P	r	p	r	p
DM Süresi	-0.13	0.362	-0.1	0.513	-0.13	0.377	-0.12	0.409	0.013	0.93
HbA1c	-0.23	0.108	-0.11	0.447	-0.12	0.421	-0.16	0.275	0.054	0.712
CRP	-0.26	0.105	-0.22	0.158	-0.24	0.13	-0.22	0.166	-0.19	0.227
Nötrofil	-0.16	0.268	-0.07	0.659	-0.16	0.29	0.067	0.653	-0.02	0.915
Trombosit	-0.08	0.576	-0.15	0.318	-0.15	0.295	0.036	0.806	-0.07	0.629
Lenfosit	0.008	0.954	0.018	0.902	0.05	0.734	0.043	0.773	-0.19	0.197
RDW	0.152	0.301	0.131	0.376	0.124	0.4	0.121	0.415	-0.13	0.365
Mikroalbuminüri	0.144	0.387	0.03	0.858	-0.07	0.697	0.062	0.712	-0.09	0.575
Hemoglobin	-0.02	0.873	0.069	0.64	0.064	0.663	-0.07	0.645	-0.03	0.85
NLO	-0.13	0.374	-0.07	0.626	-0.17	0.262	0.016	0.911	0.152	0.302
TLO	-0.02	0.886	-0.15	0.304	-0.18	0.218	-0.06	0.685	0.115	0.437

DM: Diyabetes Mellitus, CRP: C-reaktif protein, TLO: Trombosit/Lenfosit oranı, DK: Dağılım katsayısı, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, SRK: Santral retinal kalınlık, SRH: Santral retinal hacim
Kvi: Koroid vasküler indeks

Tablo 8. OKT ile laboratuvar bulguları arasında korelasyon analizi (2).

Değişkenler	İRTK		İRTH		DRTK		DRTH		RNFL	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
DM süresi	-0.094	0.52	-0.11	0.452	-0.17	0.246	0.119	0.414	0.322*	0.024
HbA1c	-0.13	0.375	-0.09	0.558	0.089	0.544	-0.04	0.778	-0.22*	0.033
CRP	-0.23	0.155	-0.24	0.137	-0.22	0.163	-0.28	0.08	-0.22*	0.047
Nötrofil	-0.01	0.975	-0.02	0.887	-0.372**	0.009	-0.481**	0.001	0.147	0.319
Trombosit	-0.09	0.533	-0.12	0.409	-0.17	0.247	-0.15	0.299	0.141	0.34
Lenfosit	0.005	0.972	-0.01	0.942	0.112	0.448	0.166	0.26	0.121	0.413
RDW	0.147	0.319	0.135	0.361	-0.16	0.277	-0.11	0.454	-0.1	0.481
Mikroalbuminüri	0.027	0.874	-0.01	0.932	-0.2	0.225	-0.25	0.132	-0.27*	0.021
Hemoglobin	0.006	0.965	-0.01	0.946	.316*	0.029	0.262	0.072	0.087	0.556
NLO	-0.02	0.898	-0.02	0.912	-0.294*	0.043	-0.387**	0.007	0.103	0.488
TLO	-0.11	0.478	-0.11	0.442	-0.18	0.227	-0.26	0.075	-0.04	0.792

DM: Diyabetes Mellitus, CRP: C-reaktif protein, TLO: Trombosit/Lenfosit oranı, DK: Dağılım katsayısı, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği *= <0.05 , **= <0.001 İRTK: İç retinal tabaka kalınlığı, İRTH: İç retinal tabaka hacmi, DRTK: Dış retinal tabaka kalınlığı, DRTH: Dış retinal tabaka hacmi, RNFL: Retinal sinir lifi tabakası, SS: Standard Sapma, DM: Diyabetes Mellitus

OKT sonuçları ile laboratuvar parametreleri arasında bakılan korelasyon analizinin sonuçları **Tablo 7** ve **Tablo 8**'de verilmiştir. Nötrofil sayısı ile DRTK ve DRTH arasında

negatif yönlü düşük kuvvette korelasyon saptandı (sırasıyla; $r=-0.372$, $p=0.009$ ve $r=-0.481$, $p<0.001$).

Hb düzeyi ile DRTH arasında pozitif yönlü düşük kuvvette korelasyon saptandı (sırasıyla; $r=-0.316$, $p=0.029$). NLO oranı ile DRTK ve DRTH arasında negatif yönlü düşük kuvvette korelasyon saptandı ($r=-0.294$, $p=0.043$ ve -0.387 , $p=0.007$). T1DM hastalık süresi ile RNFL arasında pozitif yönlü korelasyon izlenir iken ($r=0.322$, $p=0.024$) HbA1c ($r= -0.22$), CRP ($r= -0.22$) ve mikroalbuminüri ($r=-0.27$) ile negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla; $p= 0.033$, $p= 0.047$ ve $p= 0.021$) (**Tablo 8**).

4.7. Doğrusal Regresyon Analiz Sonuçları

Tablo 9. DM hastalık süresi ile RNFL ve SKK arasındaki lineer regresyon analizi.

Bağımsız Değişkenler	B	Sh	P Değeri	Önemlilik
RNFL	-19,134	7,861	0,019	0.577
SKK	0,109	0,048	0,027	0.423

Bağımlı Değişken: **DM süresi**, $R^2 = 0.135$, P Model=**0.013**

Linear Regression (Best Subsets), **B**: Regresyon katsayıları, **Sh**: Standart hata, R^2 : Modelin Açıklayıcılık düzeyi, **DM**: Diyabetes Mellitus, **RNFL**: Retinal sinir lifi tabakası, **SKK**: Santral koroid kalınlığı

T1DM tanılı hastalarda DM süresi ile RNFL ve SKK arasında değerlendirilen doğrusal regresyon modelinde RNFL üzerine önemlilik etkisinin 0.577 ve SKK üzerine önemlilik etkisinin ise 0.423 olduğu saptandı. Bu doğrusal regresyon analizinin açıklayıcılık düzeyi (R^2) ise 0.135 olarak saptandı (p model: 0.013) (**Tablo 9**).

Tablo 10. HbA1c ile TL, CD, Kvi ve AVG arasındaki doğrusal regresyon.

Bağımsız Değişkenler	B	(Sh)	P Değeri	Önemlilik
TL	-0,903	0,407	0,032	0,355
Kvi	-22,501	11,184	0,050	0,276
CD	-0,015	0,008	0,074	0,228
AVG	-0,107	0,069		0,162

Bağımlı Değişken: **HbA1c**, $R^2 = 0.215$, P Model=**0.005**

Doğrusal Regresyon (Best Subsets), **B**: regresyon katsayıları, **Sh**: standart hata, R^2 : Modelin açıklayıcılık düzeyi

T1DM tanılı hastalarda hasta yaşı ile TL, Kvi, EHY ve OHB arasında değerlendirilen doğrusal regresyon modelinin açıklayıcılık düzeyi (R^2) ise 0.215 olarak saptandı (p model= 0.005) (**Tablo 10**).

Doğrusal regresyon analizleri sonucunda T1DM hastalık süresi ve HbA1c düzeyleri ile speküler mikroskopi ve OKT sonuçları arasında anlamlı önemlilik ve açıklayıcılık düzeyine ulaşılamadı.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sistemik bir hastalık olarak DM, glokom, kornea patolojileri ve retinopati gibi ön ve arka segment patolojileri dahil olmak üzere iyi tanımlanmış birçok oküler komplikasyona neden olmaktadır. Bu çalışmada, çocuklarda uygulaması oldukça kolay kabul edilen bir yöntem olan speküler mikroskopi (SM) ve SD-OKT kullanarak sağlıklı ve T1DM tanılı çocuklarda ön ve arka segment bulgularını karşılaştırmayı amaçladık.

Son üç dekatta yapılan çeşitli çalışmalar, diyabetli çocuklarda DR insidansının 1990'ların başında %49'dan 2000'lerin başında %24'e ve günümüzde ise %4.6 seviyelerine kadar düştüğünü göstermektedir (Massin *ve ark.*, 2007). Bu sonuç daha etkili tedaviye, insülin pompalarının kullanımına ve etkilenen çocukların ve ailelerinin daha iyi eğitimine bağlıdır. Tüm diyabetik hastalar için 10 yaşından itibaren yıllık tarama önerilmektedir. Bizim çalışmamızda ise T1DM grubunun ortalama yaşı 13.66 ± 2.22 yıl olup hastaların DM tanısından sonra geçen ortalama süre 4.7 ± 3.43 yıl saptandı. Çalışma grubumuzda hiçbir çocukta fundus muayenesi ve renkli fundus fotoğrafında diyabetik retinopati bulgusu yoktu. Yetişkinlerde olduğu gibi, gençlerde de retinopati gelişme riski zamana bağlıdır, ancak ergenlikten önce doğrusal değildir, çünkü bu dönemin DR gelişimine daha az katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Anbar *ve ark.* (2016), T1DM tanılı çocuklarda santral korneanın genellikle normal kişilere göre daha kalın olduğunu ve diyabetik olmayan çocuklara kıyasla daha düşük korneal endotel hücre yoğunluğuna sahip olduğunu saptamışlardır. Benzer sonuçlar Urban *ve ark.* (2013), tarafından yapılan T1DM tanılı 123 ve diyabetik olmayan 124 çocuğun gözünü incelediği çalışmada gözlenmiştir. Diyabetik grupta ortalama SKK'nın 550 ± 30 µm, kontrol grubunda ise 530 ± 33 µm olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Ayrıca Lee *ve ark.* (2006), diyabetik hastaların kontrol grubuna göre altıgen hücre sayısında ve hegzagonalitede azalma, korneal endotelyumdaki hücre düzensizliğinde artış olduğu gösterilmiştir (Anbar *ve ark.*, 2016). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde T1DM grubunda hegzagonalite oranı kontrol grubundan daha düşük saptandı (sırasıyla, 51.042 ± 7.500 ve 55.370 ± 9.089 ; $p=0.011$). Ayrıca nötrofil sayısı ve NLO arttıkça hegzagonalitenin

