



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

KAYSERİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DIYABETİK RETİNOPATİ EVRELERİNİN İŞİTME
FONKSİYONU İLE KORELASYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Medine GÜNDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

KAYSERİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİYABETİK RETİNOPATİ EVRELERİNİN İŞİTME
FONKSİYONU İLE KORELASYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Medine GÜNDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Süleyman DEMİRCAN

Bu Uzmanlık Tezi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık
Eğitim Kurulu tarafından 21.03.2017 tarihli 2 no'lu karar ile
desteklenmiştir.

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösterici olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman Demircan olmak üzere Doç. Dr. Mustafa Ataş, Doç. Dr. Sertan Göktaş hocalarıma saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve birikimlerinden yararlandığımız, bize her zaman dostça yaklaşım göstermiş kliniğimizin değerli uzmanlarına, ağır çalışma şartlarını gösterdikleri dayanışma ve destekle hafifleten asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım hemşire, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez hazırlıklarında yardımlarını esirgemeyen Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniğinden Prof. Dr. Cemil Mutlu hocama teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan sevgili anneme ve babama, çok sevdiğim kardeşlerime, desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Fatih GÜNDOĞAN'a sonsuz teşekkürler...

Dr.Medine GÜNDOĞAN

Mayıs 2017, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Retina.....	3
2.1.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.2. Retinanın Vasküler Yapıları	8
2.1.3. Retinanın Topografik Anatomisi	10
2.3. İşitme	11
2.3.1. İç Kulak.....	12
2.3.2. İşitme Kayıpları	13

2.3.2.1. İletim Tipi İşitme Kayıpları	14
2.3.2.2. Sensörinöral İşitme Kayıpları	14
2.3.3. İşitme Kaybı Derecesinin Sınıflandırılması.....	14
2.3.4. İşitme Fonksiyonunun Değerlendirilmesi.....	15
2.3.4.1. Odyometri	15
2.3.4.1.1. Saf Ses Odyometrisi	15
2.3.4.1.2. Yüksek Frekans Odyometrisi	16
2.4. Diyabetes Mellitus.....	17
2.4.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi	17
2.4.1.1. Hemogloblin A1C (HbA1c).....	18
2.4.1.2. Diabetes Mellitus ve İşitme.....	18
2.4.2. Diyabetik Retinopati	19
2.4.2.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	19
2.4.2.2. Diyabetik Retinopati 'nin Patogenezi	19
2.4.2.3. Diyabetik Retinopatide Görülen Lezyonlar	21
2.4.2.4. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma.....	24
2.4.2.4.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati.....	25
2.4.2.4.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati	25
2.4.2.5. Diyabetik Retinopati Tanısı	26
2.4.2.6. Diyabetik Retinopati Tedavisi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Tarih	30
3.2. Çalışma Planı ve Olgu seçimi	30
3.3. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	38
5. SONUÇLAR	43
KAYNAKÇA	44

KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
AGE	: Advanced Glycosylation Endproducts
AİCA	: Anterior İnferior Serebellar Arter
dB	: Desibel
DCCT	: Diabetic Control and Complications Trial
DEİGK	: Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği
DM	: Diyabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Maküler Ödem
DR	: Diyabetik Retinopati
DRVÇ	: Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
GHb	: Glikozile Hemoglobin
GİB	: Göz İçi Basıncı
HbA1c	: Yüksek Glikolize Hemoglobin
Hz	: Hertz
IFCC	: Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği
İLM	: İç Limitan Membran
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomali
İVTA	: İntravitreal Triamsinolonun
K	: Potasyum
KAMÖ	: Klinik Anlamlı Makula Ödemi
KAS	: Konuşmayı Ayırtetme Skoru
KBB	: Kulak Burun Boğaz
LGC	: Lateral Genikulat Cisim
Na	:Sodyum
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NPDR	: Non- proliferatif Diyabetik Retinopati
NVD	: Neovascularization of the Disc
NVE	: Neovascularization Elsewhere
OD	: Sağ Göz
OKT	: Optik Koherans Tomografi
OS	: Sol Göz
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
RD	: Retina Dekolmanı
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SD-OCT	: Spectral Domain Optic Coherence Tomography
SOK	: Süperior Olivary Kompleks
SSO	: Saf Ses Odyometri
VEBF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
YFO	: Yüksek Frekans Odyometri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Retina, RPE ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi.....	4
Şekil 2. Retinanın Vasküler Yapıları	9



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1.	Mikroanevrizmalar, intraretinal hemorajiler, sert eksüdalar ve FFA görünümü	22
Resim 2.	Diyabetik makula ödemi ve FFA görünümü	23
Resim 3.	Optik disk üzerinde NV (NVD), retinanın herhangi bir yerinde NV (NVE).....	24



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Gruplara ait odyometri değerleri	36
Grafik 2. SSO ve YFO değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	37



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. İşitme Kaybı Derecesinin Sınıflandırılması.....	15
Tablo 2. Çalışma grupları.....	30
Tablo 3. Grupların demografik özellikleri	33
Tablo 4. Gruplar arası DM süresi ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 5. Gruplar arasında düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinin karşılaştırılması	34
Tablo 6. Çalışma gruplarının odyometri değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 7. Grupların SSO ve YFO ortalamalarının karşılaştırılması.....	37

DİYABETİK RETİNOPATİ EVRELERİNİN İŞİTME FONKSİYONU İLE KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Diyabetik retinopati evrelerinin işitme fonksiyonu ile korelasyonunu değerlendirmek ve diyabetik retinopati gelişen hastaların işitme fonksiyonu değerlendirilmesinin gerekliliğini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 40- 60 yaş arası sağlıklı 30 gönüllü (Grup 1) ile, DM tanısı olup klinik olarak retinopati teşhis edilemeyen 30 hasta (Grup 2) ve retina kliniğinde takip edilen 30 non- proliferatif (Grup 3), 30 proliferatif DR (Grup 4) hasta dahil edildi. Çalışmaya alınacak bütün hastalara tam oftalmolojik muayene, aplanasyon tonometri ile göz içi basınç (GİB) ölçümü, biyomikroskopik olarak ön segment muayenesi, pupilla dilatasyonu sonrası fundus muayenesi yapılacaktır. Diyabetik retinopati teşhis edilen hastalara fundus floresein anjiyografi (FFA) görüntülemesi ve optik koherans tomografi (OKT) ile retinal görüntüleme yapıldı. Ardından tüm hastalara KBB Kliniğinde tam bir klinik muayene ve ayrıca işitme fonksiyonunu değerlendirmek için hastalara yüksek frekanslarında içeren saf ses odyometrisi (125- 16000 Hz), konuşmayı ayırtetme değerlendirmesi, timpanometri yapıldı. Ayrıca odyometri değerleri saf ses odyometri ve yüksek frekans odyometri olarak iki grupta incelenecektir. Çalışmaya diyabetik kontrolü olan hastalar (HbA1c < %8) dahil edildi.

Bulgular: Çalışmada gruplar arası 125 ve 250 Hz haricinde tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Saf ses odyometri (SSO) değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı fark görülmüş ($p < 0,001$) fakat DR evresi ile korelasyon görülmemiştir. Yüksek frekans odyometri (YFO) değerleri karşılaştırılmasında gruplar arası farkın anlamlı olduğu ($p < 0,001$) ve diyabetik retinopati evresi ile sensörinöral işitme kaybının korelasyon gösterdiği bulunmuştur. KAS (konuşmayı ayırt etme skoru) değerlendirilmesinde diyabetik gruplarda azalma görülmüş fakat fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: DM'li hastalarda özellikle yüksek frekanslarda işitme kaybı gelişmektedir. Diyabetik retinopati evresi arttıkça işitme kaybı düzeyi artmaktadır. Diyabetik

retinopatinin herhangi bir aşamasında olan kişiler için işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, saf ses odyometri, yüksek frekans odyometri, fundus floresin anjiyografi, konuşmayı ayırt etme skoru



THE ASSESSMENT OF CORRELATION BETWEEN DIABETIC RETINOPATHY STAGES AND HEARING FUNCTION

ABSTRACT

Purpose: To assess the correlation between diabetic retinopathy stages and hearing function and to emphasize the requirement of hearing function assessment in patients with diabetic retinopathy (DR).

Materials and methods: Thirty healthy volunteers aged between 40 to 60 (Group 1), 30 diabetic patients without clinically relevant DR (Group 2), 30 patients with non-proliferative DR (Group 3) and 30 patients with proliferative DR (Group 4) were involved in the study. Detailed ophthalmologic examination, intraocular pressure (IOP) measurement with Goldmann applanation tonometry, biomicroscopic anterior segment examination and fundus examination after pupilla dilatation were performed for all patients involved in the study. Fundus fluorescein angiography (FFA) and retinal imaging with SD-OCT were applied to patients diagnosed with DR. After ophthalmological assessments full clinical examination, PTA including high frequencies (125 - 16000 Hz), speech discrimination and tympanometry were performed to all patients in ENT Clinic. In addition audiometry values were analysed as two groups; PTA (pure tone audiometry) and HFA (high frequency audiometry). The patients with good diabetic control ($HbA1c < 8\%$) were involved in the study.

Results: The statistically significant difference was observed between groups except 125 and 250 Hz in the study. In the comparison of PTA values; the difference was observed between groups ($p < 0,001$) but the correlation with DR stage was not observed. In the comparison of HFA values; it was found that the difference between groups was statistically significant ($p < 0,001$) and there was correlation between DR stage and sensorineural hearing loss. On the assessment of SD score; the decrease was observed in diabetic groups but this is not statistically significant.

Conclusion: The hearing loss especially at high frequency develops in patients with diabetes mellitus. The level of hearing loss increases with ascending diabetic

retinopathy stage. The assessment of hearing function could be advised in patients with diabetic retinopathy regardless of the stage.

Key words: Diabetic retinopathy, pure tone audiometry, high frequency audiometry, fundus fluorescein angiography, speech discrimination



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormonunun eksikliği veya dokularda gelişen direnç nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açan kronik, metabolik bir hastalıktır. Diyabet dünyada en sık rastlanan endokrin hastalık olup önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türk Diyabet Vakfı'nın yaptığı çalışmaya göre ülkemizde 6.5 milyon diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. Bu oran Türkiye nüfusunun yaklaşık % 10' nun diyabetes mellituslu olduğunu göstermektedir (1).

Diyabetik retinopati, nefropati, periferik simetrik polinöropati ve otonom nöropatiler mikrovasküler komplikasyonlar iken, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve diyabetik ayak ise makrovasküler komplikasyonlar olarak sıralanabilir (2). Diyabet hastalarında ileri görme bozukluğu riski normal popülasyona göre 25 kat daha fazladır (3). DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati (DR), günümüzde 20 - 75 yaş arasındaki görme kayıplarına yol açan en önemli nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada 37 milyon insan yasal körlük sınırında yaşamaktadır. Diyabetik retinopati de bu grubun % 4.8'ini oluşturmaktadır (4). Diyabetik hastaların yaklaşık % 25'inde DR saptanmaktadır (5). DR gelişimindeki en önemli faktör hastalığın süresidir. Ondört yıl sonunda Tip 1 diyabetik hastalarının % 96'sında, başka bir çalışmada ise 6 yıl sonunda Tip 2 diyabet hastalarının % 41'inde DR görülmüştür (6, 7). Diyabetik retinopatinin (DR) patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte kronik hiperglisemi sonucu polyol yolunun güçlenmesi, protein kinaz C'' nin aktivasyonu, büyüme faktörleri, ileri glikozilasyon son ürünlerinin birikimi, oksidatif stresde artış ve antioksidan sistemde bozulma suçlanan faktörlerdir (8).

Diyabetik retinopati, proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere sınıflandırılmaktadır (9, 10). Diyabete bağlı mikroanjiopatinin klinik olarak en önemli etkisi retina ve koroid üzerinedir. Diyabetin patogenezi, özellikle de oküler dolaşıma olan etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Diyabette görülen dolaşım bozuklukları retina damar yatağının kan akımına karşı olan direncinin artması ile ortaya çıkar.

İnsan kulağı, 16 ile 20.000 Hz arasındaki titreşimleri alabilir (11). Günlük hayatta konuşma seslerini algılamak için 125 Hz ve 8.000 Hz arası frekansa sahip seslerin yeterli olduğu düşünülerek pür ton odyometri tekniği geliştirilmiş (Tonal Odyometri) ve sadece bu frekanslarda işitme fonksiyonunun incelenmesi yeterli görülmüştür. Ancak 8.000 Hz üzeri frekanslarda işitmeyi değerlendirebilen cihazların geliştirilip kullanıma girmesinden sonra gürültüye maruziyet, metabolik hastalık gibi durumlarda bu frekans bandlarındaki etkilenmelerin daha erken ortaya çıktığı anlaşılmıştır. DM ve sensörinöral işitme kaybı arasında olası bir ilişkiyi açıklamak için 100 yılı aşkın süredir çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan araştırmalarda diyabet hastalarında, normal kontrol gruplarına göre işitme kayıplarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu işitme kayıplarının yüksek frekanslarda daha belirgin olan sensörinöral işitme kayıpları olduğu vurgulanmaktadır (12, 13). Sensörinöral işitme kaybı ve diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların çoğunda retinopatisi olmayan ve proliferatif retinopatisi olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş fakat diyabetik retinopatinin spesifik bir klinik evresi ile işitme kaybı şiddeti arasında pozitif ilişki gösterilmemiştir (14).

Bu çalışmada kontrol grubu, diyabeti olup retinopatisi olmayan ve retinopati evresi (NPDR ve PDR) ile işitme fonksiyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bununla birlikte diyabetik retinopati etyopatogenezinde mikrovasküler hasara bağlı nöropatinin önemli rolü olduğu, tüm diyabetli hastaların diğer komplikasyonların takibinde olduğu gibi işitme kaybı yönünden de periyodik takip gerekliliği vurgulanacaktır.

