



T.C  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DİYABETİK RETİNOPATİ TARAMASINDA  
FUNDUS FOTOĞRAF, OPTİK KOHERENS  
TOMOĞRAFI VE KLİNİK MUAYENE  
BULGULARININ KARŞILAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EROL ERKAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. SEMA DÜNDAR

**AYDIN-2016**

T.C  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DIYABETİK RETİNOPATİ TARAMASINDA  
FUNDUS FOTOĞRAF, OPTİK KOHERENS  
TOMOĞRAFİ VE KLİNİK MUAYENE  
BULGULARININ KARŞILAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EROL ERKAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. SEMA DÜNDAR

**AYDIN-2016**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLO DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ	vii
GRAFİK DİZİNİ	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR	37
TARTIŞMA	45
SONUÇLAR	52
ÖZET	53
İNGİLİZCE ÖZET	55
KAYNAKLAR	56

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam ve eğitimim sırasında üzerimde büyük emeği olan ve desteğini gördüğüm tez danıőmanı değerli hocam Prof. Dr. Sema Oruç DÜNDAR'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Seyhan Bahar ÖZKAN, Prof. Dr. Volkan DAYANIR, Doç. Dr. Harun ÇAKMAK, Doç. Dr. Tolga KOCATÜRK ve Yard. Doç. Dr. Ayőe İpek Akyüz ÜNSAL' a; ayrıca cerrahi eğitimimde yanımda olan dayım Prof. Dr. Ali BELGE' ye sonsuz saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Tez hazırlama dönemimde desteklerini esirgemeyen anabilim dalı çalıőmamız Adem URFA' ya ve istatistik analizlerinde yardımcı olan Arő. Grv. Hakan ÖZTÜRK' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince, birlikte çalıőmaktan keyif aldığım değerli asistan, hemőire ve personel arkadaőlarıma da ayrıca teőekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde destek ve dualarını esirgemeyen anneme, babama ve kardeőime, hayatıma huzur ve mutluluk katan çok değerli eőim Ceyda ERKAN' a sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Erol ERKAN

AYDIN/2016

## TABLO DİZİNİ

**Tablo I:** Diyabetik retinopatide optik koherens tomografi kullanımı

**Tablo II:** Diyabetik retinopatide fundus flöresein anjiografi kullanımı

**Tablo III:** Diyabetik retinopati hastalık ciddiyet ölçeği ve uluslararası klinik diyabetik retinopati hastalık ciddiyet ölçeği

**Tablo IV:** Uluslararası klinik diyabetik makuler ödem hastalık ciddiyet ölçeği

**Tablo V:** Tüm olguların genel bilgileri

**Tablo VI:** Diyabetik retinopati ciddiyetinin klinik muayene ve Early Treatment Diabetic Retinopathy Study fundus fotoğrafları bulgularına göre çapraz tablosu

**Tablo VII:** Diyabetik retinopati ciddiyetinin klinik muayene ve Alan 2 fundus fotoğraf bulgularına göre çapraz tablosu

**Tablo VIII:** Diyabetik retinopati ciddiyetinin Early Treatment Diabetic Retinopathy Study fundus fotoğrafları ve alan 2 fundus fotoğrafı bulgularına göre çapraz tablosu

**Tablo IX:** Klinik muayene ve optik koherens tomografide ödem varlığı çapraz tablosu

**Tablo X:** Diyabetik retinopati ciddiyetine göre diyabet regülasyonu için kullanılan ilaç tipi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Retinanın İçten Dışa Doğru Tabakalarının Şematik Görüntüsü