azaldığı ortaya konuldu. Fakat her iki grup arasında, SKK, kornea endotel sayısı ve DK açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Daha önce literatürde değerlendirilmemiş olan iris stromal kalınlığı ise çalışmamızda ilk defa değerlendirildi ve hastalar ile kontrol grubu arasında nazal iris kalınlığı, temporal iris kalınlığı sonuçları açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bayat ve ark. (2020), yaptığı çalışmada kornea endotel morfolojisi açısından ortalama endotel hücre yoğunluğu (EHY) T1DM tanılı çocuklarda endotel hücre yoğunluğu (EHY) 3149.84 ± 343.75 hücre/ mm^2 saptanmış olup kontrol grubuna göre (3308.78 ± 99.33 hücre / mm^2) anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($P=0.005$). Ayrıca SKK da kontrol grubuna göre artmış saptandı (537 ± 33.41 μm karşın 504.7 ± 23.99 μm) ($P<0.0001$). Ortalama değişkenlik katsayısı DK T1DM ve sağlıklı gruplarda sırasıyla $0,36\pm 0,06$ ve $0,35\pm 0,08$ saptandı ($p>0.05$). Bizim çalışmamızda ise T1DM hastalarında ortalama EHY 2939.250 ± 290.463 hücre/ mm^2 saptanırken, kontrol grubunda 2946.94 ± 201.39 hücre/ mm^2 olduğu saptandı ($p= 0.878$). Çalışmamızda saptanan DK ise T1DM hastalarında 35.83 ± 5.84 (%) saptanır iken kontrol grubunda 33.83 ± 5.11 olarak saptandı ($p=0.068$). Çalışmamızda HbA1c ile EHY arasında negatif yönlü, OHB ile pozitif ilişki saptandı (sırasıyla; $r=-0.284$ ve $r=0.285$, $p<0.05$). Bu bulguya dayanarak T1DM tanılı hastalarda korneal hücre yoğunluğunun literatür ile uyumlu şekilde kötü diyabet kontrolü ile azaldığını saptadık (Tavakoli ve ark., 2011; Anbar ve ark., 2016). Bununla birlikte OHB değerinin azalmasını beklediğimiz (Doughty and Aakre, 2008) kötü kontrollü T1DM tanılı hastalarda ortalama hücre sayısında azalma saptanamadı.

DR'deki erken değişiklikler, küçük damarlardaki endotelial hücrelerin veya perisitlerin kaybıyla meydana gelir. DR klinik olarak fundoskopide mikroanevrizmanın gözlemlenmesiyle teşhis edilir. Klinik bulguların gelişmesi öncesinde DR'ye, mikroanevrizmanın ortaya çıkmasından önce kılcal damarlarda ek vasküler anormallikler eşlik edebilir. Retinopati taraması için rutin göz muayenesi geleneksel fundoskopi ile yapılır. Ancak geleneksel fundoskopi diyabete bağlı erken bulguların saptanmasında yetersiz kalabilir. OKT tekniklerinin ilerlemesi, kesitsel retina ve retina mikrovasküler yapıların in vivo olarak görselleştirilmesini sağlar. OKT cihazı ile kullanıcılardan bağımsız

ve noninvaziv olarak retina tabakalarındaki değişiklikler sayısal değerler olarak belirlenebilir (Altemir *ve ark.*, 2013).

Diyabet, retinanın birçok katmanındaki değişikliklerle ilişkilidir; örneğin, perisit kaybı ve vasküler endotelyal bozulmanın vasküler bozulmalara ve dolayısıyla diyabetik nörodejenerasyonun sonucunda retinopatiye yol açtığına dair kanıt vardır (Pekel *ve ark.*, 2018). Bu değişiklikler glial hücre disfonksiyonu ve glial hücre kaybı ile ilişkili olabilir ve sonuç olarak nöronal hücre ölümüne yol açabilir.

Amerikan Oftalmoloji Akademisi, 30 yaşın altındaki hastalar için hastalığın başlangıcından sonraki 3 ila 5 yıl sonrasında yıllık tarama yapılmasını önermektedir (Lueder *ve ark.*, 2005). Bu öneriler "OKT-öncesi" döneme kadar uzanmaktadır. OKT birçok avantajı nedeni ile diyabet ve retina hastalığı olan yetişkinlerde standart olarak kullanılmaktadır. DR retinal mikrovasküler anormallik gözlenmeden önce klinik olarak ortaya çıkabilir. Bu değişikliklere nöral apoptoz ve gangliyon hücre kaybı eşlik eder, bu da SD-OKT kullanılarak maküler gangliyon hücresi/iç pleksiform tabaka ve RNFL dahil olmak üzere iç retina tabakasının incelenmesi saptanmaktadır (Chhablani *ve ark.*, 2015; Kim *ve ark.*, 2016). Çalışmamızda retinal tabakanın segmentlerini ayrılmış şekilde değerlendirmeye çalıştık. İç ve dış retinal pleksiform tabakaları, ganglion hücre kompleksini ve retinal sinir hücresi tabakalarını ayrı ayrı ölçerek DM etkisini katmanlar arasındaki değişiklikleri değerlendirmeye çalıştık. Çalışmamızda artmış nötrofil sayısının ve NLO değerinin azalmış DRTK ve DRTH ile ilişkili olduğunu saptadık. Ayrıca Hb değerindeki artışın da DRTK ve DRTH düzeylerinde artışa neden olduğu saptandı. Buradan yola çıkarak artmış inflamasyonun retinanın dış retinal tabakasında incelmeye neden olduğu, aneminin de bu incelmeyi arttırabileceği düşünöldü.

Gangliyon hücre volümü ve hücre kaybının diyabetin erken dönemlerinde başladığı ve özellikle nöropatik bulgulara eşlik ettiği bildirilmiştir (Srinivasan *ve ark.*, 2016). Diyabet ilişkili makülada gerçekleşen nörodejenerasyonun DR erken evresinde saptanması ve tedavilerin bu duruma göre düzenlenmesi gerektiği de yeni bir tartışma konusudur (Catalani and Cervia, 2020). Gangliyon hücre kompleksindeki azalma diyabetik retinopatinin ve

nöropatinin öncül durumu olarak vurgulanmaktadır (Thangamathesvaran ve ark., 2019). Fakat bu durum bazı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi nedeni ile tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda ise T1DM hasta grubunda gangliyon volümü kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0.040$). Bu durumun çalışmamıza erken dönem T1DM hastalarını dahil etmemiz ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

DR'deki erken vasküler değişiklikleri incelemek için birçok çalışmada OKT kullanılmıştır. Wang ve ark. (Wang ve ark., 2020) OKTA ile yaptığı kesitsel vaka kontrol çalışmasında T1DM'li hastalar, parafoveal kapiller pleksusta azalmış bir damar yoğunluğuna sahipken, yüzeysel kapiller pleksusta hiçbir fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışma T1DM tanılı hastalar DR belirtisi olmayan veya hafif olan gözlerle sınırlı olduğundan, bu bulgular, parafoveal kılcal yoğunluktaki azalmanın hastalıkta erken bir süreç olduğunu ve başlangıçta derin kapiller pleksus seviyesinde meydana geldiğini düşündürmektedir. OKT ve OKTA görüntülerine dayanan önceki çalışmalar, yetişkin diyabetik hastalarda kıvrımlı kılcal dallar, dilate kılcal halkalar, azalmış kılcal perfüzyon, mikroanevrizmalar, düzensiz foveal avasküler zon (FAZ) konturu ve FAZ genişlemesi dahil olmak üzere çeşitli retinal mikrovaskülatür anormallikleri bildirilmiştir. Bu patolojilerin ciddiyeti, DR'nin ciddiyeti ile ilişkilidir (Couturier ve ark., 2015; Ishibazawa ve ark., 2015; Ting ve ark., 2017).

El-Fayoumi ve ark. (2016), DM başlangıç yaşının ortalama RNFL kalınlığı üzerinde etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Ancak Tekin ve ark. (Tekin ve ark., 2018) DR olmayan T1DM'li çocuklarda santral RNFL kalınlığı ile hem HbA1c seviyesi hem de DM süresi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde Rodrigues ve ark. (Rodrigues ve ark., 2015) retinopatisi olmayan diyabetik olgularda RNFL ve ganglion hücre tabakası gibi iç retina tabakalarında sağlıklı bireylere göre belirgin incelme olduğunu bildirmişlerdir. Ancak merkezi ve ortalama retina kalınlıklarının değişmediğini belirtmişlerdir. Bazı çalışmalar, DR olmayan T1DM'li çocuklarda HbA1c düzeyi ve DM süresinin ortalama RNFL kalınlığını etkilemediğini göstermiştir (El-Fayoumi ve ark., 2016; Pekel ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda HbA1c seviyesi arttıkça santral RNFL kalınlığının azaldığı saptandı. Buna karşın çalışmamızda DM süresi ile

santral RNFL kalınlığı arasında ilişki olmadığını saptadık. Bu incelmeyin sebebinin DM süresinden bağımsız şekilde, düzensiz regüle olmayan DM tablosunun metabolik strese daha duyarlı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Koroid, diyabetik retinopatinin (DR) patogeneğinde önemli bir rol oynar. Diyabetik hastalardaki koroid değişiklikleri, DR'nin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir, çünkü koroid, dış retina tabakasına kan sağlamaktan sorumludur (Shen ve ark., 2017). Diyabetik koroidopati ile ilgili mevcut literatürü analiz eden yakın tarihli bir incelemeye göre, diyabetli hastalarda koroid değişikliklerinin DR için öngörücü, düzenleyici, nedensel veya bağımsız faktörler olup olmadığı konusu tartışmalıdır (Melancia ve ark., 2016). OKT ile ölçülen Koroid kalınlığı (KK) klinik araştırmalarda sağlam bir araç olarak kabul edilse de, iki stromal ve luminal vasküler bileşen arasında hiçbir ayırım olmaksızın yalnızca toplam koroidal vasküler yapıyı yansıtır (Laviers and Zambarakji, 2014; K.-A. Tan ve ark., 2016; Sezer ve ark., 2016). KK kullanılarak koroidal değişikliklerin analizi bazı sınırlamalara sahip olabilir çünkü yaş, cinsiyet, kırma kusuru, sistolik kan basıncı, aksiyal uzunluk, ön kamara derinliği ve lens kalınlığı gibi çeşitli faktörler KK'yi etkileyebilir (Ikuno and Tano, 2009; Wei ve ark., 2013). Ayrıca KK'de yaklaşık 20-30 µm'lik diurnal varyasyonlar bildirilmiştir (Tan ve ark., 2012; Han ve ark., 2015).