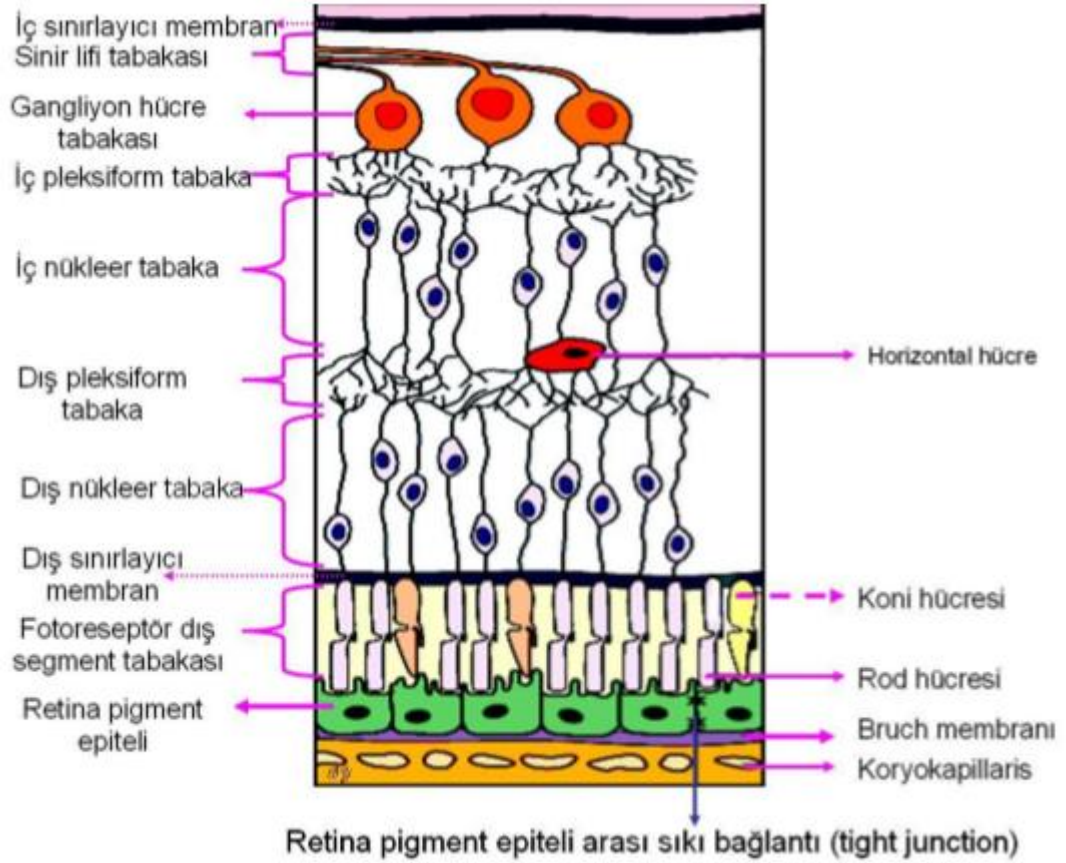
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina

2.1.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi

Retina; koroid ve vitreus arasında yerleşmiş, gözün en içte yer alan nöral tabakasıdır. Işık enerjisinin nöral sinyallere dönüştüğü alandır. Optik sinirin kenarından başlayıp önde ora serrataya kadar uzanır. Retina iki tabakaya ayrılır, birinci tabaka görme aksının üç önemli hücrelerini (fotoresptör hücreler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri) içeren nöro-sensöryel tabakadır. İkinci tabaka ise altındaki koroid tabakasına sıkıca yapışmış tek sıra hekzagonal hücrelerden oluşan retina pigment epiteli (RPE) tabakasıdır. İki tabaka arasında potansiyel bir boşluk olan subretinal aralık bulunmaktadır. Nöro-sensöryel tabaka önde siliyer cisim pigmentsiz epitelyum hücrelerine, RPE tabakası ise siliyer cisim pigmentli epitelyum hücrelerine dönüşerek sonlanır. Işık mikroskobu altında retinanın laminar yapıda olduğu izlenmektedir. Bu görünüm dolayısıyla histolojik olarak retina önden arkaya doğru 10 tabakada incelenebilir (Şekil-1).

1. İç limitan membran (İLM)
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotoresptör tabaka (rodlar ve konlar)
10. RPE



Şekil 1. Retina, RPE ve koryokapillarisin histolojik olarak yerleşimi

Retina Pigment Epiteli

Retinanın en dış tabakasını oluşturan tek katlı altıgen pigmente hücrelerden oluşmuştur. Ora serrataya doğru hücreler yassılaşırken maküla bölgesinde daha pigmentli, daha ince ve uzundur. Koroid tabakasına sıkıca yapışık olmasına rağmen embriyolojik köken nedeni ile retinanın bir parçası olarak kabul edilmiştir. RPE hücreleri bol miktarda melanozom içerirler. Pigment yoğunluğunun retinanın bölgelerine göre farklılık göstermesi retinaya oftalmoskopik olarak tipik görünüm kazandırır. Özellikle maküla ve ekvator bölgesindeki hücreler melanin açısından zengindir. RPE hücrelerindeki bir diğer pigment lipofuksindir. Lipofuksin fotoreseptör dış segmentlerinin tamamlanmamış fagositoz artığı olarak düşünülmektedir ve miktarı yaş ile artmaktadır. Hücrelerin apikal yüzlerine yerleşmiş olan parmaklı çıkıntılar fotoreseptör dış segmentlerini adeta bir zarf gibi çevreler. Yine de iki hücreyi birbirine bağlayan hücreler arası bir bağ mevcut değildir. Aralarında potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Bu boşluk RPE hücrelerinin apikal yüzeylerinde bulunan aktif Na-K pompası ve basal membranlarında bulunan

bikarbonat-klorid pompası sayesinde oluşan negatif basınç ile korunmaktadır. Ayrıca RPE hücreleri arasında zonula adherens ve zonula okludens tipinde sıkı bağlantılar bulunur ve bu bağlantılar dış kan – retina bariyerini oluşturur. Bu bariyer koryokapillariadaki hücre dışı sıvının retina altı alana geçişini engeller. RPE hücreleri fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A metabolizması, dış kan-retina bariyerinin devamlılığı, fotoreseptör dış segmentinin fagositozu, içerdği melanin granülleri sayesinde ışığı absorbe ederek ışık saçılmasını engellemesi, ısı transferi, interfotoreseptör matriks içeriğinin üretimi ve devamı, bir bazal membran gibi davranışları, konların dış segmentini saran kılıflarla metabolik alışveriş ve koryokapillariadan gelecek olan maddelerin retinaya aktif transport yoluyla seçici olarak iletilmesi gibi retina için önemli görevler yapmaktadır.

İnterfotoreseptör Matriks

Retina ve RPE hücreleri arasında bulunan potansiyel boşluğu dolduran kondroitin 6 sülfat, siyalik asit ve hyalüronik asitten oluşan ekstraselüler alandır. Eskiden amorf yapıda olduğu düşünülse de günümüzde çok daha organize bir yapı olduğu anlaşılmıştır. İç kısımda dış limitan membranla, dış kısımda ise dış kan retina bariyeri tarafından sınırlandırılır.

Fotoreseptör hücreler

Retinada rod ve kon olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi bulunmaktadır. Fotoreseptör hücreler RPE hücresi tarafından başlayarak sırası ile altı kısımdan oluşmaktadır; dış segment (görsel pigmentleri içeren kısım), silyum (bağlantı kısmı), iç segment (metabolik merkez), dış lif, hücre gövdesi, iç lif (sinaptik terminal). Dış segment RPE ile ilişkide olan ve görme pigmenti içeren diskleri taşıyan kısımdır. Her rod başına yaklaşık olarak 600 - 1000 kadar membranöz disk içerir. Görme pigmentleri membranöz disklerin içinde bulunur. Dış segmentin şekline uygun olarak rod ve kon isimlendirilmesi yapılmıştır. Dış segmenti iç segmente bağlayan tüp biçimindeki kısım silyum adını almaktadır. İç segment hücre içi organellerin yerleştiği kısım olup elipsoid ve miyoid bölümlerden oluşmaktadır. Elipsoid bölüm dış segmente yakın olan kısımdır ve mitokondri içermektedir, miyoid bölüm ise hücre gövdesine yakın olan kısımdır ve ribozom, golgi kompleksi, çeşitli vezikül ve vakuol içermektedir. Protein sentezi miyoid

bölümünde gerçekleşmektedir. İç segmenti gövdeye bağlayan kısım dış lifdir. Hücre gövdesinin hemen tamamını nükleus kaplamaktadır. İç lif rodlarda sferül, konlarda pedikül denen özel sinaptik genişlemeler şeklinde sonlanan kısımdır. İnsanlarda rod hücrelerinin sayısı 110 - 130 milyon, kon hücreleri 6.3 - 6.8 milyon arası değişmektedir.

Dış Limitan Membran

Komşu fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri ve müller hücrelerinin apikal yüzeyleri arasındaki zonula adherens tipinde bağlantılarca oluşturulmaktadır, diğer glial hücreler de (fibröz ve protoplazmik astrositler ve mikroglial hücreler) bu yapıya katılmaktadır. Gerçek bir membran yapısı göstermemektedir. Periferik retinada RPE ile birleşip sona ermektedir.

Dış Nükleer Tabaka

Rod ve kon hücrelerinin gövde ile nükleuslarının oluşturduğu tabakadır. Retina genelinde beş katlı olup, en dıştaki tek kat konların nükleuslarından, içteki dört kat ise rod nükleuslarından oluşmaktadır. Parafoveal bölgede konların yoğunluk kazanması sebebiyle dış nükleer tabaka yaklaşık on katlı bir tabaka olmaktadır.

Dış Pleksiform Tabaka

Fotoreseptör sonlanmalarının horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı tabakadır. Rod sonlanmalarının oval olması nedeniyle "sferül", kon sonlanmalarının ise geniş ve ayaksız uzanımlar tarzında olması nedeniyle "pedikül" şeklinde isimlendirilmiştir. Fotoreseptörler her sinapta bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurar, bu yapıya "triad" adı verilir. Rod hücreleri tek triada sahipken, konlar birden fazla triada sahip olabilmektedir. Dış pleksiform tabaka makula bölgesinde rod ve konların aksonlarının daha uzun ve oblik olması sebebi ile daha kalındır. Bu bölgede bulunan dış pleksiform tabakaya Henle tabakası adı verilmektedir.

İç Nükleer Tabaka

Dıştan içe doğru horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, Müller hücreleri ve en içte amakrin hücrelerinin gövde ve nükleuslarının katılımı ile bu tabaka oluşmaktadır. Horizontal hücreler fotoreseptör–bipolar hücre sinapslarında elektriksel

uyarayı düzenlemekle görevlidirler. Bipolar hücreler görme aksının ikinci sıra nöronu olup büyük bir çekirdeğe sahiptirler. Dıştaki dendritleri ile fotoreseptörler ve horizontal hücreler ile sinaps yaparken, aksonları ile de gangliyon hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. Nörotransmitter olarak glutamat kullanmaktadırlar. Toplam onbir çeşit bipolar hücre tanımlanmış olsa da rodlar için özel ve tek tip bir bipolar hücre tipi bulunmaktadır. Foveanın bir milimetre uzaklığından başlayıp tüm perifere yayılan rod bipolar hücreleri santralde 10-15, perifer retinada ise 60 - 80 rod sferülü ile bağlantılıdır. Rod bipolar hücrelerinin tümü "on (açık)"ileti hücresidir ve alacakaranlıkta görmeden sorumludur. Kon hücreleri ise aydınlıkta renkli ve keskin görmeden sorumludur. İnterpleksiform hücreler amakrin hücrelerle beraber yerleşimlidir. Retinanın iskelet desteğini oluşturan Müller hücrelerinin çekirdekleri de bu tabakadadır. En içte yerleşmiş olan amakrin hücrelerin uzantıları gangliyon ve bipolar hücreler ile sinaps yapmakta ve uyarıyı engelleyici yönde düzenlemede görevlidir.

İç Pleksiform Tabaka

Bipolar hücreler ve amakrin hücrelerin aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerinin yaptıkları sinaptik bağlantılar bu tabakayı oluşturmaktadır.

Gangliyon Hücre Tabakası

Bu tabakayı gangliyon hücrelerinin gövdeleri oluşturmaktadır. Gangliyon hücreleri görme aksının üçüncü sıra nöronlarıdır. Gangliyon hücresi bipolar (bir akson – bir dendrit) olabileceği gibi multipolar (bir akson – birden fazla dendrit) da olabilir. Lateral genikülat cisimdeki sonlanış yerine göre P (parvoselüler) tip ve M (Magnoselüler) tip olarak ikiye ayırmak mümkündür. P tip hücreler keskin ve renkli görmeden sorumlu iken M tip hücreler kaba hareketlerin algılanmasında görevlidirler. Her gangliyon hücresinin bir adet aksonu bulunmaktadır. Gangliyon hücre aksonları retina iç yüzeyine paralel seyredip optik sinir başından gözü terk ederler. Bu aksonların % 90'ı aldığı uyarıyı beyinde dorsolateral genikülat çekirdeğe iletirken diğer kısmı pupiller refleksi için subtalamik bölgede sonlanmaktadırlar. Makülada bir fotoreseptör hücresine bir gangliyon hücresi düşerken, perifer retinada bu oran 130 fotoreseptör hücresine bir gangliyon hücresi şeklinde olmaktadır.

Sinir Lifi Tabakası

Bu tabaka gangliyon hücre aksonlarının demetler halinde biraraya gelmesi ile oluşmuştur. Sinir lifi tabakası optik disk kenarında en kalın iken, perifere doğru incelerek devam eder. Gangliyon hücrelerinin aksonları retina içinde miyelin kılıf taşımazlar, optik diskin lamina kribrozastan sonra miyelinle sarılarak optik siniri oluştururlar ve bu sebeple optik sinirin kalınlığı iki katına çıkmaktadır.

İç Limitan Membran

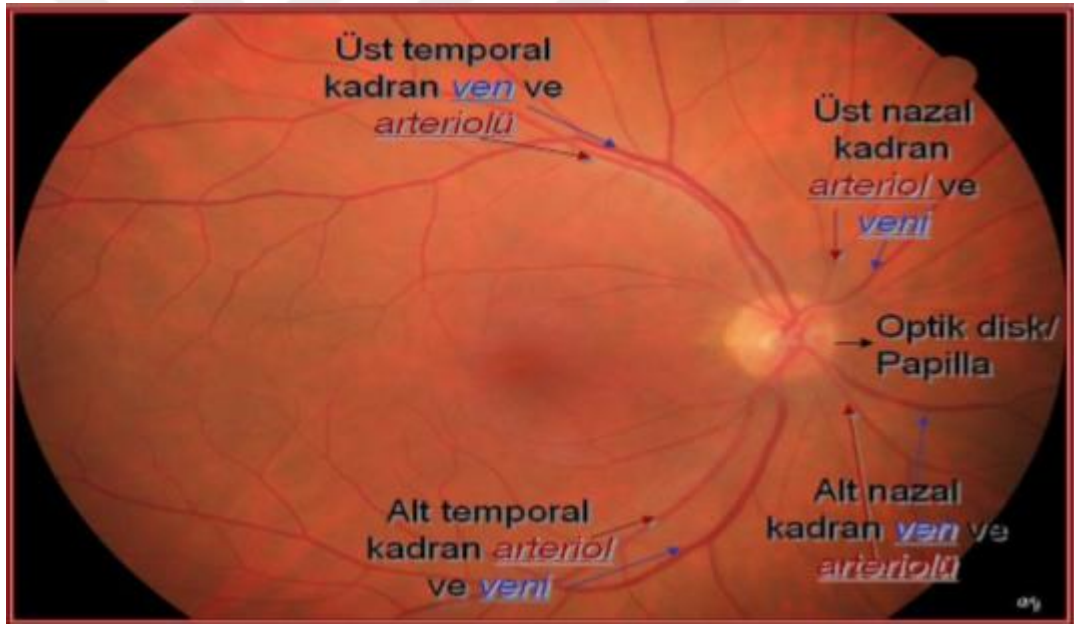
Retina iç yüzeyinde yerleşen gerçek membrandır. Üç katmandan oluşmuştur. İçten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna. İLM'nin içeriğinde laminin, fibronektin, tip I ve IV kollagen bulunmaktadır. İLM'nin retinal kısmı Müller hücrelerinin ayaksı uzantıları ve bazal membranınca, iç kısmı mukopolisakkarit ve vitreus fibrillerince şekillendirilir. İLM iç kısımda bipolar hücreleri ise on ve off ileti tipiyle iki ana gruba ayrılmaktadır. Kalınlığı ve yerleşimi yaşla değişiklik göstermektedir. İLM' nin kalınlığı vitre tabanında 50 nm civarındadır. Ekvatora doğru kalınlaşarak 306 nm ye çıkar, en kalın olduğu yer 1887 nm değeri ile perifoveal alandır. Foveolar bölgede 10 - 20 nm dir. İLM büyük retinal damarlar üzerinde incelmekte veya yer yer kaybolmaktadır (15).