**Şekil 2:** Retinal Bölgelerin Şematik Görünümü



## KISALTMALAR DİZİNİ

DM: Diabetes Mellitus

DR: Diyabetik Retinopati

TEMD: Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği

HbA1C: Glikolize Hemoglobin

OKT: Optik Koherens Tomografi

RPE: Retina Pigment Epiteli

İFM: İnterfotoreseptör Matriks

GİB: Göz İçi Basıncı

RD: Retina Dekolmanı

LGN: Lateral Genikulat Nükleus

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

PEDF: Pigment Epitelyal Derive Faktör

GABA: Gama-Aminobütirik Asit

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

TGF- $\beta$ : Doku Büyüme Faktörü  $\beta$

CTGF: Bağ Doku Büyüme Faktörü

FFA: Fundus Flöresein Anjiografisi

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KAMÖ: Klinik Olarak Anlamlı Makula Ödemi

İRMA: İnterretinal Mikrovasküler Anomaliler

NVD: Neovaskularizasyon Disk

NVE: Neovaskularizasyon herhangi bir yerde

NVİ: Neovaskularizasyon İris

PRP: Panretinal Fotokoagülasyon

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

PODR: Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati

BOLT: Bevacizumab or Laser Therapy

PACORES: Pan-American Collaborative Retina Study

FDA: Food and Drug Administration

PIGF: Plasental Büyüme Faktörü

DRCRnet: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

DDS: Dexamethasone Drug Delivery System

FAZ: Foveal Avasküler Zon

READ-2: The Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes

SLD: Superluminescent Diod Laser

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

DRK: Diffüz Retina Kalınlaşması

KMÖ: Kistoid Makuler Ödem

SRD: Seröz Retina Dekolmanı

VMA: Vitreomakuler Yüzey Anomalisi

ERM: Epiretinal Membran

GK: Görme Keskinlikleri

EİDGK: En iyi Düzeltilmiş Görme Keskinlikleri



## RESİMLER DİZİNİ

**Resim 1:** Fovea merkezinden 500 µm mesafeye kadar olan alanda sert eksudalar veya retinal kalınlaşma

**Resim 2:** Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede en az bir disk çapında sert eksuda

**Resim 3:** Hafif ve orta proliferatif olmayan diyabetik retinopati

**Resim 4:** Ciddi proliferatif olmayan diyabetik retinopati

**Resim 5:** Proliferatif diyabetik retinopati

**Resim 6:** Kistoid makula ödemi ve seröz retina dekolmanı

**Resim 7:** Vitreomakuler yüzey anomalisi

**Resim 8:** Sağ göz için sağdan sola Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Alan 1.2.3 örneği

**Resim 9:** Sağ ve sol göz için Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Alan 4.5.6.7 örneği

## GRAFİK DİZİNİ

**Grafik 1:** Diyabetik retinopati evrelerine göre santral retinal kalınlık ölçümleri grafiği

**Grafik 2:** Diyabetik retinopati evrelerine göre santral retinal kalınlık ölçümleri

**Grafik 3:** Diyabetik retinopati evrelerine göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği seviyeleri



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormonunun eksikliği ya da insülin hormonunun etkisizliği sonucu oluşan, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). DM'nin ilk tarifine milattan 1500 yıl öncelerine ait Ebers papirüslerinde rastlanmakta olup burada bol su içme ve bol idrardan bahsedilmektedir (2). "Diabetes" adını ilk defa milattan 150 yıl önce Kapadokya'da Arateus kullanmıştır (3).

DM; etiyolojik olarak Tip 1, Tip 2 ve diğer spesifik tipler olmak üzere üç ana sınıfa ayrılmaktadır. Uzun dönem hiperglisemiye bağlı olarak gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlarda hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetmezlik görülmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü' nün DM'ye bağlı körlükleri önleme raporuna göre; DM ölüm, maluliyet ve ekonomik kayıpların en önde gelen sebebidir (5,6). Bu rapora göre 2000 yılında 171 milyon olan hasta sayısının 2030 yılında 366 milyona ulaşması beklenmektedir (7). 20 yaş ve üzerindeki yaklaşık 25,6 milyon Amerikan vatandaşında DM olduğu ve bu grubun üçte birinin henüz tanı almamış olduğu öngörülmektedir (8). Her beş DM' li hastanın üçünde ise hastalıkla ilişkili komplikasyonların görüldüğü bildirilmiştir (9).