Erken çocukluk döneminde koroid kalınlığında gözlenen değişikliklerin altında yatan mekanizma net değildir. Bu nedenle, koroidin kalınlaşması koroidin vasküler ve bağ dokusu yapısındaki normal büyümeyi yansıtabilir veya alternatif olarak yaşla birlikte kan akışındaki değişiklikleri temsil edebilir. T1DM tanılı çocuklarda santral retina kalınlığındaki artış (Maldonado ve ark., 2011; Vajzovic ve ark., 2012), foveal morfolojide değişiklikler (Maldonado ve ark., 2011; Vajzovic ve ark., 2012) ve fotoreseptörlerde önemli değişiklikler meydana geldiği belgelenmiştir (Hendrickson ve ark., 2012). Bazı araştırmalar, retina morfolojisinin doğumdan ergenlik döneminin başlarına kadar yetişkin düzeylerine ulaşmadığını öne sürmektedir (Hendrickson ve ark., 2012). Yetişkinlerde oküler kan akışındaki değişiklikler birçok çalışmada ortaya konulur iken, şimdiye kadar çocukluk döneminde oküler kan akışı değişiklikleri çok az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir (Ravalico ve ark., 1996; Straubhaar ve ark., 2000).

Çocuklarda T1DM erken dönem koroidal alan değişiklikleri ile ilgili çalışmalar son zamanda oldukça popülerdir. Ancak, bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve DM'nin koroidi nasıl etkilediği hala net değildir (Esmaeelpour *ve ark.*, 2010). Esmaeelpour *ve ark.* (2010), DM'li hastalarda DR varlığına bakılmaksızın normal kontrollere kıyasla önemli ölçüde koroid incilmesi olduğunu göstermiştir. Buna karşılık Kim *ve ark.* (2013), erken DR tanılı hastaların kontrollere kıyasla KK'de incelme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak DR'nin artan şiddeti ile koroid kalınlığının da arttığı gösterilmiştir (Melancia *ve ark.*, 2016). Bu konuda yapılan referans çalışmalardan biri olan ve 246 hastanın dahil edildiği Pekin Göz Çalışması'nda, OKT ölçümlerinde DM'li hastalarda artmış koroid kalınlığı gözlemlendi ve DR'nin varlığı veya evresinin koroid kalınlığındaki değişiklik ile ilişkili olmadığı vurgulandı (Xu *ve ark.*, 2013). Buna karşılık, Vujošević *ve ark.* (2012), DM'li hastalar ve normal kontroller arasında koroid kalınlığı açısından fark olmadığını bildirdiler. Regatieri *ve ark.* (2012), da sağlıklı kontrol grubu ile non-proliferatif DR hastalarının koroid kalınlıklarının benzer olduğunu bildirdiler.

KK kullanılarak koroidal değişikliklerin analizi yeterli tekrarlanabilirlik ve yüksek güvenilirlik düzeyine ulaşmak oldukça zor görünmektedir. Bu nedenle Kvi, tek başına KK kullanımıyla ilişkili sınırlamaların üstesinden gelebilen koroidal vaskülaritenin değerlendirilmesi için daha kararlı ve objektif bir kantitatif bir belirteç olabilir. Kvi, DR'de hastalık izlemi için yeni bir OKT parametresi olarak önerilmiştir (K. A. Tan *ve ark.*, 2016). Gupta *ve ark.* yaptığı çalışmada DR'li hastalarda meydana gelen yapısal koroid değişikliklerini analiz ederek subfoveal KK ve Kvi'nin diyabetik maküler ödemden etkilenen dinamik parametreler olduğu sonucuna varılmıştır (Gupta *ve ark.*, 2018). KVİ'den farklı olarak, subfoveal KK; ödem ve hipertansiyon gibi oküler ve sistemik faktörlerden etkilenir (Gupta *ve ark.*, 2018). İlginç bir şekilde, Kvi, DR aşamaları ile de ilişkili bulunmuştur. Proliferatif DR'li hastalar, hafif veya orta derecede proliferatif olmayan DR'ye sahip olanlara ve sağlıklı deneklere göre önemli ölçüde daha düşük bir Kvi değerine sahiptir. Çok değişkenli bir regresyon analizinde, daha kalın subfoveal koroid ve daha ince merkezi retina, daha yüksek KVİ değerleri ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Yazarlar, KVİ ile değerlendirilen koroid damar sistemindeki değişikliklerin, DR belirtileri

olmasa bile diyabette erken dönem değişiklikler olabileceğini öne sürmüşlerdir (Kim ve ark., 2018).

Golebiewska ve ark. (2017), diyabetik ve sağlıklı çocuklar arasında yüzeysel ve derin damar yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını saptamıştır. Diyabetin süresi, hastalığın başlangıç yaşı ve artan serum kreatinin seviyesinin, azalmış parafoveal derin damar yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca artmış HbA1c seviyesinin, diyabetik çocuklarda azalmış parafoveal yüzeysel damar yoğunluğu ve parafoveal kalınlık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir hayvan modelinde gösterildiği gibi, koroidal kan akış eksikliği, DR'de erken bir patolojik değişiklik olabilir (Muir ve ark., 2012). Tan ve ark. (2016), DM hastalarında Kvi'yi değerinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu saptamışlardır (65.10 ± 0.20 'ye karşı 67.20 ± 0.16 , $p < 0.0001$). Ayrıca koroidal damarların boyutu ve yoğunluğu diyabet hastalık progresyonu ile azalır (Lutty ve ark., 1997) ve retinopati ortaya çıkmadan önce diyabetik hastalarda koroidal kan akımı azalır (Nagaoka ve ark., 2004). Bu gözlemler, DR'nin erken evrelerinde koroidin kalınlaşmasının stromal kalınlaşma olduğunu ve vasküler bileşenlerin buna katkıda bulunmadığını göstermektedir. Hastalık şiddetli NPDR veya PDR'ye ilerledikçe KK ve Kvi azalma eğilimi göstermektedir. Bildiğimiz kadarı ile diyabetik çocuklarda Kvi ölçüm sonuçlarını değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda T1DM grubunda kontrol grubuna kıyasla Kvi'de azalma olduğunu saptadık (sırasıyla, 66.3 ± 0.025 ve 67.4 ± 0.021 ; $p=0.013$).

Literatürde, diyabetik retinopatisi olmayan T1DM çocuklar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, subfoveal koroid kalınlığında, retina ölçümlerinde, RNFL tabakasında ve ganglion hücrelerinin yoğunluğu açısından anlamlı farklılık gözlenmemektedir. Bununla birlikte, DR olmayan çocuklarda da retina kalınlaşması bildirilmektedir (Cunha-Vaz and Bernardes, 2005; Sugimoto ve ark., 2005). Erişkin diyabetik popülasyondaki retina incelmesinin nöral doku kaybına bağlı olduğu öne sürülmüştür. Ancak çocuklarda kısa diyabet süresinde bu değişimi ortaya koyabilmek erişkin popülasyondan önemli derecede farklıdır (Lopes de Faria ve ark., 2002; Ozdek ve ark., 2002; Lonneville ve ark., 2003; Sugimoto ve ark., 2005).

Diyabetik hastalarda RNFL kalınlığındaki değişikliklerle ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Pekel ve ark. (2018), DRP olmayan T1DM'li çocukların ortalama RNFL kalınlığının sağlıklı çocuklara benzer olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, diyabetik vakalarda birçok yazıda, oksidatif stres ve nöral apoptoza bağlı nörodejeneratif değişikliklerin, arka segmentte vasküler değişiklikler meydana gelmeden önce başladığı gösterilmiştir (Barber, 2003; Park ve ark., 2003; Martin ve ark., 2004; Fletcher ve ark., 2005; Verma ve ark., 2009; Villarroel, 2010; Araszkievicz ve ark., 2012; Stem and Gardner, 2013; Reis ve ark., 2014; Rodrigues ve ark., 2015). En erken nörodejeneratif değişikliklerin, RNFL ve ganglion hücre kompleksi gibi retinanın iç katmanlarında meydana geldiği düşünülmekteydi (Carbonell ve ark., 2019). Bu durumdan birkaç mekanizma sorumlu olabilir. İç retinanın dış retinaya göre nispeten daha düşük perfüzyon ve daha yüksek metabolik gereksinimi, iç retina katmanlarını metabolik strese daha duyarlı hale getirebilir (van Dijk ve ark., 2009). Ayrıca, insülin varlığının retina nöronları için bir hayatta kalma faktörü olduğu düşünülüyordu (Barber ve ark., 2001; Nakamura ve ark., 2001). Bu nedenle, T1DM'li olgularda azalmış insülin seviyeleri de erken nörodejeneratif değişikliklerde rol oynayabilir (van Dijk ve ark., 2009). Tekin ve ark. (2018), sağlıklı çocuklara göre DRP olmayan T1DM'li çocukların süperior, nazal, inferior ve temporal RNFL kalınlıklarında inceltme bildirmişlerdir. Ancak Pekel ve ark. DRP olmayan T1DM'li çocukların üstün, nazal, inferior ve temporal kadran RNFL kalınlıklarının sağlıklı bireylerinkine benzer olduğunu göstermiştir (Pekel ve ark., 2018). Öztürk ve ark. (2020), yaptığı çalışmada ortalama santral RNFL kalınlığı kontrol grubunda $104,8 \pm 6,2 \mu\text{m}$, hasta grubunda $95,3 \pm 6,7 \mu\text{m}$ bulundu ($p < 0,001$). Çalışmamızda T1DM'li hastaların santral RNFL kalınlıklarının sağlıklı kontrol grubuna benzer olduğunu saptadık (sırasıyla, $103,96 \pm 9,63 \mu\text{m}$ ve $102,74 \pm 11,11 \mu\text{m}$; $p=0,555$).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız kesitsel olduğu için T1DM'li çocuklarda iyi metabolik kontrol sağlayarak oküler parametrelerde ek değişiklik olup olmayacağı değerlendirilememiştir. Ayrıca HbA1c dışında oküler etkilenmeye neden olabilecek glisemik değişkenlik bu çalışmada teknik nedenlerden dolayı ölçülemediği için iyi

metabolik kontrol ve glisemik değişkenliği içeren uzun vadeli ileriye donuk takip çalışmaları gelecekte yapılabilir.