2.1.2. Retinanın Vasküler Yapıları

Dış retinal tabakalar koryokapillaristen diffüzyon ve aktif transport ile beslenmektedir. Retinanın iç 2/3 kısmını ise internal karotis arterin dalı olan oftalmik arterden köken alan santral retinal arter ile beslemektedir. Santral retinal arter retinaya optik sinirden girmekte, önce üst ve alt dala sonra da her bir dal nazal ve temporal olmak üzere dört ana dal oluşturmakta, bu dallar da ikiye ayrılarak arteriollerini oluşturmaktadır (Şekil-2). Nazal dallar ora serrataya doğru düz seyretme eğiliminde iken temporal dallar makülayı çevrelemektedir. Bu damarlar İLM'nin hemen altında sinir lifi tabakasında yer almaktadırlar. Retinada iki adet kapiller ağ mevcuttur. Yüzeyel kapiller ağ sinir lifi tabakasında, derin kapiller ağ ise iç nükleer tabaka içinde bulunmaktadır. Fovea merkezinde yaklaşık 500 mikron çapında bir alanda vasküler yapılar bulunmaz. Bu bölge "Foveal avasküler bölge" olarak adlandırılır. Retinal damarların duvarında tek sıra

halinde döşenmiş ve zonula okludens tipi sıkı bağlantılar içeren endotel hücreleri bulunmaktadır. Zonula okludens tipi bağlantılar sayesinde iç kan - retina bariyeri oluşmuş olur. Bu yapının çevresinde kontraktıl özellikte perisit hücreleri yerleşmiştir. Perisit hücreleri kontraktıl özellikleri sayesinde retinal dolaşımın düzenlenmesinde görev alırlar. Toplumun % 15 - 20 kadarında koroidal sistemden köken alan ve makülayı besleyen silioretinal arter de izlenmektedir. Retinaya arteriyel sistemle gelen kan tek bir santral retinal ven yoluyla uzaklaştırılmaktadır. İnternal karotis arterin dalı olan oftalmik arterden ayrılan kısa posterior silier arterler de koroidi beslemektedir.

Koroid sırası ile üç tabakadan oluşmaktadır; en dışta geniş çaplı koroidal damarları içeren Haller tabakası, ortada orta çaplı koroidal damarları içeren Sattler tabakası ve en içte fenestrasyonlu kapillerlerce oluşturulan koryokapillaris tabakası.



Şekil 2. Retinanın Vasküler Yapıları

Retinanın dış pleksiform tabaka, fotoreseptörler ve RPE den oluşan kısmı koryokapillaristen diffüzyon ve aktif transportla beslenmektedir. Koryokapillaris ulaşan kan ardından toplayıcı venüllere geçmekte ve bunlar birleşerek dört kadrandaki dört adet ampullayı oluşturmakta, bunlarda vorteks venlerine dönüşerek superior oftalmik vene drene olmaktadır.

2.1.3. Retinanın Topografik Anatomisi

Maküla

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak ganliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur.

Fovea

Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavasyondur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 0,25 mm'dir. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

Foveola

Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150 - 200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır.

Parafovea

Foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir.

Perifovea

Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir.

Periferik Retina

Ekvator

Yakın perifer 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında ekvator olarak adlandırılan, yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında konumlanmıştır. Üst nazal ve temporal vorteks venleri 7 - 8 mm, alt vorteks venleri 5 - 6 mm lik mesafeden başlarlar.

Ora Serrata

Uzak perifer, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılan bölgedir. Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, siliyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli siliyer cisim epiteline, bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitan membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir.

Pars Plana

Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasında bulunur. Siliyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki bölgedir. Siliyer cismin oblik ve dairesel uzanan kasları ve 70 - 80 adet siliyer uzantıları bulunur. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

2.3. İşitme

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi işitme sisteminin parçalarıdır (11).

Dış ve orta kulak ses dalgalarının iletiminden sorumlu iken, iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi ise ses dalgalarının kodlanması, bu kodların nakledilmesi ve algılanmasından sorumludur. Bu nedenle, dış ve orta kulakta meydana gelen patolojilerde iletim tipi işitme kayıpları oluşurken, işitme sisteminin diğer parçalarındaki patolojiler sensörinöral işitme kayıplarına sebep olmaktadır (11). Araştırmalarda diyabet hastalarında sensörinöral tipte işitme kayıpları izlenmiştir (16). Bu nedenle diyabetin işitme üzerine etkilerinin işitme sisteminin sensörinöral

komponentinde meydana gelen değişikliklere bağlı olabileceği üzerine durulmuştur (12, 16).

2.3.1. İç Kulak

İç kulak petröz kemiğin derininde saklanmıştır. İşitme ve denge organlarını barındırır. Kemik ve zar olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kemik kısmın çevresinde otik kapsül bulunur. Çok değişik ve ince histopatolojik yapısı nedeniyle iç kulak uzun süre inceleme dışı kalmıştır. Kemik labirent vücudun en sert kemiğidir.

Kemik labirent; ön labirent (koklea), vestibül ve arka labirent (yarım daire kanalları) olmak üzere üç parçadan oluşur (11).

Zar labirent kemik labirenti taklit eder, ancak kemik labirentin tamamını doldurmayıp 1/3'ünü işgal eder. Her iki labirent arasında Na (sodyum)'dan zengin perilemf ve zar labirent içinde K (potasyum)'dan zengin endolenf bulunur. Zar labirent kabaca üç parçadan oluşur: Koklea, vestibülde yer alan iki otolit organı ve arka labirentteki üç yarım daire kanalı. Arka labirent zar yapıları ile utrikulus ve sakkülüs vestibüler sistem içerisinde incelenir (11). Koklea, duktus koklearis denilen üçgen biçimde bir boşluktur ve her bir duvar ayrı ayrı incelenir: Reissner membranı, lateral duvar ve baziller membran ile kemik spiral lamina (11).

Reissner membranı, skala media ve skala vestibüliyi birbirinden ayıran ince bir zardır (11). Lateral duvar, duktus koklearisin yan ve dış duvarıdır. Gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Lateral duvarda stria vaskularis olarak adlandırılan bir yapı bulunur. Bunlar endolenf ile komşu hücrelerdir. Bu yapıda asıl olarak üç çeşit hücre tanımlanmıştır: Marjinal, intermediate ve bazal hücreler. Marginal hücreler esas fonksiyonel hücrelerdir. Endolenfatik elektriki potansiyeli sağladıkları kabul edilmektedir. K^{+} 'dan zengin Na^{+} 'dan fakir bir iyon konsantrasyonu sağlarlar. Endolenf ile temas eden tek koklear kanal hücreleridir (11).

Bazal membran, işitme fonksiyonunda önemli görevi olan ve bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Bazal membran dış kısmında Claudius ve Boettcher hücreleri bulunur. Bundan sonra ise Corti organı başlar (11).

Corti organı, İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Perilenfdeki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektriksel akımlara dönüştürür. Transdüksiyonda rol alır. Dıştan içe doğru; Hensen hücreleri, dış korti tüneli, 3–4 sıra dış tüylü hücre dizisi, parmaksı çıkıntıları olan Dieters hücreleri, nuel aralığı, dış sütun pillar hücreler, iç titreşim tüylü hücreler, iç parmaksı hücreler, iç sınır hücrelerini içerir. Corti organında bulunan sensöriyel hücreler titreşim tüylere sahiptirler ve bunlara stereosilia denir. Sterosilialar hem iç hem de dış titreşim tüylü hücrelerin apikal kısmında bulunur. Bu yapıları sayesinde titreşim tüylü hücreler, ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin, sinir enerjisine dönüşümünde çok önemli göreve sahiptirler. Ses enerjisinden sinir enerjisine dönüştürülen uyarılar afferent sinir liflerine aktarılır buna “neural coding” ya da “relay” denir. İç ve dış titreşim tüylü hücreleri inerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmişlerdir (11).

İnsanlarda işitme siniri 30.000 liften yapılmıştır. Bu liflerin % 90 - 95’i Tip-I nöron şeklindedir ve iç titreşim tüylü hücrelerde sonlanır. Buna karşılık % 5 - 10’u Tip-II nöron tipinde olup dış titreşim tüylü hücrelerde sonlanırlar. Tip-I nöronlar 50 kat miyelin ile örtülüdür ve bipolar hücrelerdir, yani spiral gangliondaki hücrelerden çıkan dendritler iç titreşim tüylü hücrelere giderken aksonlar süperior olivary komplekse (SOK) ulaşır. Tip-II nöronlar ünipolar hücrelerdir ve miyelin kılıfları çok ince olduğundan miyelinsiz olarak kabul edilirler. İşitme siniri afferent bir sinirdir. Ayrıca, 1800 liften ibaret bir efferent sinir de vardır (11).

2.3.2. İşitme Kayıpları

İnsanlar arasındaki iletişim yolları içinde en önemlisi ve en sık kullanılanı konuşarak anlaşma yoludur. Konuşmanın öğrenilmesinde en önemli unsurlardan biri de işitmedir. İşitme fonksiyonundaki zayıflamalar işitme kaybı olarak tarif edilir.

İşitme kaybını çeşitli şekillerde sınıflandırılması mümkündür:

1. İşitme kaybının şiddetine göre; hafif, orta, orta-ileri, ileri ve çok ileri.
2. Ortaya çıkış zamanına göre; prenatal, perinatal ve postnatal.
3. Konuşmanın edinilmesiyle ilgili olarak; prelingual, perilingual ve postlingual.

4. Patolojinin yerleştiği yere göre; iletim tipi işitme kaybı, sensörinöral işitme kaybı, mikst tip işitme kaybı, santral tip işitme kaybı ve fonksiyonel tip işitme kaybı (17).

2.3.2.1. İletim Tipi İşitme Kayıpları

Aurikula, dış kulak yolu, timpan zar ile orta kulak kavitesini, kemikcikleri veya kaslarını tutan patolojiler, kokleaya ulaşan seslerin şiddetinde azalmayla birlikte iletim tipi işitme kaybına neden olmaktadır. Genellikle hava yolu eşik değerleri 60 desibeli (dB) geçmez yani salt iletim tipi patolojisine bağlı olarak ileri derecede işitme kaybı oluşmaz. Okul ncesi dönemde en yaygın olarak görülen işitme kaybı tipidir. İletim tipi patolojisi olgularının çoğu edinseldir, doğumsal kökenli olgular oldukca nadirdir (kemikçik anomalisi veya dış kulak yolu atrezisi gibi) (17).

2.3.2.2. Sensörinöral İşitme Kayıpları

Sensörinöral işitme koklear tüylü hücreler, koklear nöronlar ve serebral kortekse kadar olan yolların varlığı ve integrasyonuyla sağlanır. Bu bileşenlerden her birinin çeşitli nedenlerle etkilenmesi sensörinöral işitme kayıplarına neden olur. Sensörinöral işitme kaybının sensöriyel mi, yoksa nöral kökenli mi olduğunu salt saf ses odyometrisi verileriyle belirlemek genellikle zor olduğundan, her iki organın patolojisi birlikte bulunsun veya bulunmasın, bu tip işitme kayıpları genel olarak “sensörinöral” olarak tanımlanır. Ancak objektif testler yardımıyla altta yatan patolojinin ayrımının yapılması olasıdır (17).

2.3.3. İşitme Kaybı Derecesinin Sınıflandırılması

İşitme kaybının derecesini tanımlamada, konuşma frekanslarındaki (500Hz, 1kHz ve 2 kHz) saf ses hava yolu işitme eşikleri ortalamasına göre Goodman tarafından geliştirilmiş olan sınıflandırma tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tablo 1. İşitme Kaybı Derecesinin Sınıflandırılması

Saf Ses Ortalaması (500Hz–2kHz)	Tanım
10–26 dB*	Normal İşitme
27-40	Çok hafif derecede işitme kaybı
41-55	Orta derecede işitme kaybı
56-70	Orta derecede işitme kaybı
71-90	İleri derecede işitme kaybı
91 ve üstü	Çok ileri derecede işitme kaybı

* dB HL işitme seviyesi Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü (American National Standards Institute; ANSI) 1989 standartlarına göre

Daha sonra Goodman'ın sınıflandırmasındaki 25 dB'lik sınırın çocuklar için geçerli olmayacağı, çocuklar için normal işitme aralığının 0 - 15 dB olduğu ve 15 dB'yi geçen her dB'nin işitme kaybı olarak kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (18).

2.3.4. İşitme Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

İşitme organı, sonor sitimuluslar verilerek muayene edilir. Sonor situmuluslar insan sesi, ses veren araçlar ve değişik frekanslarda ses verme özelliğine sahip elektronik araçlardır. Bu muayenelerde temel amaç; işitme kaybı derecesi, tipi ve yeri hakkında bilgi sahibi olmaktır (11). Bu muayeneler arasında, basitten karmaşığa doğru, konuşma sesi, diapozon, odyometri ve objektif odyolojik testler (timpanometri, elektrofizyolojik testler, otoakustik emisyonlar) sayılabilir (17).

2.3.4.1. Odyometri

Ses uyararı vererek işitme sisteminin bu uyarıya cevabını saptayan ve işitme seviyesini bir grafik halinde sunan subjektif bir test yöntemidir. Saf ses odyometrisi, konuşma odyometrisi ve yüksek frekans odyometrisi olarak alt gruplar halinde incelenir (11).

2.3.4.1.1. Saf Ses Odyometrisi

Odyologlar için odyometrik değerlendirmede saf ses odyometri tekniği en sık kullanılan en temel test yöntemidir (19). Testin amacı saf sesin algılanmasındaki duyarlılığın ve işitsel sistemdeki patolojinin yerinin saptanması için veri elde etmektir. Endüstri

alışanlarının ve kemoterapi alan hastaların işitme monitorizasyonu, kulak cerrahisi öncesi ve sonrası işitmenin durumu hakkında bilgi edinmek, işitme cihazı endikasyonlarının belirlenmesi amaçlarıyla kullanılmaktadır (19). Bunların dışında tanısal amaçlı testlerin (işitsel beyin sapı potansiyelleri ve otoakustik emisyonlar) doğru yorumlanabilmesi için hastanın saf ses eşiklerinin bilinmesi gereklidir. Doğadaki seslerin yükseklik, şiddet ve tını özellikleri varken odyometride meydana gelen seslerin şiddet ve frekans özellikleri vardır (11). Sesin şiddet birimi desibel (dB) frekans birimi olarak hertz (Hz) kullanılmaktadır (17). Saf ses odyometrisi değişik şiddet (dB) ve frekanslarda (Hz) ses enerjisi üretebilen cihazlarla uygulanır. Rutinde 125 - 250 - 500 - 1.000 - 2.000 - 4.000 - 6.000 - 8.000 Hz frekanslarında saf ses uyarıları verilerek hava yolu işitme eşikleri, 500 - 1.000 - 2.000 - 4.000 Hz frekanslarında saf ses uyarıları verilerek kemik yolu eşikleri test edilir (17).