Diyabetik retinopati (DR), dünya çapında yasal körlüklerin en sık sebebidir (10). Dünya genelinde 40 yaş ve üzerindeki DM hastalarında DR prevalansı %34,6, görmeyi tehdit edici düzeyde DR prevalansı ise %10,2 olarak belirtilmektedir (11,12).

DR gelişiminde en önemli risk faktörü hastalığın süresidir. Beş yıldan daha az süreli Tip 2 DM olup insülin kullananlarda retinopati varlığı %40 iken, insülin kullanmayanlarda %24 olarak saptanmıştır. Hastalık süresi 19 yıla kadar uzadığında ise DR insidansının insülin kullanan grupta %84, kullanmayan grupta ise %53'e yükseldiği görülmüştür (13). DR gelişiminde glisemik kontrol anahtar bir role sahip olup değiştirilebilir önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (14-16). Retinopati gelişiminden sonra; hastalık ilerlemesini tahmin etmede glisemik kontrolün hastalık süresinden daha anlamlı olduğu ortaya konulmuştur (17,18). Ayrıca, hipertansiyon ve serum lipid düzeylerinin kontrolünün de retinopati ilerlemesini yavaşlatabileceği bildirilmiştir (19-22).

DR için önerilen ilk muayene zamanı Tip 1 için tanıdan beş yıl sonra iken Tip 2 için tanı anında önerilmektedir (23-25). Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu' nun 2016 yılında yayınlamış olduğu Diabetes

Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda da ilk muayene zamanlaması Tip 1 ve Tip 2 DM için Klein ve ark. (23, 24) yayınladığı çalışmalarda belirtildiği gibi bildirilmiştir. Hastalar, ileri evrede DR' ye sahip olup halen iyi bir görme düzeyine sahip olabilecekleri hakkında bilgilendirilmeli ve takip muayenelerine gelmeleri konusunda cesaretlendirilmelidir. Diyabetik hasta sayısının çokluğu ve göz hekimine ulaşamama gibi problemler yüzünden sonuçları körlüğe kadar varabilen komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonları önleyebilmek için daha fazla hastaya daha kısa sürede ulaşmak gerekmektedir.

Bu çalışmada, DM'u olup daha önceden DR için tedavi almamış hastalardaki DR bulgularını saptamada fundus fotoğraf, optik koherens tomografi (OKT) ve klinik muayenenin sonuçlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların DR evresi ve HbA1C düzeylerine göre OKT bulguları karşılaştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 RETİNA HİSTOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Retina, koroid ve vitreus arasında bulunan gözün en iç kısmında yerleşmiş olan bir nöral tabakadır. Optik diskin kenarlarından ora serrataya kadar uzanmaktadır. Nöroektodermden gelişmektedir. Çevremizden gelen ışık enerjisinin nöral bir sinyale dönüşümü retinada gerçekleşmektedir. Oluşan sinyalin, beyindeki görme merkezlerine iletiminden sorumlu olan görsel yolağın ilk üç hücresi (fotoreseptör, bipolar, gangliyon) de retinada bulunmaktadır. Diğer retinal hücreler (horizontal, amakrin, interpleksiform) de nöral sinyal gözden ayrılmadan önce modifikasyon ve entegrasyon gibi işlevleri yerine getirirler.

Işık mikroskopisi ile incelendiğinde retinanın 10 tabakalı bir yapısı olduğu izlenir (Şekil 1). Bu tabakaları, bir tabaka pigmente epitelyum hücresi ve birbirlerinin arasında uzantı ve sinapları bulunan üç nöronal hücre tabakası oluşturur.

#### 2.1.1 Retinanın Histolojik Özellikleri

##### 2.1.1.1 Retina Pigment Epiteli (RPE)

En dışta yer alan ve pigmente hegzagonal tek sıra hücrelerden oluşan tabakadır. Makulada daha uzun ve daha pigmentli olan hücreler ora serrataya doğru daha kuboid ve daha az pigmentli halde görülürler. Bazal yüzeyde koroid ile apikal yüzeyde nöral retina ile komşudur. Apikal yüzeyden uzanan mikrovilluslar fotoreseptör dış segment uçlarını sarar. Tabaka boyunca desmozomlar ve geçit bölgeleri (gap junction) bulunur (26).