Bu çalışmanın önemli bir sınırlılığı nispeten az sayıda hastayı içermesidir. Bu, alışmamızdaki istatistiksel olarak anlamlı bulguların sayısını sınırlamış olabilir. Bu aynı zamanda çalışmanın genellenebilirliğini bir bütün olarak ocuk hasta popülasyonuna sınırlayabilir. SD-OKT görme kaybı gelişmeden önce görmeyi tehdit eden anormallikleri tespit etme, hastalara acil önleyici tedbirler sağlama ve tedaviye yanıtı izlemede oldukça başarılı olmaktadır.

Çalışmamızda, SD-OKT, ocuklarda kolaylıkla uygulanabildi ve klinik hastalık ortaya çıkmadan önce T1DM'li olgularda ultra yapısal maküler ve perimaküler değişikliklerin durumunu değerlendirmemizi sağladı. Çalışmamızdaki yaş grubunda OKT'de gözlemlenen ultra yapısal değişiklikler, yüksek ozunurluklu dijital fundus fotoğraflamada saptanamazdı. Çalışmamızın kısıtlılıkları olmasıyla beraber literatürde daha önce çocuklardaki T1DM hastalarında Kvi'nin kontrol grubuyla karşılaştırılmamış olması çalışmamızı değerli kılmaktadır. Çalışmamızda T1DM grubunda Kvi değerinin kontrol grubuna göre azalmış olduğunu bulduk. SD-OKT'de elde edilen sonuçlarımızın, daha büyük bir çalışma ile karşılaştırmalı normal, referans veri tabanı ile birlikte daha fazla araştırma yapılarak geliştirilmesi gerektirmektedir.

Özetle DR gelişmemiş T1DM'li hastalarda HbA1c düzeyi arttıca santral RNFL kalınlığı ve Kvi değeri azalmaktadır. Bu durum kan şekeri regülasyonu düzensiz olan T1DM tanılı olgularda nörodejeneratif bulguların DR gelişiminden daha önce başladığını düşündürmektedir. Ayrıca Kvi değerindeki azalma yine kan şekeri regülasyonu ile ilişkili durmaktadır. Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD) kılavuzuna göre T1DM'li ocuk ve ergenlerde diyabetik retinopati taraması dilate fundus muayenesi ile yapılması önerilmesine rağmen, rutin fundoskopinin erken evredeki patolojileri saptamada yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Bu durum DM'nin retinada neden olduğu erken yapısal değişikliklerin tespiti, daha sonra oluşabilecek daha ciddi hasarların önlenmesi için hekime ve hastaya bir uyarı mahiyetindedir. Bu nedenle, rutin oftalmolojik muayeneleri normal

olan T1DM'li çocuklarda ve adolesanlarda erken göz değişikliklerinin belirlenmesinde SM ve OKT kullanılmasını öneriyoruz. T1DM'nin olası görme kaybına neden olabilecek komplikasyonlarının erken aşamalarda saptanması durumunda alınan önlemlerle ve tedavilerle hastalığın ilerlemesi önlenmekte veya progresyonu yavaşlatılabilmektedir. Günümüzde noninvazif görüntüleme teknolojilerindeki ilerleme göz önüne alındığında genç popülasyonun OKT içeren daha erken ve daha sık yapılan retinal görüntüleme yöntemlerinden fayda sağlayabileceğine inanıyoruz.



6. KAYNAKLAR

Acharjee, S., Ghosh, B., Al-Dhubiab, B. E. and Nair, A. B. (2013) "Understanding type 1 diabetes: etiology and models.," *Canadian journal of diabetes*, 37(4), pp. 269–276. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.05.001.

Adhi, M. and Duker, J. S. (2013) "Optical coherence tomography – current and future applications," *Current opinion in ophthalmology*, pp. 213–221. doi: 10.1097/ICU.0b013e32835f8bf8.

Agrawal, R., Chhablani, J., Tan, K.-A., Shah, S., Sarvaiya, C. and Banker, A. (2016) "CHOROIDAL VASCULARITY INDEX IN CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY," *Retina*, 36(9), pp. 1646–1651. doi: 10.1097/IAE.0000000000001040.

Ahmed, A. (2019) "History of Diabetes Mellitus," *Saudi medical journal*, 23, pp. 375–378.

Altemir, I., Pueyo, V., Elía, N., Polo, V., Larrosa, J. M. and Oros, D. (2013) "Reproducibility of optical coherence tomography measurements in children.," *American journal of ophthalmology*, 155(1), pp. 171-176.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.012.

Anbar, M., Ammar, H. and Mahmoud, R. A. (2016) "Corneal Endothelial Morphology in Children with Type 1 Diabetes," *Journal of Diabetes Research*, 2016, pp. 1–8. doi: 10.1155/2016/7319047.

Araszkiewicz, A., Zozulińska-Ziółkiewicz, D., Meller, M., Bernardczyk-Meller, J., Piłaciński, S., Rogowicz-Frontczak, et al. (2012) "Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients.," *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 122(10), pp. 464–470.

Barber, A. J., Nakamura, M., Wolpert, E. B., Reiter, C. E., Seigel, G. M., Antonetti, et al. (2001) "Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3.," *The Journal of biological chemistry*, 276(35), pp. 32814–32821. doi: 10.1074/jbc.M104738200.

Barber, A. J. (2003) "A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(2), pp. 283–290. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00023-X.

Barnett, R. (2018) "Type 1 diabetes.," *Lancet* (London, England), 391(10117), p. 195. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30024-2.

Bayat, A. H., Özturan, Ş. G., Çakır, A., Bölükbaşı, S., Erden, B., Bezen, et al. (2020) "Corneal endothelial morphology and anterior segment parameters in children with type 1 diabetes mellitus," *The Turkish Journal of Pediatrics*, 62(3), p. 468. doi: 10.24953/turkjped.2020.03.014.

Behl, T., Kaur, I. and Kotwani, A. (2016) "Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy.," *Survey of ophthalmology*, 61(2), pp. 187–196. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.06.001.

van Belle, T. L., Coppieters, K. T. and von Herrath, M. G. (2011) "Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies.," *Physiological reviews*, 91(1), pp. 79–118. doi: 10.1152/physrev.00003.2010.

Beltramo, E. and Porta, M. (2013) "Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences.," *Current medicinal chemistry*, 20(26), pp. 3218–3225. doi: 10.2174/09298673113209990022.

Bolinger, M. T. and Antonetti, D. A. (2016) "Moving Past Anti-VEGF: Novel Therapies for Treating Diabetic Retinopathy.," *International journal of molecular sciences*, 17(9). doi: 10.3390/ijms17091498.

Bouhanick, B., Barigou, M., Kantambadouno, J.-B. and Chamontin, B. (2013) "[Glycaemic control and complications of diabetes: what about?].," *Presse medicale* (Paris, France : 1983), 42(5), pp. 849–854. doi: 10.1016/j.lpm.2013.02.315.

Branchini, L., Regatieri, C. V, Flores-Moreno, I., Baumann, B., Fujimoto, J. G., et al. (2012) "Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems.," *Ophthalmology*, 119(1), pp. 119–123. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.002.

Bressler, S. B., Liu, D., Glassman, A. R., Blodi, B. A., Castellarin, A. A., Jampol, L. M., et al. (2017) "Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab.," *JAMA ophthalmology*, 135(6), pp. 558–568. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0821.

Cai, X., Chen, Y., Yang, W., Gao, X., Han, X. and Ji, L. (2018) "The association of

smoking and risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis,” *Endocrine*, 62(2), pp. 299–306. doi: 10.1007/s12020-018-1697-y.

Carbonell, M., Alonso, N., Castelblanco, E., Real, J., Ramírez-Morros, A., Simó, R., et al. (2019) “Assessment of Inner Retinal Layers and Choroidal Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study,” *Journal of clinical medicine*, 8(9). doi: 10.3390/jcm8091412.

Catalani, E. and Cervia, D. (2020) “Diabetic retinopathy: a matter of retinal ganglion cell homeostasis,” *Neural Regeneration Research*, 15(7), p. 1253. doi: 10.4103/1673-5374.272577.

Chan, A., Duker, J. S., Ko, T. H., Fujimoto, J. G. and Schuman, J. S. (2006) “Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography,” *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 124(2), pp. 193–198. doi: 10.1001/archophth.124.2.193.

Chen, J., Stimpson, S. E., Fernandez-Bueno, G. A. and Mathews, C. E. (2018) “Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Type 1 Diabetes,” *Antioxidants & redox signaling*, 29(14), pp. 1361–1372. doi: 10.1089/ars.2017.7346.

Chhablani, J., Sharma, A., Goud, A., Peguda, H. K., Rao, H. L., Begum, et al. (2015) “Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(11), pp. 6333–6338. doi: 10.1167/iovs.15-17334.

Chiang, J. L., Maahs, D. M., Garvey, K. C., Hood, K. K., Laffel, L. M., Weinzimer, et al. (2018) “Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association,” *Diabetes Care*, 41(9), pp. 2026–2044. doi: 10.2337/dci18-0023.

Cicinelli, M. V., Cavalleri, M., Brambati, M., Lattanzio, R. and Bandello, F. (2019) “New imaging systems in diabetic retinopathy,” *Acta diabetologica*, 56(9), pp. 981–994. doi: 10.1007/s00592-019-01373-y.

Couturier, A., Mané, V., Bonnin, S., Erginay, A., Massin, P., Gaudric, A., et al.. (2015) “CAPILLARY PLEXUS ANOMALIES IN DIABETIC RETINOPATHY ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY,” *RETINA*, 35(11).

Craig, M. E., Kim, K. W., Isaacs, S. R., Penno, M. A., Hamilton-Williams, E. E., Couper, et al. (2019) “Early-life factors contributing to type 1 diabetes,” *Diabetologia*, 62(10), pp. 1823–1834. doi: 10.1007/s00125-019-4942-x.

Cunha-Vaz, J. and Bernardes, R. (2005) “Nonproliferative retinopathy in diabetes type 2. Initial stages and characterization of phenotypes,” *Progress in retinal and eye research*, 24(3), pp. 355–377. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.07.004.