2.3.4.1.2. Yüksek Frekans Odyometrisi

işitmenin değerlendirilmesinde 1970’li yıllara kadar konvansiyel odyometrilere kullanılmıştır. Rutin olarak kullandığımız bu odyometrilere 125 - 8.000 Hz frekansları arasındaki işitme durumu saptanır. Genellikle konuşmanın yer aldığı 500 - 2.000 Hz frekanslara önem verilir. Fakat son yıllarda 8.000 - 20.000 Hz frekansları arasındaki işitme kayıplarının değerlendirilmesi ile yeni tanı olanakları elde edilmiştir (11). İnsan kulağının 16.000 - 20.000 Hz arasındaki sesleri algılayabildiği nörofizyolojik çalışmalar ile ortaya konmuştur. Sensörinöral işitme kayıplarının yüksek frekans bölgesi olarak bilinen bazal kokleayı tutma eğiliminin tanımlanmasıyla beraber 8.000 Hz zerindeki frekansların tanısal açıdan önemi vurgulanmıştır (20).

Kokleanın bazal kıvrımı yüksek frekans işitme bölgesidir. Bu bölgedeki patolojilerin ortaya çıkarılmasında yüksek frekans işitme eşikleri önemlidir. Kokleayı ve koklear siniri ilgilendiren patolojilerin büyük bir kısmı kokleanın bazal bölgesini daha fazla etkilemektedir (21). Kokleanın bazal bölgesinde apikal bölgenin aksine işitme sinir lifleri sayıca daha az ve yzeyeldir. Bu nedenle ileri yaş, metabolik değişiklikler, akustik travma, ototoksik ajanlar gibi olumsuz etkenlere bazal bölgedeki sinir lifleri daha hassastırlar. Bunun sonucu olarak, bu tür olumsuz durumlarda ilk etkilenen bölge bazal bölgedeki işitme sinirleri olmakta ve işitme kayıpları önce yüksek frekanslarda izlenmektedir (22). Bu olumsuz etkilerin dışında, tek taraflı ileri derecede işitme kaybı

olan hastalarda sağlam kulağın takibinde yüksek frekans odyometri kullanılması sağlam kulakta gelişebilecek işitme kayıpları için uyarıcı olabilir. Tüm bunlara ek olarak, çocuk rekürren orta kulak patolojileri yüksek frekans bulgularıyla değerlendirilmektedir (21).

Bazal bölge işitme sinir liflerindeki dejenerasyonlarda klasik odyometri bulguları normal iken, bu durum yüksek frekans odyometrisi ile ortaya konulabilir. Bu nedenle, yüksek frekans odyometri klasik odyometrik incelemelerin tamamlayıcısı olarak kabul edilebilir (20).

2.4. Diyabetes Mellitus

2.4.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici bir hastalıktır (23).

Diyabet hastalığının iki ana tipi mevcuttur:

Tip I - İnsüline bağlı diyabet: En sık olarak 10 - 20'li yaşlarda ortaya çıkar.

Tip II - İnsüline bağımlı olmayan diyabet: En sık 50 - 70'li yaşlarda ortaya çıkar.

Tüm dünyada diyabetes mellitus görülme sıklığı her geçen gün artış göstermekte olup 2011 yılı verilerine göre 366 milyonun üzerinde kişinin diyabetes mellitus hastası olduğu bildirilmiştir (24). Türkiye'deki diyabetes mellitus prevalansı 2010 yılı verilerine göre % 14.3 olarak bildirilmiştir (25). Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Başlıca komplikasyonları damar endotelini direkt olarak etkilemesi ile böbrek, göz ve kalp üzerinedir. Diyabet komplikasyonları hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur. Akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma, hipoglisemik koma ve laktik asidozdur. Kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak incelenebilir. Diyabetik retinopati, nefropati, periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler gibi nöropatiler mikrovasküler komplikasyonlar iken, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık,

periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonları makrovasküler komplikasyonlar olarak sıralanabilir.

2.4.1.1. Hemoglobin A1C (HbA1c)

Günümüzde diyabetik hastaların glisemik kontrollerinin takibinde en yaygın kullanılan iki test, kan glukoz ve glikozile hemoglobin (GHb) ölçümleridir. Günlük glisemik kontrolün takibinde, sıklıkla kan glukoz ölçümü kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolün takibinde GHb ölçümü kullanılmaktadır. Glikozile hemoglobin oluşumu enzimatik olmayan yani enzimin işe karışmadığı kendiliğinden gelişen bir olaydır (26). HbA1'in β -zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [-(1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır (27). HbA1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1 'in ~ % 80'ini oluşturur (26). HbA1c, geçmiş 120 günlük süredeki, ortalama gliseminin klinik olarak yararlı bir indeksidir (28).

2.4.1.2. Diabetes Mellitus ve İşitme

DM'ye bağlı işitme kaybı Jordao tarafından ilk kez 1857 yılında bir vaka olarak bildirildiğinden beri araştırma konusu olmuştur (29). Ancak diyabetiklerde işitme kayıplarına yönelik referansların çoğu 1955'de yapılan Kindler'in çalışmasıyla başlar. Bununla birlikte bu çalışma odyolojik ölçümlere dayanmadığı için bilimsel yönden değerli sayılmamaktadır (30). İlk bilimsel veriler 1961'de Jorgensen ve Buch tarafından sunulmuştur. Bu çalışmada, DM hasta grubunda orta frekanslardan yüksek frekanslara doğru giderek artan tarzda sensörinöral işitme kaybı profili vurgulanmaktadır (31). DM'ta normalden daha erken ve daha fazla sensörinöral işitme kaybına rastlandığı bildirilmiştir. İşitme kaybı, giderek gelişen ve özellikle yüksek frekansları etkileyen bilateral sensörinöral işitme kaybı olarak tanımlanmıştır (32). DM hangi mekanizma ile bu komplikasyona sebep olduğu hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Bu konuda birçok araştırmacı değişik fikirler öne sürmüştür. DM kapillerde mikroanjiopatiye neden olur. Diyabet hastaların otopsilerinde Corti organından başlayarak işitme çekirdeklerine kadar bu tip değişikliklerin varlığı gösterilmiştir (11). Buna ek olarak, DM'li hastalardaki histopatolojik çalışmalarda işitme yollarında mikroanjiyopatiye bağlı spiral ganglionda atrofi, endolenf, perilenf ve modiolusta hemoraji, korti

organında tüy hücre hasarı, işitme sinirinde nöropati, demiyelinizasyon ve santral işitme yollarında hasar gibi patolojiler bildirilmiştir (29, 33, 34).

2.4.2. Diyabetik Retinopati

2.4.2.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Bütün sistemleri etkileyen diabetes mellitus (DM) un mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik retinopati (DR) gelişmiş ülkelerde 20 - 74 yaş arasında en sık körlük sebebidir (5). DR nin prevalansı hasta yaşı ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Yirmibeş yıldır diyabet tanısı ile takip edilen hastalarda diyabetik retinopati görülme sıklığı Tip I DM de % 83 iken, Tip II DM de % 60 oranındadır. Bunlardan Tip I DM'li hastaların % 3 ünde, Tip II DM li hastaların %1,6 sında yasal körlük gelişmektedir (15). Türkiyede Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından diyabetik hastalarda DR prevalansı %30,5 oranında bildirilmiştir. Otuz yaş üstü, 0 - 4 yıl süreli tip I ve tip II DM hastalarında sırasıyla % 18,7 ile % 9,7 oranında DR saptanırken bu oranlar 15 yıldan uzun süredir hasta olanlarda yine sırasıyla % 77,6 ile % 57,1 oranlarında saptanmıştır (35). DR için kesin risk faktörleri, diyabetin süresi (6), glikolize hemoglobin değeri (6), hipertansiyon (6, 36), hiperlipidemi (36), hamilelik (6) nefropatidir (37). Diyabetik retinopatiyi kısmen artıran faktörler ise obezite (36), sigara - alkol bağımlılığı (7) ve fiziksel inaktivite (38) olarak sayılabilir.

2.4.2.2. Diyabetik Retinopati 'nin Patogenezi

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Mikropanjiopati gelişimindeki patofizyolojik olaylar sırasıyla; perisit kaybı mikroanevrizma oluşumu, bazal membran kalınlaşması, kapiller yatakta kapanma, kan-retina bariyer yıkımı, vasküler permeabilite artışıdır (39). Biyokimyasal değişimler ve buna bağlı hücre değişimleri sonucunda vasküler yatakta iki farklı cevap gelişir.

Kapiller endotel hücrelerinin ve ona destek veren perisitlerin sayılarında azalma; kapillerlerin geçirgenliğinde artışa neden olur. Bu durum klinikte kendini retina içi hemoraji, sert eksüda, retina ödemi şeklinde gösterir.

Kapillerlerin bazal membranının kalınlaşması, endotel hücre hasarının gelişmesi, trombosit agregasyonunda artma; kapillerlerin arteriol bölümlerinde tıkanmaya dolayısıyla retina hipoksisine neden olur. Bu durum arteriovenöz şantların, neovaskülarizasyonların, yumuşak eksudaların (sinir lifi infarktı) gelişmesiyle kendini gösterir (40). Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar ise polyol akümüasyonu, non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve protein kinaz C aktivasyonu başlıkları altında sınıflandırılır.

Polyol Akümüasyonu

Glukoz hücrelerde önce aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür daha sonra sorbitol, sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH tüketimi artar ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve sorbitolün fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artar ve aşırı sorbitol ve miyoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır (41, 42).

Non-enzimatik Glikozilasyon

Uzun süreli hiperglisemide glukoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve en iyi örneği HbA1c olan, bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adı verilen proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri, sonuçta ise yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Serbest radikal oluşumunu arttırırlar (42, 43).

Oksidatif Stres

Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunun sonucunda kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artış da mikrotromboz gelişimine yol açar (43).

2.4.2.3.Diyabetik Retinopatide Görülen Lezyonlar

Mikroanevrizmalar

Mikroanevrizmalar, retina kapillerlerinden gelişir ve genellikle tıkanmış kapillerlerin yoğunlaştığı bölgelerde bulunur. Küçük anevrizmalar kapiller duvarda perisit kaybının yol açtığı zayıflık ve takiben duvarda keseleşme sonucu oluşurlar. Retinanın iç nükleer tabakasında yerleşmişlerdir. Genelde maküla temporalinde küçük, yuvarlak noktalar şeklinde göze çarparlar. Fundus floresein anjiyografide erken venöz evrede boyanırlar (44).

İntraretinal Kanamalar

Mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılması sonucu meydana gelir. Bunların şekilleri retinada yerleştikleri yere göre değişir. Dış pleksiform ve iç nükleer tabakalardaki kanamalar yuvarlak veya pençe şeklinde görülürken, yüzeysel sinir lifleri tabakasındakiler alev şeklindedir (44).

Sert Eksudalar

Dış pleksiform tabakada bulunurlar ve parlak mum renginde veya sarı-beyaz renktedirler. Çizgi biçimli, kümeler halinde veya mikroanevrizmaları çevreleyen halkalar şeklinde (circinate) olurlar. Eksüda içeriği serum lipoproteinlerinden oluşur (44) (Resim-1).

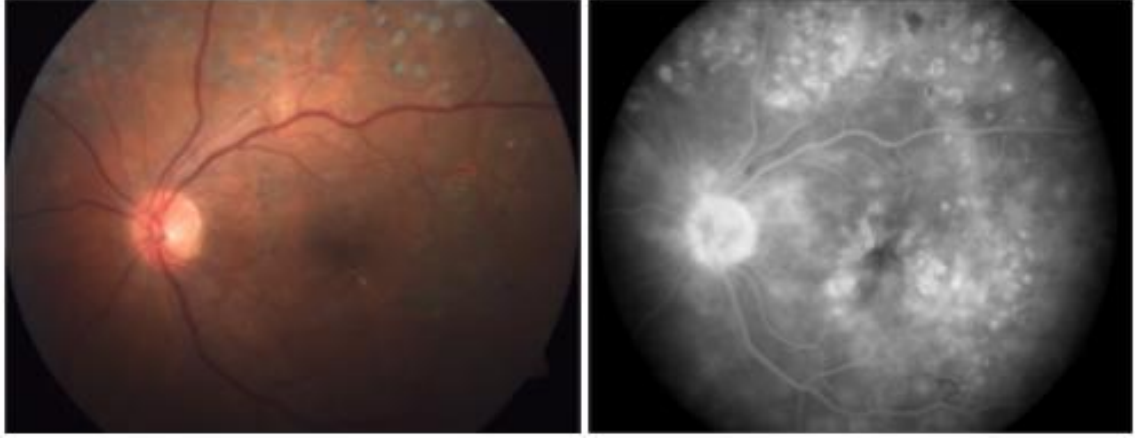


Resim 1. Mikroanevrizmalar, intraretinal hemorajiler, sert eksüdalar ve FFA görünümü

Maküla Ödemi

Diyabetik makülopati DR evrelerinin herhangi birinde tabloya eşlik edebilir ve diyabetik hastalardaki görme azlığının en önde gelen nedenini oluşturur (45) (Resim-2). Diyabetik makülopati fokal maküler ödem, diffüz maküler ödem, iskemik makülopati, diffüz maküler ödem ile iskeminin bir arada bulunduğu mikst makülopati ve klinik anlamlı maküler ödem olarak beş gruba ayrılmaktadır (45). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) klinik anlamlı maküler ödemi aşağıdaki ölçütlerden herhangi birisinin olması şeklinde tanımlamıştır;

- Maküla merkezinde veya 500 μ m içinde retinal kalınlaşma
- Maküla merkezine 500 μ m uzaklık içinde veya sınırında, komşuluğunda retinal kalınlaşmanın olduğu sert eksudalar
- Büyüklüğü bir disk çapından büyük olan retinal kalınlaşmanın maküla merkezine bir disk çapı uzaklık içinde olması



Resim 2. Diyabetik makula ödemi ve FFA görünümü

Atılmış Pamuk Görünümlü Eksüda

Sinir fibrillerindeki küçük infarktlardır. Arteriyollerdeki tıkanma sonucu aksoplazmik staz ve retina dokusunda şişme oluşur (46).

Venöz Boncuklanma

Ven duvarında incelmeye birlikte görülen fokal venöz dilatasyon alanlarıdır. Bu değişiklikler, kapiller non-perfüzyon ve retina iskemisiyle bağlantılı ve proliferatif retinopati ile ilgilidir (46).

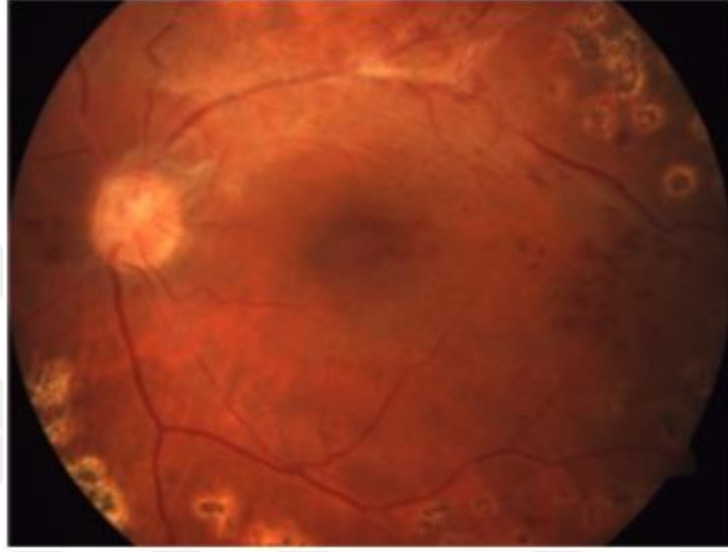
İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA)

İRMA, hastalıklı kapiller yataktaki tüm patolojik değişiklikleri kapsar. Spesifik olarak hastalıklı arteriyol ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı telanjiektazik kanallardır. Bunlar arterioller ve kapiller nonperfüzyon alanlarında bulunan ince kanla dolu damarlar olarak görülürler (46).

Neovaskülarizasyon

Non-proliferatif değişiklikler, arteriollerde nonperfüzyon ve anormal geçirgenlikle birlikte proliferatif retinopatiye (PDR) dönüşürler. Neovaskülarizasyon retina kapillerinin tıkanıklığının neden olduğu iskemiye cevap olarak vitreus kavitesine salınan vasküler endotelial büyüme faktörünün sebep olduğu retina ya da optik diskten yeni damarların oluşmasıdır (47) (Resim-3).

Kanamalar vitreus jeli içine olduğu kadar, hiyaloid arkası boşluğa da olabilirler. Yeni damarlar, sıklıkla arka hiyaloidde yapışık ve retina yüzeyinde veya biraz önünde yerleşmiştir (48, 49). Bu zayıf damarlar üstündeki vitreus traksiyonu kanamalarına yol açar. Kan, retina ve dekolle arka hiyaloid arasından akarak, retina önü veya subhiyaloid kanama şeklini alır ve kayık şeklinde görülür. Arka hiyaloid veya iç limitan membranın yırtılması ile kan vitreus içine girer. Bu kan zamanla rezorbe olur.



Resim 3. Optik disk üzerinde NV (NVD), retinanın herhangi bir yerinde NV (NVE)

Traksiyonel Retina Dekolmanı

Optik diskteki neovaskülarizasyon veya retinanın diğer alanlarındaki neovaskülarizasyon ilerledikçe, yeni damarlara karışan fibröz proliferasyon meydana gelir ve arka vitreus yüzüne yapışır. Fibrovasküler kitlenin proliferasyonu ve büzülmesi ile birlikte vitreus jelinin de büzülmesi, traksiyonel retina dekolmanına yol açar (50).

2.4.2.4. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma

DR için günümüzde kabul edilen sınıflandırma Modifiye Airlie House sınıflamasını temel alan ve stereoskopik fundus fotoğraflarının evrenlenmesiyle gerçekleştirilen ETDRS grubunun yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflama klinik DR'nin evrelendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. ETDRS'ye göre DR, NPDR ve PDR olarak iki ana gruba ayrılmıştır (51).

2.4.2.4.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR'deki bulgular retinada sınırlıdır. Retina damar geçirgenliği sonucu oluşan değişimlere ve damar tıkanıklığı sonucu oluşan hipoksik, iskemik değişimlere bağlı bulgular izlenir. Diyabete bağlı mikroanjiyopatide bazal membran kalınlaşması ve kapiller duvarda perisit kaybı görülür. Sonuçta mikroanevrizmalar oluşur (51, 52).

a) Hafif NPDR: En az bir mikroanevrizma

b) Orta NPDR: Sert ve yumuşak eksudalar, mikrohemorajiler, venöz boncuklanmalar

c) Şiddetli NPDR: Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur:

- Retinanın dört kadranda da hemoraji ve mikroanevrizma oluşumu
- İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma oluşumu
- En az bir kadranda intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) oluşumu

d) Çok şiddetli NPDR: Şiddetli NPDR'de tanımlanan kriterlerden herhangi ikisi veya hepsi mevcuttur (52).

2.4.2.4.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati

PDR komponentleri, optik diskte veya retinanın başka herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon, preretinal hemoraji, vitreus içi hemoraji (VİH), fibröz doku proliferasyondur. PDR'de disk üzerinde yeni damarlar (NVD) gelişmeden önce retinanın dörtte birinden fazlasının perfüzyon dışı kalması gerekmektedir. Çok ciddi NPDR'si olan gözlerin %50'si 1 yıl içinde PDR'ye ilerler (50).

a) Erken PDR: Disk üzerinde neovaskülarizasyon (NVD) veya retinanın herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE) mevcuttur.

b) Yüksek riskli PDR: Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur:

- NVD'nin 1/3 - 1/2 optik disk alanı veya daha fazla alanda olması
- NVD'ye vitreus içi veya preretinal hemorajinin eşlik etmesi

- NVE'nin 1/2 optik disk veya daha fazla alanda olup beraberinde vitreus içi veya preretinal hemoraji olması (53).

2.4.2.5. Diyabetik Retinopati Tanısı

Retinal anormalliklerin erken tanınması, DR, diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve görme kaybının önlenmesi için önemlidir. Diyabetik retinopati tanısı, esasen klinik olarak konulur. Slit lamp biyomikroskopi, direk ve indirek oftalmoskop veya kontakt/ non-kontakt slit lamp biyomikroskopik muayene ile dilate pupilladan fundusun değerlendirilmesi DR teşhisinde temel yöntemlerdir. Stereoskopik fundus fotoğrafı, dikkatli yapılması gereken araştırmalar için gerekebilir, özellikle makula ödemi değerlendirilmesinde yararlıdır. Fundus flöresein anjiyografi (FFA), DMÖ'de fokal veya diffüz ayrımının yapılmasında, kistoid makula ödemi teşhisinde, NPDR'den PDR'ye progresyon olup olmadığının belirlenmesinde, İRMA'ların yeni damarlardan ayırılmasında yardımcı olur. NPDR'den PDR'ye progresyon olduğunu gösteren anjiyografik bulgular; geniş kapiller kayıp, kapiller dilatasyon ve flöresein kaçığıdır. Optik koherens tomografi (OKT), B-scan ultrasonografinin optik benzeridir. Elde edilen görüntüdeki kesitler aksiyeldir ve alan ölçümleri yerine kalınlık ölçümleri yapılmaktadır. OKT, klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) teşhisinde klinik değerlendirmeden daha sensitiftir. OKT'nin tekrarlanabilirliği ve doğruluğu, KAMÖ'nün herhangi bir tedaviye cevabını değerlendirmede ve ilerisini tahmin etmede oldukça yardımcıdır (49, 54).

2.4.2.6. Diyabetik Retinopati Tedavisi

Tip 1 diyabette, 10 yaş üzerindeki hastalarda, hastalık başladıktan sonra 3 - 5 yıl içinde, tip 2 diabet hastalarında ise, teşhisten hemen sonra göz muayenesi yapılmalıdır. Diyabetik retinopati bulgusu olmayan gözler her yıl muayene edilmelidir.

- **Diyet:** İyi ayarlanmış bir diyet, vücut ağırlığı ve diyabetin kontrol edilmesine yardımcı olur. Bu da diyabetin komplikasyonlarını azaltmaya yarar.

- **Kan Basıncı Kontrolü:** Hipertansiyon, DR'nin gelişimi ve ilerlemesi için önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Artmış kan basıncı, endotelial stres ve Vasküler

Endotelyal Büyüme Faktörü (VEBF) salınımına neden olur, retinal otoregülasyon değişir. Perfüzyon basıncı artışı ve zedelenme meydana gelir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, hipertansiyonun DR'nin bütün evrelerine zararlı olduğu ve kan basıncının sıkı kontrolünün, diyabetin göz komplikasyonlarını azaltabileceği gösterilmiştir.

- **Serum Lipid Kontrolü:** Dislipidemi ile DR progresyonu ve makula ödemi arasında pozitif bir korelasyon vardır. Dislipidemi sert eksudaların gelişmesine neden olur. Yapılan çalışmalarla bu korelasyon teyit edilmiş ve retinopati şiddeti ile trigliseritler arasında pozitif bir ilişki, HDL kolesterol ile negatif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.

- **Glukoz Kontrolü:** DCCT (The Diabetic Control and Complications Trial), insülin bağımlı diyabette glukozun iyi kontrolünün, diyabetik retinopati insidansı ve progresyonunu azalttığını göstermiştir. İnsülin bağımlı olmayan diyabet için benzer çalışma olmamasına rağmen, aynı prensiplerin uygulanması mantıklı görünmektedir. ADA (The American Diabetes Association), DM'nin uzun dönem komplikasyonlarını önlemek veya en aza indirmek için, glikozile hemoglobin değerlerinin, % 7'den az olmasını önermektedir.

- **Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler, etkilerini birçok mekanizma ile gösterirler. İntravitreal glukokortikoidler tercihen DMÖ tedavisinde kullanılmışlardır. Bunların antianjiogenik ve antiinflamatuvar etkileri, iç kan-retina bariyerini stabilize eder ve aynı zamanda PDR'de faydalıdır. İntravitreal triamsinolonun (İVTA), DMÖ ve görme keskinliğinde önemli derecede düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir. İVTA'nın göz içi basınç artışı ve katarakt gibi yan etkileri vardır.

- **VEBF İnhibitörleri:** VEBF anjiogenezin önemli bir mediatörüdür. DR patogenezinde rolü vardır. VEBF'nin inhibe edilmesi, DR'nin önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Dört tane VEBF inhibitörü mevcuttur. Pegaptanib, VEBF'nin 165 izoformunu bloke eden, 28 baz uzunluğunda, oligonukleotid yapıda bir aptamerdir. Ranibizumab, rekombinant insan monoklonal antikör parçasıdır. İnsan VEBF'nin bütün izoformlarının biyolojik aktivitesini inhibe eder. Bevacizumab, bir insan monoklonal antikördür. Dissemine kolorektal kanser için onaylanmış bir anti VEBF'dir. Bu üç ilacın da DMÖ ve DR tedavisinde yararları vardır. Aflibercept, VEBF Trap-Eye olarak ta

bilinmektedir. 6 tane VEBF proteinini bloke eder. Aflibercept, hem eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), hem de DMÖ için, klinik çalışmalarda kullanılmaktadır.

- **Protein Kinaz C İnhibitörleri:** İki protein kinaz C inhibitörünün, diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonları azaltmadaki etkilerini değerlendirmek için klinik çalışmalar yapılmıştır. Ruboxistaurin, protein kinaz C-b'nin spesifik bir inhibitörüdür ve diyabetik hastalarda görme kaybını azalttığı gösterilen ilk oral farmakolojik ajandır. Ruboxistaurin, KAMÖ, DMÖ progresyonunu ve fokal lazer ihtiyacını azaltır. İkinci protein kinaz C inhibitörü, protein kinaz C 412'dir, birçok protein kinaz C izoformunu inhibe eder. İlk klinik değerlendirmeler, protein kinaz C 412'nin oral olarak, günlük 100 mg veya daha fazla kullanılmasının, makula ödemi önemli derecede azalttığını ve görme keskinliğini iyileştirdiğini göstermiştir.

- **Büyüme Hormonu İnhibitörleri:** Somatostatin analogları, endotel hücrelerindeki somatostatin reseptörleri aracılığıyla direk olarak, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve VEBF gibi peptid büyüme faktörlerinin postreseptör uyarılarını inhibe ederek indirekt olarak anjiogenezisi önleyebilirler.

- **Lazer Tedavisi:** Non invazif, relatif olarak az komplikasyonlu ve başarı oranı yüksek olan bir tedavi şeklidir. Bu tedavide hedef dokularda koagulatif bir cevap meydana gelir. Genellikle mavi-yeşil argon lazer kullanılır. NPDR'de lazer tedavisi, KAMÖ için yapılır. Maküler ödem tedavi stratejisi, damar sızıntılarının tipi ve büyüklüğüne bağlıdır. Eğer ödem belirli mikroanevrizmalardan sızıntı nedeniyle oluşmuşsa, sızdıran damarlar direk olarak fokal lazer ile tedavi edilir. Sızıntının kaynağının belirlenemediği durumlarda, grid lazer tedavisi yapılır. Diyabetik makula ödeminin diğer onaylanmamış potansiyel tedavileri, intravitreal triamsinolon ve bevacizumab enjeksiyonudur. Bu iki tedavi de DMÖ'yü önemli miktarda azaltır. Panretinal fotokoagulasyon, PDR'de tercih edilen tedavidir. Makula hariç, tüm retinaya lazer yapılır. Bu işlem slit lamp, indirekt oftalmoskop veya bir endoprob ile yapılabilir. Uygulamaya diskten 500 µm uzaklıktan başlanır ve foveaya iki disk kadar mesafe yaklaşılabılır. Ortalama 200 - 500 µm çapında, aralarında bir spot çapı kadar mesafe olacak şekilde, gri-beyaz yanıklar oluşturulur. Bu uygulama, 2 - 3 seansta, toplamda 1200 - 1600 skar oluşuncaya kadar yapılır. Yüksek riskli PDR'nin bulunması, acil tedavi endikasyonudur. Makula ödemi

ve PDR'nin birlikte bulunduğu vakalarda, önce makula ödemi lazer ile tedavi edilir, sonra panretinal fotokoagulasyon 3 - 4 seansta yapılır. Eğer iki prosedürün aynı seansta yapılması gerekiyorsa, panretinal fotokoagulasyon başlangıçta nazal retinaya uygulanır. Panretinal fotokoagulasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bir teoriye göre, hipoksik retinanın yıkılması ile, VEBF gibi vazoproliferatif faktörlerin üretimi azalır, bu da neovaskülarizasyon miktarını azaltır. Diğer bir teoriye göre, panretinal fotokoagulasyon koroidden artmış oksijen diffüzyonuna neden olur, retinanın beslenmesi sağlanır. Artmış oksijen miktarı, vazoproliferatif faktörlerin ve neovaskülarizasyonların azalmasına neden olur. Lazerin komplikasyonları; görme alanı daralması, gece körlüğü, renkli görmede değişiklikler, elde olmayan lazer yanıkları, makula ödemi artışı, akut glokom ve traksiyonel retina dekolmanıdır.

- **Vitrektomi:** Vitrektomi, uzun süren vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı, traksiyonel ve yırtıklı retina dekolmanının birlikte bulunduğu durumlarda, epiretinal membran formasyonu ve makuler çekinti gibi durumlarda yapılır. Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması (DRVÇ) 6 haftada kendiliğinden çekilmeyen vitreus hemorajilerinde, vitrektomi yapılmasını önermektedir. Cerrahinin amacı, arka kutbu değerlendirmek ve tedavi etmek için kanamayı temizlemek, retina üzerindeki traksiyonları serbestleştirmek, retina dekolmanını tedavi etmek ve neovasküler komplekslerin içinde büyüyecekleri yapıları uzaklaştırmaktır. Cerrahi sırasında ek olarak lazer fotokoagulasyon yapılabilir.