Cunha-Vaz, J., Bernardes, R. and Lobo, C. (2011) “Blood-retinal barrier,” *European journal of ophthalmology*, 21 Suppl 6, pp. S3-9. doi: 10.5301/EJO.2010.6049.

Denniston, A. K., Chakravarthy, U., Zhu, H., Lee, A. Y., Crabb, D. P., Tufail, A., et al. (2017) “The UK Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record (UK DR EMR) Users Group, Report 2: real-world data for the impact of cataract surgery on diabetic macular oedema,” *The British journal of ophthalmology*, 101(12), pp. 1673–1678. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309838.

Diaz-Valencia, P. A., Bougnères, P. and Valleron, A.-J. (2015) “Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review,” *BMC public health*, 15, p. 255. doi: 10.1186/s12889-015-1591-y.

van Dijk, H. W., Kok, P. H. B., Garvin, M., Sonka, M., Devries, J. H., Michels, et al. (2009) “Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy,” *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(7), pp. 3404–3409. doi: 10.1167/iovs.08-3143.

Doughty, M. J. and Aakre, B. M. (2008) “Further analysis of assessments of the coefficient of variation of corneal endothelial cell areas from specular microscopic images,” *Clinical and Experimental Optometry*, 91(5), pp. 438–446. doi: 10.1111/j.1444-0938.2008.00281.x.

Egro, F. M. (2013) “Why is type 1 diabetes increasing?,” *Journal of molecular endocrinology*, 51(1), pp. R1-13. doi: 10.1530/JME-13-0067.

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

10.1167/iovs.16-19988.

Endo, H., Kase, S., Ito, Y., Takahashi, M., Yokoi, M., Katsuta, S., et al. (2019) "Relationship between choroidal structure and duration of diabetes.," *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 257(6), pp. 1133–1140. doi: 10.1007/s00417-019-04295-1.

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

Eshaq, R. S., Aldalati, A. M. Z., Alexander, J. S. and Harris, N. R. (2017) "Diabetic retinopathy: Breaking the barrier.," *Pathophysiology: the official journal of the International Society for Pathophysiology*, 24(4), pp. 229–241. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.07.001.

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

Fagan, X. J. and Chong, E. W. (2015) "Fenofibrate and diabetic retinopathy.," *Clinical & experimental ophthalmology. Australia*, pp. 297–299. doi: 10.1111/ceo.12539.

Flaxman, S. R., Bourne, R. R. A., Resnikoff, S., Ackland, P., Braithwaite, T., Cicinelli, et al. (2017) "Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis.," *The Lancet. Global health*, 5(12), pp. e1221–e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.

Fletcher, E. L., Phipps, J. A. and Wilkinson-Berka, J. L. (2005) "Dysfunction of retinal neurons and glia during diabetes," *Clinical and Experimental Optometry*, 88(3), pp. 132–145. doi: 10.1111/j.1444-0938.2005.tb06686.x.

Forbes, J. M. and Cooper, M. E. (2013) "Mechanisms of diabetic complications.," *Physiological reviews*, 93(1), pp. 137–188. doi: 10.1152/physrev.00045.2011.

Galguskas, S., Laurinavičiūtė, G., Norvydaitė, D., Stech, S. and Ašoklis, R. (2016) "Changes in choroidal thickness and corneal parameters in diabetic eyes.," *European*

journal of ophthalmology, 26(2), pp. 163–167. doi: 10.5301/ejo.5000677.

Giacco, F. and Brownlee, M. (2010) “Oxidative stress and diabetic complications.,” *Circulation research*, 107(9), pp. 1058–1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.

Gołębiewska, J., Olechowski, A., Wysocka-Mincewicz, M., Odrobina, D., Baszyńska-Wilk, M., Groszek, A., et al. (2017) “Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes,” *PLOS ONE*. Edited by R. A. Malik, 12(10), p. e0186479. doi: 10.1371/journal.pone.0186479.

Goodwin, G. (2019) “Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms.,” *Hormone research in paediatrics*, 92(5), pp. 285–292. doi: 10.1159/000503142.

Grill, V. (2019) “LADA: A Type of Diabetes in its Own Right?,” *Current diabetes reviews*, 15(3), pp. 174–177. doi: 10.2174/1573399814666180716150905.

Grover, S., Murthy, R. K., Brar, V. S. and Chalam, K. V (2010) “Comparison of Retinal Thickness in Normal Eyes Using Stratus and Spectralis Optical Coherence Tomography,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(5), pp. 2644–2647. doi: 10.1167/iovs.09-4774.

Guha Mazumder, A., Chatterjee, Swarnadip, Chatterjee, Saunak, Gonzalez España, J., et al. (2017) “Spectroscopy Corroborated Multimodal Quantitative Imaging Biomarkers for Neuroretinal Degeneration in Diabetic Retinopathy,” *Clinical Ophthalmology*, Volume 11, pp. 2073–2089. doi: 10.2147/OPHTH.S140110.

Gulshan, V., Peng, L., Coram, M., Stumpe, M. C., Wu, D., Narayanaswamy, A., Venugopalan, et al. (2016) “Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs.,” *JAMA*, 316(22), pp. 2402–2410. doi: 10.1001/jama.2016.17216.

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

Han, J., Lando, L., Skowronska-Krawczyk, D. and Chao, D. L. (2019) “Genetics of Diabetic Retinopathy.,” *Current diabetes reports*, 19(9), p. 67. doi: 10.1007/s11892-019-

1186-6.

Han, Y.-S., Lim, H.-B., Lee, S.-H. and Kim, J.-Y. (2015) “Diurnal Variation in Choroidal and Retinal Thickness of the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Macular Subfields Determined Using Swept-Source Optical Coherence Tomography.” *Ophthalmologica. Journal international d’ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*, 233(3–4), pp. 192–197. doi: 10.1159/000375538.

Harreiter, J. and Roden, M. (2019) “[Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)].,” *Wiener klinische Wochenschrift*, 131(Suppl 1), pp. 6–15. doi: 10.1007/s00508-019-1450-4.

Hendrickson, A., Possin, D., Vajzovic, L. and Toth, C. A. (2012) “Histologic development of the human fovea from midgestation to maturity.” *American journal of ophthalmology*, 154(5), pp. 767-778.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2012.05.007.

Henricsson, M., Nyström, L., Blohmé, G., Östman, J., Kullberg, C., Svensson, M., et al. (2003) “The Incidence of Retinopathy 10 Years After Diagnosis in Young Adult People With Diabetes,” *Diabetes Care*, 26(2), pp. 349–354. doi: 10.2337/diacare.26.2.349.

Higgins, G. T., Khan, J. and Pearce, I. A. (2007) “Glycaemic control and control of risk factors in diabetes patients in an ophthalmology clinic: what lessons have we learned from the UKPDS and DCCT studies?,” *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 85(7), pp. 772–776. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.00944.x.

Huang, D., EA, S., CP, L., Schuman, J., WG, S., W, C., Hee, M., T, F., K, G., CA, P. and JG, F. (1991) “Optical Coherence Tomography,” *Science*, 254, p. 1178.

Ikuno, Y. and Tano, Y. (2009) “Retinal and Choroidal Biometry in Highly Myopic Eyes with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(8), pp. 3876–3880. doi: 10.1167/iovs.08-3325.

Invernizzi, A., Cigada, M., Savoldi, L., Cavuto, S., Fontana, L. and Cimino, L. (2014) “In vivo analysis of the iris thickness by spectral domain optical coherence tomography,” *British Journal of Ophthalmology*. Edited by R. Aldigeri, 98(9), pp. 1245–1249. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304481.

Iovino, C., Pellegrini, M., Bernabei, F., Borrelli, E., Sacconi, R., Govetto, A., et al.

(2020) “Choroidal Vascularity Index: An In-Depth Analysis of This Novel Optical Coherence Tomography Parameter,” *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), p. 595. doi: 10.3390/jcm9020595.

Ishibazawa, A., Nagaoka, T., Takahashi, A., Omae, T., Tani, T., Sogawa, K., et al. (2015) “Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study,” *American Journal of Ophthalmology*, 160(1), pp. 35-44.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.021.

Jahromi, M. and Al-Ozairi, E. (2019) “Human Leukocyte Antigen (HLA) and Islet Autoantibodies Are Tools to Characterize Type 1 Diabetes in Arab Countries: Emphasis on Kuwait.,” *Disease markers*, 2019, p. 9786078. doi: 10.1155/2019/9786078.

Jeng, C.-J., Hsieh, Y.-T., Yang, C.-M., Yang, C.-H., Lin, C.-L. and Wang, I.-J. (2018) “Development of diabetic retinopathy after cataract surgery.,” *PloS one*, 13(8), p. e0202347. doi: 10.1371/journal.pone.0202347.

Jia, W., Weng, J., Zhu, D., Ji, L., Lu, J., Zhou, Z., et al. (2019) “Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019.,” *Diabetes/metabolism research and reviews*, 35(6), p. e3158. doi: 10.1002/dmrr.3158.

Kalantzis, G., Angelou, M. and Poulakou-Rebelakou, E. (2006) “Diabetic retinopathy: An historical assessment,” *Hormones (Athens, Greece)*, 5, pp. 72–75. doi: 10.14310/horm.2002.11172.

Karaa, A. and Goldstein, A. (2015) “The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes.,” *Pediatric diabetes*, 16(1), pp. 1–9. doi: 10.1111/pedi.12223.

Kashim, R. M., Newton, P. and Ojo, O. (2018) “Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review on Patients’ Non-Attendance.,” *International journal of environmental research and public health*, 15(1). doi: 10.3390/ijerph15010157.

Khan, R., Singh, S., Surya, J., Sharma, T., Kulothunga, V. and Raman, R. (2019) “Age of Onset of Diabetes and Its Comparison with Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy in a Rural Population of India.,” *Ophthalmic research*, 61(4), pp. 236–242. doi: 10.1159/000496732.

Kim, J. T., Lee, D. H., Joe, S. G., Kim, J.-G. and Yoon, Y. H. (2013) “Changes in

choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients.,” *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(5), pp. 3378–3384. doi: 10.1167/iovs.12-11503.

Kim, J. T. and Park, N. (2020) “Changes in choroidal vascular parameters following pan-retinal photocoagulation using swept-source optical coherence tomography,” *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 258(1), pp. 39–47. doi: 10.1007/s00417-019-04475-z.