- **Kryoterapi:** Lazer tedavisi, katarakt ve vitreus hemorajisi gibi media opasiteleri nedeniyle yapılamadığında, kryoterapi yapılabilir. Tedavinin prensipleri aynıdır, oksijen ihtiyacını azaltmak için retinal doku yıkılır, koryoretinal adezyon oluşturularak, retinaya oksijen sağlanır, bu şekilde vazoproliferatif cevap önlenir veya azaltılır (55-58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Tarih

Bu çalışma Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından 21.03.2017 tarihli 2 no'lu karar ile desteklenmiş, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulunun (2017/241 nolu karar) onayı alınarak Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği ve Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma 2017 yılında Mart ve Mayıs ayları arasında yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek, araştırmaya katılmak için önceden hazırlanmış onam alınmıştır.

3.2. Çalışma Planı ve Olgu seçimi

Çalışma dört grup üzerinden yapılmıştır.

Tablo 2. Çalışma grupları

Grup 1	Kontrol grubu (diyabeti olmayan)
Grup 2	Diyabeti olup retinopatisi olmayan hastalar
Grup 3	NPDR si olan hastalar
Grup 4	PDR si olan hastalar

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Kontrol grubu (1.grup); 40-60 yaş arasında olup, diyabeti olmayan, göz ve kulak muayeneleri normal olan gönüllüler,
- Tip 2 diyabeti olup, diyabetik retinopatisi olmayan hastalar (2.grup) ; 40-60 yaş arasında, 10 ile 15 yıl arası diyabet tanısı olup insülin kullanan, fundus muayenesinde hemoraji, mikroanevrizma, sert veya yumuşak eksuda, retinal kalınlaşma, vasküler anomali v.s. bulunmayan, HbA1c < %8 olan hastalar,
- Nonproliferatif diyabetik retinopatisi olanlar (3.grup); 40-60 yaş arasında, 10 ile 15 yıl arası diyabet tanısı olup insülin kullanan, fundus muayenesinde retinal hemoraji,

mikroanevrizma, sert eksuda, venöz boncuklanma, İRMA gibi bulgular bulunan HbA1c < %8 olan hastalar,

- Proliferatif diyabetik retinopatisi olanlar (4.grup); 40-60 yaş arasında, 10 ile 15 yıl arası diyabet tanısı olup insülin kullanan, fundus muaynesinde neovaskülarizasyon, preretinal hemoraji, vitreus hemorajisi, traksiyonel RD gibi bulguları bulunan HbA1c < %8 olan hastalar.

Olguların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

Diyabet tanısı 10 yıldan az, 15 yıldan fazla olan hastalar, retinopati dışı oküler hastalığı bulunanlar, tip 1 diyabeti olanlar, daha önce oküler cerrahi geçirenler, daha önce bilinen işitme kaybı olan yada ailede sağırılık hikayesi bulunanlar, ototoksik ilaç kullananlar, geçirilmiş kulak travması veya cerrahisi, hipertansiyon gibi başka bir sistemik hastalığı olanlar, geçirilmiş kulak travması veya cerrahisi, oral antidiyabetik kullanan, retrospektif olarak incelenen tetkiklerde mikroalbüminüri veya kreatinin yüksekliği gibi nefropati şüphesi olanlar, HbA1c > %8 olan hastalar.

Tüm olguların Snellen eşeli ile görme keskinlikleri saptanıp kırma kusuru olanlarda düzeltme yapıldıktan sonra düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) belirlendi ve biomikroskopik ön segment muayenesi yapıldı. Refraksiyon değerleri otorefraktometre (Nidek OPD- Scan Ark 10000, Japan) ile ölçüldü. Ayrıca hastalardan HbA1c düzeyini içeren kan tahlili istenerek sonuç kaydedildi. Pupillalar dilate edilerek 90 dioptrilik asferik lens ile göz dibi muayeneleri yapıldı. Fundus muayenesinde DR saptanan hastalara retina biriminde Zeiss FF450 model fundus kamera ile FFA ve OKT (SD-OCT Spectralis; HeidelbergEngineering, Heidelberg, Germany) çekildi. FFA öncesi olguların pupillaları % 0.5 tropikamid (Tropamid % 0.5, Bilim İlaç) ve % 2.5 fenilefrin (Mydrin % 2.5, Alcon) damla ile dilate edildi. Antekübital venden % 10'luk 5 ml floresein solüsyonunun (Florescite % 10, Alcon) enjekte edilmesinin ardından, 5-25 saniyeler arasında, yaklaşık birer saniyelik aralıklarla FFA fotoğrafları çekildi. Enjeksiyon sonrası 5-10 dk arasında geç dönem fotoğrafları alındı. Fundus muayenesi ile birlikte FFA sonuçları da değerlendirilerek retinopatisi olan hastalar NPDR ve PDR olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Ayrıca tüm gönüllülerin kulak burun boğaz muayeneleri tamamlandıktan sonra odyolojik testleri gerçekleştirildi. Orta kulak fonksiyonlarının normal olduğunu kanıtlamak için öncelikle “AT235h İmpedans Odyometri” (İnteracoustic A/S Denmark) ile hastaların timpanogramları elde edildi. Timpanogramları tip A olan hastalarda tonal ve yüksek frekans odyometrisi gerçekleştirildi. Hastalarda sırasıyla pür ton odyometrisi ile kemik ve hava yolları eşikleri, konuşma odyometrisi ile “konuşmayı ayırtetme skoru” belirlendi. Bu testler için “Grason-Stadler GSI-61 Klinik Odyometri (Madison,WI)” ile “TDH-39P” (İnteracoustics A/S, Denmark) kulaklık kullanıldı. Yüksek frekans odyometrisi sırasında dijital kulaklık ile uyarın verilerek teste devam edildi. Odyometri sırasında 125, 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000, 8.000, 10.000, 12.000, 14.000, 16.000 Hz frekanslarında hava yolu eşikleri ölçölüp kaydedildi. Odyometri değeri 125 - 4000 Hz saf ses odyometri (125 - 4000 Hz) ve yüksek frekans odyometri (8000 - 16000 Hz) olarak iki gruba bölündü.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değeriendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-max) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov - Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile değeriendirildi. Normal dağılıma uygun verilerin analizi One Way Anova testi, uygun olmayan verilerin analizi Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda, fark bulunan durumlarda, farklılığın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını bulmak için Tukey HSD testi kullanıldı. P değeri 0.05’den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 90 tip II DM hastası ve 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 120 olgu dahil edildi. Buna göre:

- Grup 1: sağlıklı 30 gönüllü
- Grup 2: DM olup diyabetik retinopatisi olmayan 30 hasta
- Grup 3: NPDR si olan 30 hasta
- Grup 4: PDR si olan 30 hastadan oluşturuldu.

Ortalama yaş, grup 1’de $48,50 \pm 6,58$, grup 2’de $50,70 \pm 5,9$, grup 3’te $50,60 \pm 5,05$, grup 4’te ise $48,90 \pm 4,91$ olarak tespit edildi (Tablo 3). Grup 1, 2, 3 ve 4 arasında, yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 3. Grupların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	p
Yaş	$48,50 \pm 6,58$	$50,70 \pm 5,91$	$50,60 \pm 5,05$	$48,90 \pm 4,91$	0,308
Cinsiyet	Erkek	17(%56,7)	13(%43,3)	14(%46,7)	0,599
	Kadın	13(%43,3)	17(%56,7)	16(%53,3)	

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, n(yüzde) şeklinde ifade edilmiştir.

DM’li grupların ortalama DM süresi; grup 2’de 12,0 (10,0-14,3) yıl, grup 3’te 13,3 (11,0-15,0) yıl olup, grup 4’te 14,1 (12,0-15,0) yıldır. DM süresi bakımından gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,111$).

Grupların ortalama HbA1c değerlerine bakıldığında grup 1’de $5,33 \pm 0,40$, grup 2’de $6,81 \pm 0,59$, grup 3’te $6,67 \pm 0,62$ ve grup 4’te $6,77 \pm 0,67$ idi. Gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Bu farkın grup 1 ile diğer gruplar arasında olduğu, DM’ lu grupların (grup 2, grup 3, grup 4) istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplar arası DM süresi ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	P
DM süresi	–	12,0 (10,0-14,3)	13,3 (11,0-15,0)	14,1 (12,0-15,0)	0,111
HbA1c	5,33 ± 0,40 ^a	6,81 ± 0,59 ^b	6,67 ± 0,62 ^b	6,77 ± 0,67 ^b	<0,001

Veriler ortanca(1.-3. Çeyrek), ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

Tablo 5. Gruplar arasında düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	P
Görme keskinliği OD (logMAR)	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,1) ^a	0,10 (0,03-0,30) ^b	0,30 (0,15-0,56) ^b	<0,001
Görme keskinliği OS (logMAR)	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,05) ^a	0,22 (0,08-0,33) ^b	0,30 (0,14-0,70) ^b	<0,001

Veriler ortanca(1.-3. Çeyrek) şeklinde ifade edilmiştir. Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

Grupların ortalama DEİGK (düzeltilmiş en iyi görme keskinliği) değerlerine bakıldığında her iki gözde de gruplar arasında istatistiksel açıdan kuvvetli anlamlı fark olduğu gözlemlendi (p <0.001). Gruplar arası karşılaştırmada grup 1'in grup 2 ile, grup 3'ün grup 4 ile benzer olduğu görüldü (Tablo 5).

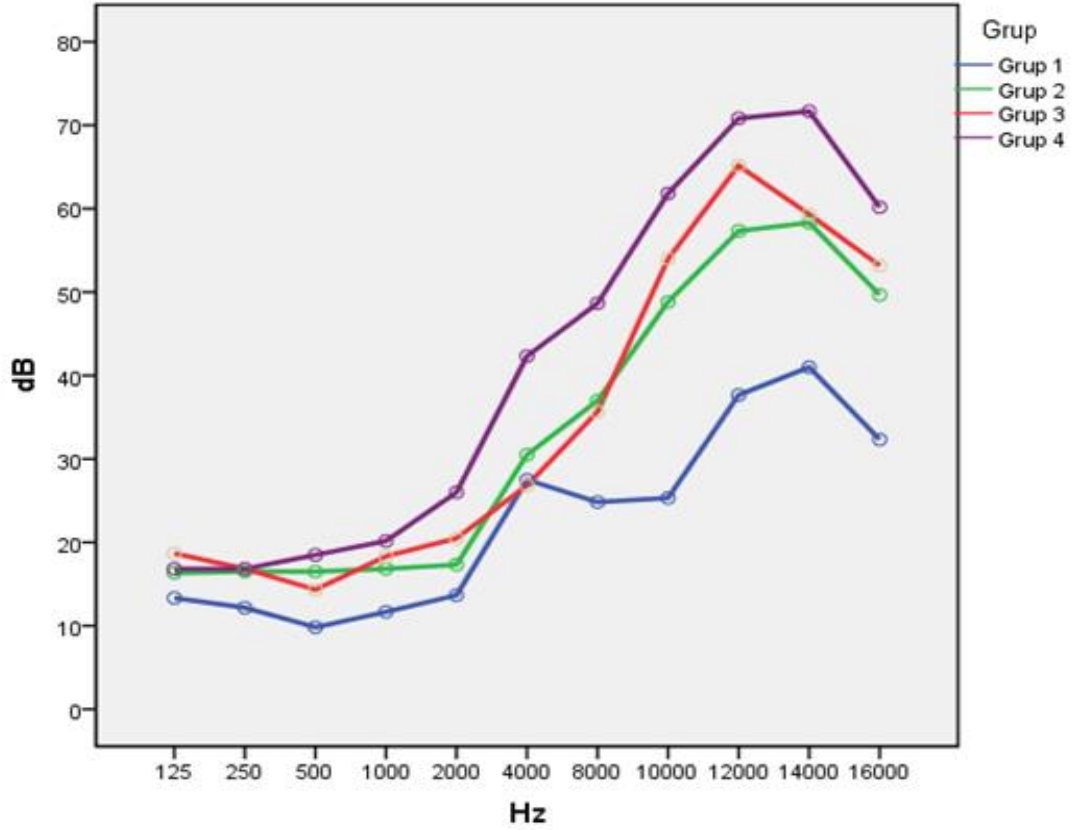
Tablo 6. Çalışma gruplarının odyometri değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	P
125 Hz	10,0 (10,0-20,0)	15,0 (10,0-20,0)	20,0 (10,0-25,0)	15,0 (10,0-20,0)	0,07
250 Hz	10,0 (10,0-15,0) ^a	15,0 (10,0-20,0) ^b	15,0 (10,0-20,0) ^b	15,0 (10,0-20,0) ^b	0,44
500 Hz	10,0 (5,0-10,0) ^a	15,0 (10,0-20,0) ^b	10,0 (10,0-16,25) ^b	17,5 (10,0-20,0) ^b	<0,001
1000 Hz	10,0 (10,0-15,0) ^a	15,0 (10,0-20,0) ^{ab}	15,0 (10,0-21,25) ^b	17,5 (10,0-25,0) ^b	0,001
2000 Hz	25,0 (8,75-20,0) ^a	15,0 (10,0-21,5) ^{ab}	20,0 (10,0-25,0) ^{ab}	20,0 (15,0-32,5) ^b	0,001
4000 Hz	25,0 (15,0-32,5) ^a	30,0 (20,0-36,25) ^{ac}	25,0 (20,0-30,0) ^a	40,0 (25,0-6,25) ^{bc}	0,002
8000 Hz	22,5 (13,75-35,0) ^a	35,0 (30,0-45,0) ^b	32,5 (25,0-46,25) ^b	47,5 (30,0-70,0) ^b	<0,001
10000 Hz	20,0 (10,0-45,0) ^a	50,0 (30,0-60,0) ^b	55,0 (40,0-62,5) ^b	62,5 (47,5-76,25) ^b	<0,001
12000 Hz	32,5 (20,0-52,5) ^a	60,0 (47,5-75,0) ^b	70,0 (53,75-80,0) ^b	70,0 (60,0-81,25) ^b	<0,001
14000 Hz	40,0 (30,0-50,0) ^a	60,0 (50,0-70,0) ^b	60,0 (53,75-70,0) ^b	72,5 (68,75-80,0) ^c	<0,001
16000 Hz	30,0 (23,75-40,0) ^a	55,0 (43,75-56,25) ^b	55,0 (50,0-56,25) ^b	60,0 (58,75-60,0) ^c	<0,001
KAS(%)	100 (96-100)	96 (92-100)	96 (92-100)	96 (88-100)	0,71

Veriler ortanca(1.-3. Çeyrek) şeklinde ifade edilmiştir. Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir. KAS (Konuşmayı Ayırtetme Skoru)

Gruplara ait odyogram değerleri ve karşılaştırmaları tablo 6’da gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre gruplar arasında 125 Hz ve 250 Hz dışındaki tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p < 0.05$). Bu farkın genellikle düşük

frekanslarda kontrol grubu ile hasta grupları arasında olduğu, hasta grupları kendi aralarında benzer olduğu fakat yüksek frekanslarda tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görülmüştür. KAS gruplar arası karşılaştırmada hasta gruplarında düşüş gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,71$). Gruplara ait odyometri değerleri Grafik - 1’de gösterilmektedir.