Kim, K., Yu, S.-Y., Kwak, H. W. and Kim, E. S. (2016) “Retinal Neurodegeneration Associated With Peripheral Nerve Conduction and Autonomic Nerve Function in Diabetic Patients,” *American journal of ophthalmology*, 170, p. 15—24. doi: 10.1016/j.ajo.2016.06.038.

Kim, M., Ha, M. J., Choi, S. Y. and Park, Y.-H. (2018) “Choroidal vascularity index in type-2 diabetes analyzed by swept-source optical coherence tomography.,” *Scientific reports*, 8(1), p. 70. doi: 10.1038/s41598-017-18511-7.

Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D. and DeMets, D. L. (1984) “The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years.,” *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 102(4), pp. 527–532. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030405011.

Kohner, E. M. (2008) “Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy?,” *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 25 Suppl 2, pp. 20–24. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02505.x.

Kornblau, I. S. and El-Annan, J. F. (2019) “Adverse reactions to fluorescein angiography: A comprehensive review of the literature.,” *Survey of ophthalmology*, 64(5), pp. 679–693. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.02.004.

Laiginhas, R., Madeira, C., Lopes, M., Neves, J. S., Barbosa, M., Rosas, V., et al. (2019) “Risk factors for prevalent diabetic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy in type 1 diabetes,” *Endocrine*, 66(2), pp. 201–209. doi: 10.1007/s12020-019-02047-z.

Lakhtakia, R. (2013) “The history of diabetes mellitus.,” *Sultan Qaboos University medical journal*, 13(3), pp. 368–370. doi: 10.12816/0003257.

Lalwani, A., Warren, J., Liuwantara, D., Hawthorne, W. J., O'Connell, P. J., Gonzalez, et al. (2019) " β Cell Hypoxia-Inducible Factor-1 α Is Required for the Prevention of Type 1 Diabetes.," *Cell reports*, 27(8), pp. 2370-2384.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.086.

Laviers, H. and Zambarakji, H. (2014) "Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature.," *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 252(12), pp. 1871–1883. doi: 10.1007/s00417-014-2840-y.

Lee, J. S., Oum, B. S., Choi, H. Y., Lee, J. E. and Cho, B. M. (2006) "Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in Diabetes.," *Eye*, 20(3), pp. 315–318. doi: 10.1038/sj.eye.6701868.

Lee, K. M., Lee, E. J., Kim, T.-W. and Kim, H. (2016) "Comparison of the Abilities of SD-OCT and SS-OCT in Evaluating the Thickness of the Macular Inner Retinal Layer for Glaucoma Diagnosis.," *PloS one*, 11(1), p. e0147964. doi: 10.1371/journal.pone.0147964.

Li, W., Chen, S., Mei, Z., Zhao, F. and Xiang, Y. (2019) "Polymorphisms in Sorbitol-Aldose Reductase (Polyol) Pathway Genes and Their Influence on Risk of Diabetic Retinopathy Among Han Chinese.," *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, pp. 7073–7078. doi: 10.12659/MSM.917011.

Lin, C.-M., Titchenell, P. M., Keil, J. M., Garcia-Ocaña, A., Bolinger, M. T., Abcouwer, et al. (2018) "Inhibition of Atypical Protein Kinase C Reduces Inflammation-Induced Retinal Vascular Permeability.," *The American journal of pathology*, 188(10), pp. 2392–2405. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.020.

Lin, K.-D., Hsu, C.-C., Ou, H.-Y., Wang, C.-Y., Chin, M.-C. and Shin, S.-J. (2019) "Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: An analysis of nationwide data from 2005 to 2014.," *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 118 Suppl, pp. S103–S110. doi: 10.1016/j.jfma.2019.07.027.

Lingam, S., Rani, P. K., Sheeladevi, S., Kotapati, V. and Das, T. (2018) "Knowledge, attitude and practices on diabetes, hypertension and diabetic retinopathy and

the factors that motivate screening for diabetes and diabetic retinopathy in a pyramidal model of eye health care.” *Rural and remote health*, 18(1), p. 4304. doi: 10.22605/RRH4304.

Lluch, S., Julio, G., Pujol, P. and Merindano, D. (2016) “What biomarkers explain about pterygium OCT pattern,” *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254(1), pp. 143–148. doi: 10.1007/s00417-015-3186-9.

Lonneville, Y. H., Ozdek, S. C., Onol, M., Yetkin, I., Gürelık, G. and Hasanreisoglu, B. (2003) “The effect of blood glucose regulation on retinal nerve fiber layer thickness in diabetic patients.” *Ophthalmologica. Journal international d’ophthalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*, 217(5), pp. 347–350. doi: 10.1159/000071350.

Lopes de Faria, J. M., Russ, H. and Costa, V. P. (2002) “Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy.” *The British journal of ophthalmology*, pp. 725–728. doi: 10.1136/bjo.86.7.725.

Lueder, G. T., Silverstein, J., Lichtenstein, S. J., Buckley, E. G., Ellis, G. S., Kivlin, J. D., et al. (2005) “Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus,” *Pediatrics*, 116(1), pp. 270–273. doi: 10.1542/peds.2005-0875.

Lutty, G. A., Cao, J. and McLeod, D. S. (1997) “Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid.” *The American journal of pathology*, 151(3), pp. 707–714.

Ma, R. C. W. and Chan, J. C. N. (2013) “Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States.” *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), pp. 64–91. doi: 10.1111/nyas.12098.

Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M. and Mayer-Davis, E. J. (2010) “Epidemiology of type 1 diabetes.” *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 39(3), pp. 481–497. doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.011.

Maldonado, R. S., O’Connell, R. V, Sarin, N., Freedman, S. F., Wallace, D. K., Cotten, et al. (2011) “Dynamics of human foveal development after premature birth.” *Ophthalmology*, 118(12), pp. 2315–2325. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.028.

Marble, A. (1956) “John Rollo,” *Diabetes*, 5(4), pp. 325–327. doi:

10.2337/diab.5.4.325.

Martin, P. M., Roon, P., Van Ells, T. K., Ganapathy, V. and Smith, S. B. (2004) “Death of Retinal Neurons in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(9), p. 3330. doi: 10.1167/iovs.04-0247.

Massin, P., Erginay, A., Mercat-Caudal, I., Vol, S., Robert, N., Reach, G., et al. (2007) “Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France,” *Diabetes & Metabolism*, 33(4), pp. 284–289. doi: 10.1016/j.diabet.2007.03.004.

Mauvais-Jarvis, F. (2017) “Epidemiology of Gender Differences in Diabetes and Obesity,” *Advances in experimental medicine and biology*, 1043, pp. 3–8. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_1.

Melancia, D., Vicente, A., Cunha, J. P., Abegão Pinto, L. and Ferreira, J. (2016) “Diabetic choroidopathy: a review of the current literature,” *Graefe’s archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 254(8), pp. 1453–1461. doi: 10.1007/s00417-016-3360-8.

Melendez-Ramirez, L. Y., Richards, R. J. and Cefalu, W. T. (2010) “Complications of type 1 diabetes,” *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 39(3), pp. 625–640. doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.009.

Miloudi, K., Oubaha, M., Ménard, C., Dejda, A., Guber, V., Cagnone, G., et al. (2019) “NOTCH1 signaling induces pathological vascular permeability in diabetic retinopathy,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(10), pp. 4538–4547. doi: 10.1073/pnas.1814711116.

Modjtahedi, B. S., Bose, N., Papakostas, T. D., Morse, L., Vavvas, D. G. and Kishan, A. U. (2016) “Lipids and Diabetic Retinopathy,” *Seminars in ophthalmology*, 31(1–2), pp. 10–18. doi: 10.3109/08820538.2015.1114869.

Mohamed, I. E., Mohamed, M. A., Yousef, M., Mahmoud, M. Z. and Alonazi, B. (2018) “Use of ophthalmic B-scan ultrasonography in determining the causes of low vision in patients with diabetic retinopathy,” *European journal of radiology open*, 5, pp. 79–86. doi: 10.1016/j.ejro.2018.05.002.

Moore, K. J., Dunn, E. C. and Koru-Sengul, T. (2019) “Association of

Race/Ethnicity With Specific Glycemic Thresholds for Predicting Diabetic Retinopathy.,” *JAMA ophthalmology*, 137(4), pp. 463–464. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.0024.

Morrison, J. L., Hodgson, L. A., Lim, L. L. and Al-Qureshi, S. (2016) “Diabetic retinopathy in pregnancy: a review.,” *Clinical & experimental ophthalmology*, 44(4), pp. 321–334. doi: 10.1111/ceo.12760.

Moschos, M. M. (2014) “Subclinical Macular Edema Detected by Spectral-domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) in HLA-B27 Positive Anterior Uveitis.,” *Medical hypothesis, discovery & innovation ophthalmology journal*, 3(4), pp. 123–126.

Muir, E. R., Rentería, R. C. and Duong, T. Q. (2012) “Reduced ocular blood flow as an early indicator of diabetic retinopathy in a mouse model of diabetes.,” *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(10), pp. 6488–6494. doi: 10.1167/iovs.12-9758.

Nagaoka, T., Kitaya, N., Sugawara, R., Yokota, H., Mori, F., Hikichi, T., et al. (2004) “Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes.,” *The British journal of ophthalmology*, 88(8), pp. 1060–1063. doi: 10.1136/bjo.2003.035345.

Nakamura, M., Barber, A. J., Antonetti, D. A., LaNoue, K. F., Robinson, K. A., Buse, M. G. and Gardner, T. W. (2001) “Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons.,” *The Journal of biological chemistry*, 276(47), pp. 43748–43755. doi: 10.1074/jbc.M108594200.

Nanji, A. A., Sayyad, F. E., Galor, A., Dubovy, S. and Karp, C. L. (2015) “High-Resolution Optical Coherence Tomography as an Adjunctive Tool in the Diagnosis of Corneal and Conjunctival Pathology,” *Ocular Surface*, 13(3), pp. 226–235. doi: 10.1016/j.jtos.2015.02.001.

Narendran, S., Manayath, G. and Venkatapathy, N. (2018) “Comparison of choroidal thickness using swept-source and spectral-domain optical coherence tomography in normal Indian eyes.,” *Oman journal of ophthalmology*, 11(1), pp. 38–41. doi: 10.4103/ojo.OJO_27_2017.

Noctor, E. and Dunne, F. P. (2015) “Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria,” *World Journal of Diabetes*, pp. 234–244. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.234.

Obrosova, I. G. and Kador, P. F. (2011) “Aldose reductase / polyol inhibitors for diabetic retinopathy.” *Current pharmaceutical biotechnology*, 12(3), pp. 373–385. doi: 10.2174/138920111794480642.

Ozcaliskan, S., Balci, S. and Yenerel, N. M. (2020) “Choroidal vascularity index determined by binarization of enhanced depth imaging optical coherence tomography images in eyes with intermediate age-related macular degeneration,” *European Journal of Ophthalmology*, (23). doi: 10.1177/1120672120919341.

Ozdek, S., Lonneville, Y. H., Onol, M., Yetkin, I. and Hasanreisoglu, B. B. (2002) “Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry.” *Eye (London, England)*, 16(6), pp. 761–765. doi: 10.1038/sj.eye.6700207.

Ozer, M. D., Batur, M., Tekin, S., Seven, E. and Kebapci, F. (2020) “Choroid vascularity index as a parameter for chronicity of Fuchs’ uveitis syndrome,” *International Ophthalmology*, 40(6), pp. 1429–1437. doi: 10.1007/s10792-020-01309-4.

Öztürk, H., Özen, B., Manyas, H., Çatlı, G. and Dündar, B. (2020) “Can ocular changes be detected early in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus without retinopathy by using optical biometry and optical coherence tomography?,” *International Ophthalmology*, 40(10), pp. 2503–2514. doi: 10.1007/s10792-020-01430-4.

Pappuru, R. K. R., Ribeiro, L., Lobo, C., Alves, D. and Cunha-Vaz, J. (2019) “Microaneurysm turnover is a predictor of diabetic retinopathy progression.” *The British journal of ophthalmology*, 103(2), pp. 222–226. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311887.

Parikh, R., Naik, M., Mathai, A., Kuriakose, T., Muliyl, J. and Thomas, R. (2006) “Role of frequency doubling technology perimetry in screening of diabetic retinopathy.” *Indian journal of ophthalmology*, 54(1), pp. 17–22. doi: 10.4103/0301-4738.21609.

Park, S.-H., Park, J.-W., Park, S.-J., Kim, K.-Y., Chung, J.-W., Chun, M.-H., et al. (2003) “Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina,” *Diabetologia*, 46(9), pp. 1260–1268. doi: 10.1007/s00125-003-1177-6.

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

Qiu, Z., Wang, W., Tan, Y., He, M., Wang, L., Li, Y., et al. (2020) “Associations of

grip strength with retinal and choroidal thickness in patients with type 2 diabetes mellitus without retinopathy: a cross-sectional study,” *BMJ open*, 10(7), p. e036782. doi: 10.1136/bmjopen-2020-036782.

Ravalico, G., Toffoli, G., Pastori, G., Crocè, M. and Calderini, S. (1996) “Age-related ocular blood flow changes,” *Investigative ophthalmology & visual science*, 37, pp. 2645–2650.

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

Reis, A., Mateus, C., Melo, P., Figueira, J., Cunha-Vaz, J. and Castelo-Branco, M. (2014) “Neuroretinal Dysfunction With Intact Blood-Retinal Barrier and Absent Vasculopathy in Type 1 Diabetes,” *Diabetes*, 63(11), pp. 3926–3937. doi: 10.2337/db13-1673.

Rewers, M., Hyöty, H., Lernmark, Å., Hagopian, W., She, J.-X., Schatz, et al. (2018) “The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update,” *Current diabetes reports*, 18(12), p. 136. doi: 10.1007/s11892-018-1113-2.

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

Roy, D., Modi, A., Khokar, M., Sankanagoudar, S., Yadav, D., Sharma, et al. (2020) “MicroRNA 21 Emerging Role in Diabetic Complications: A Critical Update,” *Current diabetes reviews*. doi: 10.2174/1573399816666200503035035.

Scanlon, P. H., Stratton, I. M., Leese, G. P., Bachmann, M. O., Land, M., Jones, et al. (2016) “Screening attendance, age group and diabetic retinopathy level at first screen,” *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 33(7), pp. 904–911. doi: 10.1111/dme.12957.

Schnell, O., Crocker, J. B. and Weng, J. (2017) “Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management,” *Journal of diabetes science and technology*, 11(3), pp.

611–617. doi: 10.1177/1932296816678263.

Sezer, T., Altınışık, M., Koytak, İ. A. and Özdemir, M. H. (2016) “The Choroid and Optical Coherence Tomography,” pp. 30–37. doi: 10.4274/tjo.10693.

Shen, Z.-J., Yang, X.-F., Xu, J., She, C., Wei, W.-W., Zhu, et al. (2017) “Association of choroidal thickness with early stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes,” *International Journal of Ophthalmology*, 10, pp. 613–618. doi: 10.18240/ijo.2017.04.18.

Shin, Y. Il, Nam, K. Y., Lee, S. E., Lee, M. W., Lim, H. Bin, Jo, et al. (2019) “Peripapillary microvasculature in patients with diabetes mellitus: An optical coherence tomography angiography study,” *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1–10. doi: 10.1038/s41598-019-52354-8.

Shousha, M. A., Karp, C. L., Canto, A. P., Hodson, K., Oellers, P., Kao, et al (2013) “Diagnosis of ocular surface lesions using ultra-high-resolution optical coherence tomography,” *Ophthalmology*, 120(5), pp. 883–891. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.025.

Simonett, J. M., Scarinci, F., Picconi, F., Giorno, P., De Geronimo, D., Di Renzo, et al. (2017) “Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus,” *Acta Ophthalmologica*, 95(8), pp. e751–e755. doi: 10.1111/aos.13404.

Solomon, S. D. and Goldberg, M. F. (2019) “ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard?,” *Ophthalmic Research*, 62(4), pp. 190–195. doi: 10.1159/000501372.

Song, P., Yu, J., Chan, K. Y., Theodoratou, E. and Rudan, I. (2018) “Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis.” *Journal of global health*, 8(1), p. 10803. doi: 10.7189/jogh.08.010803.

Song, S. J., Han, K., Choi, K. S., Ko, S.-H., Rhee, E.-J., Park, et al. (2018) “Trends in diabetic retinopathy and related medical practices among type 2 diabetes patients: Results from the National Insurance Service Survey 2006-2013.” *Journal of diabetes investigation*, 9(1), pp. 173–178. doi: 10.1111/jdi.12655.

Sosna, T. (2002) “[Current views on the development of diabetic retinopathy].” *Casopis lekaru ceskych*, 141(22), pp. 697–701.

Sousa, G. R., Pober, D., Galderisi, A., Lv, H., Yu, L., Pereira, A. C., Doria, et al. (2019) "Glycemic Control, Cardiac Autoimmunity, and Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus.," *Circulation*, 139(6), pp. 730–743. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036068.

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

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

Stem, M. S. and Gardner, T. W. (2013) "Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications.," *Current medicinal chemistry*, 20(26), pp. 3241–3250. doi: 10.2174/09298673113209990027.

Straubhaar, M., Orgül, S., Gugleta, K., Schötzau, A., Erb, C. and Flammer, J. (2000) "Choroidal laser Doppler flowmetry in healthy subjects.," *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 118(2), pp. 211–215. doi: 10.1001/archopht.118.2.211.

Sugimoto, M., Sasoh, M., Ido, M., Wakitani, Y., Takahashi, C. and Uji, Y. (2005) "Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy.," *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*, 219(6), pp. 379–385. doi: 10.1159/000088382.

Sugita, M., Pircher, M., Zotter, S., Baumann, B., Roberts, P., Makihira, T., et al. (2015) "Retinal nerve fiber bundle tracing and analysis in human eye by polarization sensitive OCT.," *Biomedical optics express*, 6(3), pp. 1030–1054. doi: 10.1364/BOE.6.001030.

Tan, C. S., Ouyang, Y., Ruiz, H. and Sadda, S. R. (2012) "Diurnal Variation of Choroidal Thickness in Normal, Healthy Subjects Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(1), pp. 261–266. doi: 10.1167/iovs.11-8782.

Tan, K.-A., Gupta, P., Agarwal, A., Chhablani, J., Cheng, C.-Y., Keane, P., et al.

(2016) “State of science: Choroidal thickness and systemic health.,” *Survey of ophthalmology*, 61(5), pp. 566–581. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.02.007.

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

Tavakoli, M., Boulton, A. J. M., Efron, N. and Malik, R. A. (2011) “Increased Langerhan cell density and corneal nerve damage in diabetic patients: role of immune mechanisms in human diabetic neuropathy.,” *Contact lens & anterior eye: the journal of the British Contact Lens Association*, 34(1), pp. 7–11. doi: 10.1016/j.clae.2010.08.007.

Tekin, K., Inanc, M., Kurnaz, E., Bayramoglu, E., Aydemir, E., Koc, et al. (2018) “Quantitative evaluation of early retinal changes in children with type 1 diabetes mellitus without retinopathy.,” *Clinical & experimental optometry*, 101(5), pp. 680–685. doi: 10.1111/cxo.12667.

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

Thunander, M., Lindgren, A., Petersson, C., Landin-Olsson, M. and Holmberg, S. (2020) “Standard mortality rates and years of life lost for serologically defined adult-onset type 1 and type 2 diabetes - A fifteen year follow-up.,” *Diabetes research and clinical practice*, 160, p. 107943. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107943.

Ting, D. S. W., Tan, G. S. W., Agrawal, R., Yanagi, Y., Sie, N. M., Wong, C. W., et al. (2017) “Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy,” *JAMA Ophthalmology*, 135(4), pp. 306–312. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.5877.

Ting, D. S. W., Cheung, G. C. M. and Wong, T. Y. (2016) “Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review.,” *Clinical & experimental ophthalmology*, 44(4), pp. 260–277. doi: 10.1111/ceo.12696.

Toh, H., Smolentsev, A., Bozadjian, R. V., Keeley, P. W., Lockwood, M. D.,

Sadjadi, et al. (2019) “Vascular changes in diabetic retinopathy-a longitudinal study in the Nile rat.,” *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 99(10), pp. 1547–1560. doi: 10.1038/s41374-019-0264-3.

Tóth, G., Szabó, D., Sándor, G. L., Nagy, Z. Z., Karadeniz, S., et al. (2019) “Diabetes and blindness in people with diabetes in Hungary.,” *European journal of ophthalmology*, 29(2), pp. 141–147. doi: 10.1177/1120672118811738.