Grafik 1. Gruplara ait odyometri değerleri

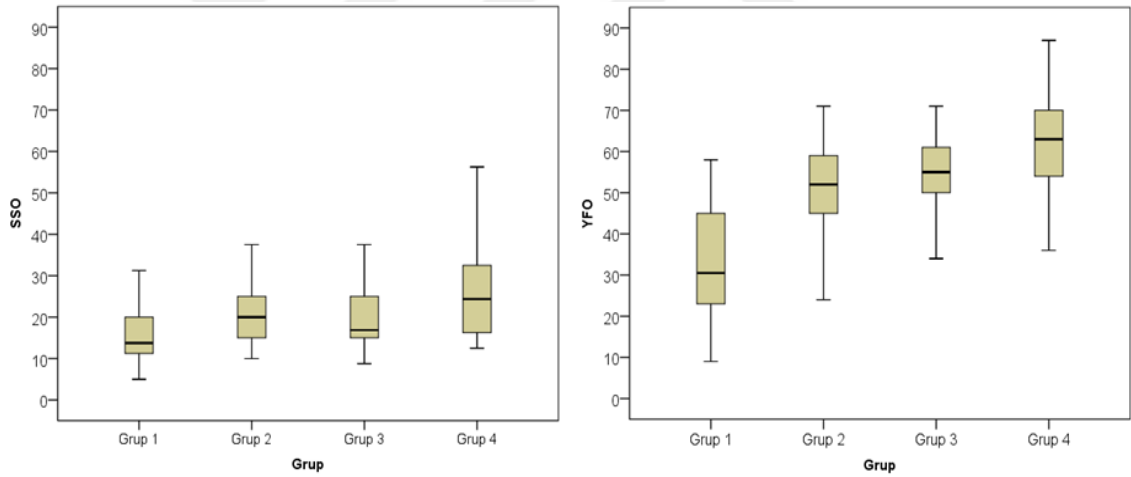
Grupların ortalama SSO değerlerine bakıldığında grup 1’ de 13,75 (10,93-20,31), Grup 2’ de 20,0 (15,0-25,0), grup 3’te 16,86 (14,69-25,95), grup 4’te 24,38 (16,25-34,06) idi. Gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Bu farkın kontrol grubu ile hasta grupları arasında olduğu, hasta gruplarının istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların SSO ve YFO ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	P
SSO	13,75 (10,93-20,31) ^a	20,0 (15,0-25,0) ^b	16,86 (14,69-25,95) ^{ab}	24,38 (16,25-34,06) ^b	<0,001
YFO	32,23±12,27 ^a	50,23±12,80 ^b	53,46±10,75 ^b	62,63±12,51 ^c	<0,001

Veriler ortanca(1.-3. Çeyrek), ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Aynı satırdaki farklı üst simgeler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir. SSO (saf ses odyometri) YFO(yüksek frekans odyometri)

Gupların ortalama YFO değeri grup 1’de 32,23±12,27, grup 2’de 50,23±12,80, grup 3’te 53,46±10,75, grup 4’ te 62,63±12,51 idi. Gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p <0,001) (Tablo 7). Grupların SSO ve YFO ortalamalarının grafiksel analizi Grafik- 2’ de gösterilmiştir.



Grafik 2. SSO ve YFO değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus kalıtsal özelliği gösterilmiş, hemen her hastada farklı klinik prezentasyon gösteren, kan glukoz artışı ile organ ve dokularda fonksiyon kaybına neden olan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize insülinin olmaması veya kısmi eksikliğinin görüldüğü kronik metabolik bir hastalıktır (59). Toplumda en sık rastlanan hastalıkların başında gelmektedir. Batı toplumlarında %3-5 oranında görülen hastalık yaşla orantılı olarak artmaktadır. Türkiye'de DM prevalansı %7.2 olarak bulunmuştur (25).

DM tanısı klinik bulgular ve laboratuvar bulgulara dayanır. Klinik bulgular; kilo kaybı, poliüri, polidipsi, polifaji, kas güçsüzlüğü, yorgunluktur; laboratuvar bulguları; hiperglisemi, glikozüri ve yüksek HbA1c'dir. Glikozüri ve hiperglisemi anlık değerleri gösterirken; HbA1c daha uzun (120 gün) bir periyottaki değişiklikleri ifade eder (28).

Diyabetin gözde birçok bulgusu vardır, bunlardan katarakt ve diyabetik retinopati görme bozukluğu önemli nedenlerindendir. Gelişmiş ülkelerde, diyabetik göz hastalığı, 75 yaş altındaki yetişkinlerde körlüğün önde gelen nedenidir. Diyabetik retinopati, tip 1 diyabette en sık görülen komplikasyondur ve hastaların hemen hemen hepsinde, teşhisten 15-20 yıl sonra bir miktar retinopati gelişmiştir. Aynı şekilde, tip 2 diyabetlilerin % 60'tan fazlasında bu sürede, diyabetik retinopati bulgusu vardır. Diyabetik retinopati nedeniyle oluşan görme bozukluğunun hastanın hayat kalitesi üzerinde önemli etkisi vardır, hastalığını idare edebilme kabiliyetini azaltabilir, bu da diğer diyabetik komplikasyonların insidansı ve yaşam beklentisi üzerinde negatif bir etkiye neden olabilir (60, 61). Diabetes mellitusta görme azalmasının en sık nedeni diyabetik maküler ödemdir (DMÖ) (60, 62). Maküler ödem, diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde gelişebilir fakat diyabetin süresi uzadıkça ve diyabetik retinopatinin evresi ilerledikçe görülme sıklığı artar (63). Bu bilgilere uyumlu olarak çalışmamızda sağ ve sol gözde değerlendirilen DEİGK değerlerinde NPDR ve PDR grubunda anlamlı bir düşüş izlenmiştir.

Diyabetin; retinopati, nefropati ve nöropatiye neden olan mikrovasküler endotelial hasar yapması gibi yüksek kan glukoz seviyesi kulağın hassas mikrovasküler dolaşımına zarar verebilir. Koklea; salyangoz kabuğuna benzemesi nedeniyle 'salyangoz' diye de

isimlendirilen iç kulağın en büyük duyu organıdır. Kokleanın tabanında yoğun bir kılcal ağ bulunurken, kokleanın tepe noktası (apex), ana koklear arteri barındırır. Kılcal ağ, Willis Dairesi yakınında baziler arterden dallanan anterior inferior serebellar arter (AICA) dalından sağlanır (64). Kokleanın tabanı yüksek frekanslı duysal işitmeden (1500 - 20.000 Hz), yoğun bir kılcal yatağa sahip olmayan kokleanın tepesi, düşük frekanslı işitmeden (200 - 600 Hz) sorumludur (64, 65). Diyabetin mikrovasküler patofizyolojisine bakıldığında, 1995 ve 2014 yıllarında yapılan çalışmalarda rat modellerinde kontrolsüz diyabetin, kokleanın tabanında kılcal ağ hasarına yol açtığı ve yüksek frekanslı işitme kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Koklear kılcal hasara bağlı tüylü hücrelerde meydana gelen bozulma irreversibldır (65, 66). Diyabetik hayvan modellerinde yapılan histopatolojik temporal kemik çalışmalarında, kılcal damarların bazal membranlarında kalınlaşma (66), iç ve dış tüylü hücrelerde azalma (67), spiral ganglion hücrelerinde ve striavasküler hücrelerde atrofi gösterilmiştir (68, 69). İnsanlarda Tip 2 DM' nin koklear yapılar üzerine olan etkisini araştıran bir çalışmada insülin kullanan diyabetli hastalarda oral hipoglisemik kullanan grup ve kontrol grubuna göre vasküler bazal membranda kalınlaşma, striavasküler atrofi, tüylü hücrelerde azalma gösterilmiş fakat spiral ganglion hücrelerinde farklılık bulunamamıştır (70). Diyabet ve işitme kaybı arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok araştırma mevcuttur. Bu çalışmalarda özellikle yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybı tesbit edilmiştir (71 - 75). Akinpelu ve ark. (76) tarafından yapılan meta-analizde diyabetin yüksek frekanslarda (6000 - 8000 Hz) sensörinöral işitme kaybına neden olduğu sonucuna varmışlardır. 1991 ve 1998'de yapılan diğer iki çalışmada ise diyabetli ve diyabetli olmayan kişiler karşılaştırılmış işitme kaybında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (32, 77). 1995 yılında Tay ve ark. (78) tarafından yapılan çalışmada diyabetin esasen düşük frekanslı işitme kaybına sebep olduğu öne sürülmüştür. Bazı çalışmalardaki bireylerin sadece 2000 veya 4000 Hz işitme testine tabi tutulduğu, ancak bazılarında 8000 Hz'e kadar çok daha yüksek frekansları test ederek bu farklı sonuçlara yol açtığı düşünülmektedir (32, 61, 63, 71). Çalışmamızda düşük ve yüksek frekansları içeren (125- 16000 Hz) odyometri uygulanmıştır. Diyabetik hasta gruplarında kontrol grubuna göre özellikle yüksek frekanslarda işitme kaybı tespit edilmiştir.

DM süresi de diyabetik kişilerde görülen işitme kaybı görülme sıklığı üzerinde etkiye sahiptir (76, 79). Orchard ve ark. (80) yaptıkları çalışmada 10 yılın üzerinde diyabet

tanısı olan hastalarda özellikle ileri yaşlarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının artacağını belirtmişlerdir. Sensörinöral işitme kaybı olan ve olmayan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada işitme kaybı olan diyabetik hasta grubunda DM süresi daha uzun bulunmuştur (78). Çalışmamızda grupların DM süresi bakımından benzer olması amaçlanmış, tanı süresi 10 yılın altında olan hastalar ve 15 yılın üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yapılan analizde gruplar arasında DM süresinin istatistiksel olarak benzer olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Mikroalbuminüri ve serum kreatin yüksekliğinin de işitme kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). Çalışmamızda bireylerin son 3 ay içinde yapılan tetkikleri retrospektif olarak incelenmiş, artmış mikroalbuminüri, kreatin gibi belirgin nefropati bulguları gösteren olgular çalışma dışı bırakılmıştır. HbA1c yüksekliği ile belirlenen kontrolsüz diyabetin tüm frekanslarda işitme kaybına neden olduğu bilinmektedir (82, 83). Ooley ve ark. (84) tarafından yapılan çalışmada diyabetik retinopatili özellikle PDR olan hastalarda yüksek frekans (8000 Hz) işitme kaybı tespit edilmiş ve HbA1c yüksek olan hastalarda işitme kaybının arttığını bulmuşlardır. Srinivas ve ark. (85) tarafından yapılan çalışmada da diyabetik olgular iyi kontrollü ($HbA1c < 7$), orta kontrollü ($HbA1c =7-8$), kontrolsüz ($HbA1c > 8$) olarak 3 gruba ayrılmış ve kontrolsüz hastalarda SNİK'nın istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. Çalışmamızda HbA1c değerleri 8'in üstünde olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Gruplar arası yapılan HbA1c karşılaştırılmasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur fakat bu farkın kontrol grubundan kaynaklandığı, hasta gruplarının benzer olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Diyabet ve retinopati arasındaki ilişki oftalmolojide iyi bilinmekle birlikte diyabetik retinopati ve işitme kaybı arasındaki ilişki evrensel nitelik kazanmamıştır. İlk pozitif korelasyon Jorgensen ve Bush tarafından 1961'de bulunmuştur ki proliferatif diyabetik retinopatili kişilerin işitme kaybının iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (14). Ancak daha sonraki çalışmalar bu sonucu desteklememektedir. Miller ve ark. (86) tarafından yapılan 1983 tarihli bir çalışmada, işitme eşikleri ile diyabetik retinopati arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Diyabetik retinopatinin aşamalarını ve sensorinöral işitme kaybının derecelerini araştıran, 2002 yılında Kurt ve ark. (81) tarafından yapılan bir araştırmada, olgular retinopati olmayan ($n=28$), non proliferatif

diyabetik retinopati (n=24) ve proliferatif diyabetik retinopati (n=23) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik bireylerin, progresyonun her aşamasında bir kontrol grubuna kıyasla işitme kaybının tüm frekanslarında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda bu bulguları diyabetik retinopatinin Diyabetik Retinopatide Erken Tedavi Çalışması (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-ETDRS) sınıflandırma kategorilerine göre özellikle yüksek frekanslarda içerecek şekilde genişletmeyi amaçladık.

Belirgin nefropatisi olmayan, HbA1c < 8, DM süresi 10 - 15 yıl olan diyabetik hastalar diyabetik retinopati olmayan, NPDR ve PDR olarak 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol ve hasta gruplarına düşük ve genişletilmiş yüksek frekansları içeren (125 - 16000 Hz) odyometri uygulanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada 125 ve 250 Hz haricindeki tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tay ve ark tarafından bulunan diyabetin özellikle düşük frekansları etkileyen işitme kaybına neden olduğu sonucu ile farklılık göstermektedir (78). Çalışmamızda hasta gruplarında özellikle yüksek frekanslarda işitme kaybı bulunmuş ve bu konudaki birçok çalışma ile benzer sonuca ulaşılmıştır (71 - 75). Hastalara uygulanan odyometri frekans değerleri konuşma odyometrisi de denilen SSO (125 - 4000 Hz) ortalaması ve YFO (8000 - 16000 Hz) ortalaması olarak iki gruba ayrılmış özellikle diyabetik retinopati evreleri ile işitme kaybının hangi grupta korelasyon gösterdiğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu konuda yapılan en güncel araştırma Ooley ve ark. (84) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada hasta grupları diyabetik retinopatisi olmayan, hafif NPDR, orta NPDR ve şiddetli NPDR - PDR olarak 4 gruba ayrılmış 500-8000 Hz odyometri analizinde özellikle yüksek frekansta (8000 Hz) diyabetik retinopati gruplarıyla işitme kaybının korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Düşük frekanslar (125-250 Hz) ve genişletilmiş yüksek frekanslar (10000 - 16000 Hz) değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda SSO ve YFO ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılmasında SSO ortalamasının kontrol grubuyla hasta grupları arasında farklılık gösterdiği ancak DR evresi ile korelasyon göstermediği bulunmuştur. YFO ortalamaları değerlendirildiğinde DR evresi ilerledikçe sensörinöral işitme kaybının arttığı, özellikle PDR'li hasta grubunda bu farkın belirginleştiği görülmüştür.