Trichonas, G. and Kaiser, P. K. (2014) “Optical coherence tomography imaging of macular oedema,” *British Journal of Ophthalmology*, 98(Suppl 2), pp. ii24--ii29. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305305.

Ulusal Çocuk Diyabet Grubu (2018) *Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedavi Rehberi*.

Urban, B., RaczzDska, D., Bakunowicz-Aazarczyk, A., RaczzDska, K. and Kr towska, M. (2013) “Evaluation of Corneal Endothelium in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus,” *Mediators of Inflammation*, 2013.

Vajzovic, L., Hendrickson, A. E., O’Connell, R. V, Clark, L. A., Tran-Viet, D., Possin, D., et al. (2012) “Maturation of the human fovea: correlation of spectral-domain optical coherence tomography findings with histology.,” *American journal of ophthalmology*, 154(5), pp. 779-789.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2012.05.004.

Verma, A., Rani, P. K., Raman, R., Pal, S. S., Laxmi, G., Gupta, M., et al. (2009) “Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy.,” *Eye (London, England)*, 23(9), pp. 1824–1830. doi: 10.1038/eye.2009.184.

Villarroel, M. (2010) “Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy,” *World Journal of Diabetes*, 1(2), p. 57. doi: 10.4239/wjd.v1.i2.57.

Voigt, M., Schmidt, S., Lehmann, T., Köhler, B., Kloos, C., Voigt, U. A., et al. (2018) “Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes.,” *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 126(9), pp. 570–576. doi: 10.1055/s-0043-120570.

Volpe, C. M. O., Villar-Delfino, P. H., Dos Anjos, P. M. F. and Nogueira-Machado, J. A. (2018) "Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications.," *Cell death & disease*, 9(2), p. 119. doi: 10.1038/s41419-017-0135-z.

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

Wang, W., Liu, S., Qiu, Z., He, M., Wang, L., Li, Y. and Huang, W. (2020) "Choroidal Thickness in Diabetes and Diabetic Retinopathy: A Swept Source OCT Study," *Investigative ophthalmology & visual science*, 61(4), p. 29. doi: 10.1167/iovs.61.4.29.

Wang, W. and Lo, A. C. Y. (2018) "Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments.," *International journal of molecular sciences*, 19(6). doi: 10.3390/ijms19061816.

Wat, N., Wong, R. L. and Wong, I. Y. (2016) "Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors.," *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*, 22(6), pp. 589–599. doi: 10.12809/hkmj164869.

Wei, W. Bin, Xu, L., Jonas, J. B., Shao, L., Du, K. F., Wang, S., et al. (2013) "Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study.," *Ophthalmology*, 120(1), pp. 175–180. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.048.

Wilkinson-Berka, J. L. (2004) "Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide.," *Current pharmaceutical design*, 10(27), pp. 3331–3348. doi: 10.2174/1381612043383142.

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

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

Wu, M.-Y., Yiang, G.-T., Lai, T.-T. and Li, C.-J. (2018) "The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy.," *Oxidative*

medicine and cellular longevity, 2018, p. 3420187. doi: 10.1155/2018/3420187.

Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. and Zhang, W. (2014) “Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention.,” *International journal of medical sciences*, 11(11), pp. 1185–1200. doi: 10.7150/ijms.10001.

Wubben, T. J. and Johnson, M. W. (2019) “Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Retinopathy: Consequences of Inadvertent Treatment Interruptions.,” *American journal of ophthalmology*, 204, pp. 13–18. doi: 10.1016/j.ajo.2019.03.005.

Xia, Y., Xie, Z., Huang, G. and Zhou, Z. (2019) “Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants.,” *Diabetes/metabolism research and reviews*, 35(1), p. e3075. doi: 10.1002/dmrr.3075.

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

Yang, Q.-H., Zhang, Y., Zhang, X.-M. and Li, X.-R. (2019) “Prevalence of diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy and non-proliferative diabetic retinopathy in Asian T2DM patients: a systematic review and Meta-analysis.,” *International journal of ophthalmology*, 12(2), pp. 302–311. doi: 10.18240/ijo.2019.02.19.

Yau, J. W. Y., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., Chen, S.-J., Dekker, J. M., et al. (2012) “Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy.,” *Diabetes care*, 35(3), pp. 556–564. doi: 10.2337/dc11-1909.

Younis, N., Broadbent, D. M., Vora, J. P. and Harding, S. P. (2003) “Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study.,” *Lancet (London, England)*, 361(9353), pp. 195–200. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12267-2.

Zhou, H., Dai, Y., Gregori, G., Rosenfeld, P. R., Duncan, J. L., Schwartz, et al. (2020) “Automated morphometric measurement of the retinal pigment epithelium complex and choriocapillaris using swept source OCT.,” *Biomedical optics express*, 11(4), pp. 1834–1850. doi: 10.1364/BOE.385113.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 1 Diyabetli Hastalarda koroidal vasküler indeks ve oküler parametrelerin değerlendirilmesi ve sağlıklı gönüllülerdeki kişilerle karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:05
	Tarih: 16.07.2020
Dr.Öğrt.Üyesi Muhammet Derda ÖZER sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. A.Faruk KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Oruc YUNUSOĞLU	Tıbbi Farmakoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr.Öğretim Üyesi Serap KESKİN TUNÇ	Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr. Oğuz TUNCER
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

TIP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI
HASTALARDA KOROİDAL VASKÜLER
İNDEKS VE OKÜLER
PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI
GÖNÜLLÜ KİŞİLER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

By ahmet serkan altaş

WORD COUNT

17075

TIME SUBMITTED

06-NOV-2020 09:31AM

PAPER ID

64803491

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KOROİDAL VASKÜLER İNDEKS VE OKÜLER PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ KİŞİLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ORIGINALITY REPORT

3%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

- 1** Hakan Öztürk, Bediz Özen, Hayrullah Manyas, Gönül Çatlı, Bumin Dünder. "Can ocular changes be detected early in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus without retinopathy by using optical biometry and optical coherence tomography?", *International Ophthalmology*, 2020
92 words — 1%
Crossref
- 2** Ceyhun ARICI, Esra HATİPOĞLU, Osman Şevki ARSLAN, Funda DİKKAYA, Pınar SULTAN, Sadi GÜNDOĞDU. "The Corneal Endothelial Morphology, Density and Central Thickness in Type 2 Diabetes Mellitus", *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2014
42 words — < 1%
Crossref
- 3** ÇALIŞ, Mert, YILMAZ, Mahmut Muhsin and ÖZGÜR, Figen. "Dudak Damak Yarıklarının Prenatal Tanısı: Obstetrik Ultrasonografinin Yarık Tipine Göre İsalet Oranının Değerlendirilmesi", *Logos Yayıncılık*, 2017.
40 words — < 1%
Publications
- 4** "Poster Özetleri / Poster Abstracts", *Turkish Journal of Biochemistry*, 2015
31 words — < 1%
Crossref
- 5** ÇALIŞ, Mert, KARA, Murat and ÖZGÜR, Figen. "Dudak Damak Yarıklı Hastalara Eşlik Eden Kardiyak Anomalilerin Çeşitlerinin ve Görülme Oranlarının Analizi: 1134 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi", *AVES Yayıncılık*, 2017.
21 words — < 1%

- 6** SEZER, Taha, ALTINIŞIK, Muhammet, KOYTAK, İbrahim Arif and ÖZDEMİR, Mehmet Hakan. "Koroid ve Optik Koherens Tomografi", Galenos, 2016. 14 words — < 1%
Publications
- 7** "Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2011. 14 words — < 1%
Crossref
- 8** GÖNÜL, Şaban, ŞAHİN, Alparslan, ÖZKAĞNICI, Ahmet, OLTULU, Refik and ÖZTÜRK, Banu Turgut. "Tip 1 diabetes mellituslu olgularda retina sinir lifi tabakasının değerlendirilmesi", MEBAS Medikal Basın, 2008. 12 words — < 1%
Publications
- 9** Yavuz Kemal Aribas, Ahmet M. Hondur, Tongalp H. Tezel. "Choroidal vascularity index and choriocapillary changes in retinal vein occlusions", Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2020. 12 words — < 1%
Crossref
- 10** Myopia and Glaucoma, 2015. 11 words — < 1%
Crossref
- 11** Kim, Ji Won, and Yun Taek Kim. "Changes in Subfoveal Choroidal Thickness in Malignant Hypertension Patients", Journal of the Korean Ophthalmological Society, 2014. 11 words — < 1%
Crossref
- 12** HACIMUSTAFAOĞLU, Ali Murat and KIZILOĞLU, Özge YABAŞ. "ÇOCUKLARDA SPEKTRAL DOMAİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI VE MAKÜLA KALINLIĞI: NORMAL DEĞERLER TEKRARLANABİLİRLİK VE DEMOGRAFİK VE OKÜLER PARAMETRELERİN ETKİSİ", Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret, 2018. 11 words — < 1%
Publications
- 13** Mert Calis, Zeynep Oz, Figen Ozgur. "Evaluation of Using Interdomal Suture and Crescentic Skin 10 words — < 1%

Excision with Standard Cleft Lip Repair for Correction of Cleft Lip Nose Simultaneously with Primary Lip Repair", Turkish Journal of Plastic Surgery / Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi, 2017
Crossref

14 Seung Hoon Kim. "Use of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography to Analyze Macular Thickness According to Refractive Error", Journal of the Korean Ophthalmological Society, 2011
Crossref

10 words — < 1%

15 "Practical Management of Pediatric Ocular Disorders and Strabismus", Springer Science and Business Media LLC, 2016
Crossref

10 words — < 1%

16 AYDOĞDU, Hilal and OLCAY ÇAM, Mahire. "Madde Kullanım Bozukluğu Olan ve Olmayan Ergenlerin Bağlanma Stilleri, Anne Baba Tutumları ve Sosyal Destek Algıları Yönünden Karşılaştırılması", Psikiyatri Hemşireliği Dergisi, 2013.
Publications

9 words — < 1%

17 Bree J. Tillett, Emma E. Hamilton-Williams. "Microbiota derived factors as drivers of type 1 diabetes", Elsevier BV, 2020
Crossref

9 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES ON
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE MATCHES < 2 WORDS