İşitme kaybı genellikle iletim tipi ve sensorinöral tip kayıp şeklinde sınıflandırılır (87). İletim tipi kayıpta kulak tıkanıklığı, enfeksiyon, yabancı cisimler, sıvı veya yaralanma nedeniyle kokleaya ulaşan seslerin şiddetinde azalma meydana gelir. İşitme siniri, veya iç kulak kokleası veya koklear tüylü hücre hasarında sensorineural tip işitme kaybı oluşur (88). Bu yaşlanmanın, gürültüye maruz kalmanın, ototoksik ilaçların veya konjenital bir hasarın sonucu olarak görülebilir. Diyabetin iletim tipi kayba neden olmaması nedeniyle çalışmamızda sensörinöral tip işitme kaybı değerlendirilmiştir. Yüksek sese maruz kalma olasılığı olan bireyler meslek grupları ve bu konuda şüphelenilen odyometri testleri çalışma kapsamına alınmamıştır. Çalışma sonuçlarını etkileyen diğer bir faktör ise yaşla ilişkili normal işitme kaybı olan presbiakuzidir. Bu genellikle 55-65 yaş arası başlar ve yüksek frekanslı sesleri etkiler. Seniliteye bağlı işitme kaybını en aza indirmek için çalışmaya alınacak hastalar 40 - 60 yaş arası bireylerden seçilmiştir. Gruplar arası yaş ortalamaları karşılaştırıldığında fark olmadığı görülmüştür (Tablo 3).

Koklear işitme kayıplarında KAS'ın düştüğü bilinmektedir (89). İletim tipi işitme kaybı olan hastalarda, uyaran yeterince yüksek seviyede verildiğinde, genellikle çok iyi KAS elde edilir. Bununla birlikte koklear kaybı olan hastalarda uyaran uygun miktarda verilmesine rağmen sıklıkla KAS düşük elde edilir. Huang tip II DM'de KAS'da %7 lik bir azalma olduğunu bildirmiştir (90). Bizim çalışmamızda KAS diyabetik hasta grubunda düşük bulunmuş fakat gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

DM'li hastalarda önemli bir konu morbidite ve mortalitede artışa sebep olan nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikroanjyopatik komplikasyonlardır. Ada ve ark. (91) tarafından yapılan çalışmada nöropati, retinopati veya nefropatiden biri veya birkaçı gelişen hastalarla komplikasyonları olmayan hastaları karşılaştırdığında, komplikasyonlu grupta daha fazla işitme kaybı olduğunu tespit etmiştir. Çalışmamız ile bu ilişki kısmen desteklendiğinden, diyabetik retinopatinin herhangi bir aşamasında olan kişiler için işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilebilir.

5. SONUÇLAR

Diyabetes mellitusun retinopati, nefropati, nöropati gibi mikroanjiopatik komplikasyonları diyabet süresi ve hastalık kontrol düzeyine bağlı olarak oldukça sık görülmektedir. Diyabetin multisistem bir hastalık olması nedeniyle bu komplikasyonların yanında birçok organda etkilenme meydana gelmektedir. Diyabetik retinopatinin işitme fonksiyonu ile korelasyonunu inceleyen çalışmamızdan çıkan sonuçlar;

- 1) DR evresi arttıkça DEİGK düzeyinin azaldığı görülmüş fakat NPDR ve PDR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun DR'nin herhangi bir evresinde görülebilen maküler ödeme bağlı olduğu düşünülmüştür.
- 2) Düşük frekanslarda (125 - 250 Hz) gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- 3) 125 - 250 Hz haricindeki tüm frekanslarda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- 4) Konvansiyonel odyometri de denilen saf ses odyometi (SSO) değerlerinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur fakat DR evreleri ile korelasyon görülmemiştir.
- 5) Yüksek frekans odyometri (YFO) ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır. DR evresi ilerledikçe işitme kaybının arttığı görülmüştür.

KAYNAKÇA

1. Türk Diyabet Vakfı. Türkiye’de Diyabet Profili Çalıştay Raporu. İstanbul Türk Diyabet Vakfı 2009.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, DL L (2001). Harrison’s Principles of Internal Medicine, 15th edition edn.
3. Mohammed Q, Gillies MG, Wong TY. Management of diabetic retinopathy, a systemic review. JAMA 2007; 298:902-16.
4. Resnikoff S, Pascolini D, Etya’ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull. World Health Organ 2004; 82:844-51.
5. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic rethinopathy. Diabetes 1992; 15:1875-91.
6. Klein R, Klein B, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII. The 14 year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology 1998; 105:1801-15.
7. Stratton I, Kohner E, Aldington S, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of diabetic rethinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia 2001; 44:156-63.
8. Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. Reviews in endocrine & metabolic disorders 2008,9(4):315-27.
9. Kalantzis G, Angelou M, Poulakou-Rebelakou E. Diabetic retinopathy: an historical assessment. Hormones (Athens) 2006;5:72-5.
10. Rosenblatt B.J. Benson W.E. Diabetic retinopathy İn: Yanoff M, Duker JS, Editor. Ophthalmology İkinci Basım 2004 Mosby, 117. Kısım: 877–86.
11. Akyıldız N. İşitme ve denge organlarının anatomik ve fonksiyonel muayenesi. İn: Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi, 1998:131-228.

12. Kurien M, Thomas K, Bhanu TS. Hearing threshold in patients with diabetes mellitus. *J Laryngol Otol* 1989; 103:164-8.
13. Vaughan N, James K, McDermott D, et al. A 5-year prospective study of diabetes and hearing loss in a veteran population. *Otol Neurotol* 2006; 27: 37-43.
14. Jorgensen MB, Bush NH. Studies on inner-ear function and cranial nerves in diabetics. *Acta Otolaryngol* 1961;53: 350-64.
15. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 2009; 116(3):497-503.
16. Ren J, Zhao P, Chen L, et al. Hearing loss in middle-aged subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2009; 40:18-23.
17. Çelik O, Şerbetçioğlu MB, Göktan C. Otoloji ve Nöro-otolojide Öykü, Muayene ve Değerlendirme. In: Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İzmir: Asya Tıp Kitapevi, 2007;135.
18. Akdaş FV. Çocuklarda Sensörinöral İşitme Kayıpları. In: Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İzmir: Asya Tıp Kitapevi, 2007: 63-76.
19. Harrel RW. Behavioral tests. In: Katz J. Handbook of Clinical Audiology. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2002;71- 87.
20. Belgin E, Böke B, Dalgıç G. Farklı yaş gruplarında yüksek frekans odyometri bulguları. *Kulak Burun Boğaz Bülteni* 1994; 2:40-4.
21. Bilgen V. Yüksek frekans odyometrisi. *Medikal Magazin* 1994; 98:17-8.
22. Muş N, Abaylı E, Uçar C. Diabetes mellitustaki santral nöropatinin prognozunun tayininde işitsel beyin sapı cevaplarının yeri. *KBB Dergisi* 1992; 2:21-4.
23. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet betacell function as explanations for metabolic diversity. *The Journal of nutrition*, 2001: 131(2):354s-60s.
24. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 2011: 94(3): 311-21.

25. Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., et al. "Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey." *Diabetes care* 2002; 25.9: 1551-6.
26. Kurt İ. Glikozile hemoglobin (HbA1c) ölçümü ve diabetes mellitusun uzun dönem glisemik kontrolünde kullanılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45: 387-95.
27. Jeppsson JO, Kobold U, Ban J. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 78-89.
28. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: (Supp 1):106-8.
29. Di Nardo W, Ghirlanda G, Paludetti G, et al. Distortion-product otoacoustic emissions and selective sensorineural loss in IDDM. *Diabetes Care*, 1998; 21:1317-21.
30. Golemanov V, Todorova S. High-frequency tonal threshold hearing changes in diabetes mellitus. *Vutr Boles* 1992; 22: 59-62.
31. Carmen RE, Svihovec D, Gocka EF, et al. Audiometric configuration as a reflection of diabetes. *Am J Otol* 1988; 9:327-33.
32. Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein R, et al. Association of NIDDM and hearing loss. *Diabetes Care*, 1998; 21:1540-4.
33. Triana RJ, Suits GW, Garrison S, et al. Inner ear damage secondary to diabetes mellitus. I. Changes in adolescent SHR/N-cp rats. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 635-40.
34. Makishima K, Tanaka K. Pathological changes of the inner ear and central auditory pathway in diabetics. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80:218-28.
35. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. *Gulhane Med J*, 2005; 47(3):164-74.
36. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes care*, 2002; 25(8):1320-5.
37. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, et al. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100(6):862-7.

38. Kriska, Andrea M., et al. "The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study—VII." *Journal of clinical epidemiology* . 1991. 44.11: 1207-14.
39. Ashton N (1963). Studies of the Retinal Capillaries In Relation to Diabetic and Other Retinopathies. *The British journal of ophthalmology* 47:521-38 .
40. Solmaz A, Akyol S. *Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muyane Yöntemleri, Retina Dejeneresansları*, 2. Baskı edn. Güneş Kitabevi, Ankara,2010.
41. Barnett AH (1993). Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* (London, England) 7 (Pt 2):218-22 .
42. Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Archives of ophthalmology*,1990; 108(9):1301-9.
43. Menteş G, Ersöz B. *Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü*. Harper'ın biyokimyası. Barış Kitabevi, 1993.
44. The ETDRS Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline. Report no: 19. *Arch Ophthalmol* 1995;13: 1144–55.
45. Özcura F, Helvacı MR. Diabetik retinopati ve medikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2006;15: 132–9.
46. Ciulla TA, Amador AG, Ztnman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening and novel therapies. *Diabetes Care* 2003; 26: 2653–64.
47. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26: 275–8.
48. Dubey AK, Nagpal PN, Chawla S, et al. A proposed new classification for diabetic retinopathy: the concept of primary and secondary vitreopathy. *Indian J Ophthalmol* 2008;56: 23–9.

49. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, et al. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol* 2008;56: 78–88.
50. Kanski JJ, Bowling, B. Retinanın vasküler hastalıkları. In: Nischal K, Pearson, A. (eds), *Klinik oftalmoloji* (7 ed) Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul 2011; 533-92.
51. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airle House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:786-806. .
52. Cunha-Vaz J. Characterization and Relevance of different Diabetic Retinopathy Phenotypes In: Lange GE (eds), *Diabetic Retinopathy*. Dev ophthalmol. (ed) Karger, Basel 2007; 13-30. .
53. Aiello LM CJ, Aiello LP. Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: Albert DM JF (eds), *Principles and practice of ophthalmology*. (2 ed) W.B. Saunders Co., Philadelphia 2000; 1900-14.
54. Apaydın C, Müftüoğlu G, Karaçorlu S, et al. Temel Göz Hastalıkları. Aydın P, Akova YA, editörler. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2001.s.15-18, 297,318.
55. Bhavsar AR, Drouilhet JH. Background Diabetic Retinopathy. <http://emedicine.medscape.com/article/1225122>.
56. Shah CA. Diabetic retinopathy: A comprehensive review. *Indian journal of medical sciences* 2008; 62: 500-19.
57. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic Retinopathy Early Diagnosis and Effective Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107: 75–84.
58. Simó R, Hernández C. Advances in the Medical Treatment of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2009; 32:1556-62.
59. Alexander CM, Landsmann PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined Metabolic Syndrome, Diabetes and Prevalence of Coronary Heart Disease among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003; 52:1210-4.
60. Williams R, Airey M, Baxter H, et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004; 18: 963-83.

61. Brown MM, Brown GC, Sharma S, et al. Utility values and diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 324-30.
62. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, et al. Diabetic macular oedema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:170-5.
63. Ferris FL. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984; 28 452-61.
64. Mom T, Chazal J, Gabrillargues J, et al. Cochlear blood supply: an update on anatomy and function. *Fr ORL* 2005; 88:81-8.
65. Karaca Ü, Schram MT, Houben AJ, et al. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 382-7.
66. Smith T, Raynor E, Pranzma J, et al. Insulin-dependent diabetic microangiopathy in the inner ear. *Laryngoscope* 1995;105: 236-40.
67. Nakae S, Tachibana M. The cochlea of the spontaneously diabetic mouse, II: electron microscopic observations of non-obese diabetic mice. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986; 243:313-6 .
68. Raynor E, Robison WG, Garrett CG, et al. Consumption of a high-galactose diet induces diabetic-like changes in the inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:748-54.
69. Tachibana M, Nakae S. The cochlea of the spontaneously diabetic mouse, I: electron microscopic observation of KK mice. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986;243: 238-41 .
70. Fukushima H1, Cureoglu S, Schachern PA, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on cochlear structure in humans. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132: 934-8.
71. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Ann Intern Med* 2008;149:1-10.

72. Duck SW, Prazma J, Bennett PS, et al. Interaction between hypertension and diabetes mellitus in the pathogenesis of sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1997;107 (12, pt 1):1596-605.
73. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Oto Neurotol* 2003; 24: 382-6.
74. Hirose K. Hearing loss and diabetes: you might not know what you're missing. *Ann Intern Med*. 2008;149:54-5.
75. Rozanska- Kudelska M. Hearing loss in patients with diabetes mellitus type II. *Otolaryngol Pol* 2002; 607-10.
76. Akinpelu OV , Mujica-Mota M, Daniel SJ. Is type 2 diabetes mellitus associated with alterations in hearing? A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014 ;124(3):767-76.
77. Harner SG. Hearing in adult-onset diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89:322-7.
78. Tay HL, Ray N, Ohri R, et al. Diabetes mellitus and hearing loss. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995; 20:130-4.
79. Sasso FC, Salvatore T, Tranchino G, et al. Cochlear dysfunction in type 2 diabetes: a complication independent of neuropathy and acute hyperglycemia. *Metabolism* 1999;48:1346-50.
80. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39.9: 1116-24.
81. Kurt E, Öztürk F, Günen A, et al. Relationship of retinopathy and hearing loss in type 2 diabetes mellitus. *Ann Ophthalmol* 2002; 34: 216-22.
82. Sumathi K, Prakash M, Menezes GS. Significance of HbA1c in deafness in type-2 diabetes mellitus. *J Pharm Biomed Sci* 2012; 24(24):59-61.
83. Thimmasettaiah N, Shankar R, Ravi GC, et al. A one year prospective study of hearing loss in diabetes in general population. *Transl Biomed* 2012; 3:2.

84. Ooley C, Jun W, Le K, Kim A et al. Correlational Study of Diabetic Retinopathy and Hearing Loss. *Optom Vis Sci*. 2017 ; 94(3): 339-44.
85. Srinivas CV, Shyamala V, Shiva Kumar BR. Clinical Study to Evaluate the Association Between Sensorineural Hearing Loss and Diabetes Mellitus in Poorly Controlled Patients Whose HbA1c >8. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 68(2): 191-5.
86. Miller JJ, Beck L, Davis A, et al. Hearing loss in patients with diabetic retinopathy. *Am J Otolaryngol* 1983; 4: 342-6.
87. Lerman-Garber I, Cuevas-Ramos D, Valdes S, et al. Sensorineural hearingloss - common finding in early-onset type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012;18:549-57.
88. Hong O, Buss J, Thomas E. Type 2 diabetes and hearing loss. *Dis Mon* 2013;59:139-46.
89. Kileny PR, Zwolan TA. Tanısal ve Rehabilitasyon odyoloji. In: Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robinns KT, Schuller DE, Thomas JR, Koç C. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2007;3483.
90. Huang YM, Pan CY, Gu R,et al. Hearing impairment in diabetics. *Chin Med J* 1992; 105:44-8.
91. Ada M, Aydın H, Korkut N. Diabetik hastalarda odyolojik bulgular. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1995; 33: 46-51.