##### 2.1.1.2 Fotoreseptör Hücreler

Rodlar ve konlar ışık fotonları absorbe edebilme özelliğine sahip pigmentler içeren özel duyu hücreleridir. Fotoreseptörlerdeki pigmentler ışıkla uyarım sonucu aktive olurlar. Rodlar loş ışıkta daha çok aktifken; konlar daha aydınlık ortamda aktiftirler. Rod ve kon hücreleri 6 parçadan oluşmaktadır:

- I. *Dış Segment:* Görsel pigment molekülleri bu bölümde yer alır. Uç kısmı RPE'ye, bazal kısmı ise iç segmente doğrudur.
- II. *Silyum:* İç segment ile dış segmenti birbirine bağlar.
- III. *İç Segment:* Organelleri içerir.

- IV. *Dış Lif:* İç segmentten hücre gövdesine ilerler.
- V. *Hücre Gövdesi:* Çekirdeği içerir.
- VI. *İç Lif:* Bipolar ve horizontal hücreler ile sinaps yapar.

Nöral retinanın RPE' ye yakın durmasında göz içi basıncı (GİB), ozmotik basınç (27), RPE boyunca sıvı transportu (28) ve vitreus (29) gibi pasif kuvvetler etkilidir. Ayrıca, interfotoreseptör matris (İFM) adı verilen protein ve glikozaminoglikanlardan oluşan ve yüksek koherense sahip bal peteği benzeri bir yapı mevcuttur (30). Bu yapı fotoreseptör dış segmentlerini çevreler, fotoreseptör ve epitelium hücrelerine sıkıca bağlanmaktadır. İFM tabakası fotoreseptör dış segmentlerinin optimum ışık yakalaması için oryante olmasında da kısmi rol oynamaktadır. Yukarıda belirtilen faktörlere rağmen retina dekolmanı (RD) görülebilmektedir ve RD genellikle fotoreseptör ve RPE arasındaki ara yüzde oluşmaktadır (31).

### **2.1.1.3 Bipolar Hücreler**

Görsel yolda ikinci nöronu oluştururlar. Dendritleri; fotoreseptör ve horizontal hücrelerle, aksonları ise gangliyon ve amakrin hücreleriyle sinaps yapar. Fotoreseptörden aldığı bilgiyi horizontal, amakrin ve gangliyon hücrelerine aktarır. Amakrin hücrelerden belirgin bir geribildirim alır (32). Ayrıca interpleksiform nöronlarla da bağlantılıdır (33).

### **2.1.1.4 Gangliyon Hücreleri**

Görsel yoldaki üçüncü nöronu oluşturur. Kabaca üç tipte gangliyon hücresi tanımlanabilir (34). *W* hücreleri; orta beyine pupiller tepkileri ve refleksif göz hareketlerine ait bilgiler taşır. *Y* hücreleri lateral genikulat nükleusa (LGN) bilgi taşır. *X* hücreleri ise görsel ayırma ait tepkileri LGN' ye taşır. Her gangliyon hücresi tek aksona sahiptir ve hücre gövdesinden ayrıldıktan sonra retina iç yüzeyine paralel bir seyir izler. Aksonlar optik diskte bir araya gelerek gözü optik sinir olarak terk ederler. Bu aksonların yaklaşık %90'ı LGN' de sonlanırken, kalan %10 pupiller refleksler ve sirkadyen ritimle ilgili süreçlere bilgi sunmak üzere subtalamik bölgelere katılır (34,35).

### **2.1.1.5 Horizontal Hücreler**

Retinal yüzeye paralel bir şekilde bilgi transferi sağlayan hücrelerdir. Fotoreseptör, bipolar ve diğer horizontal hücrelerle sinaps yaparlar. Birbirlerine geniş bir gap junction ağı

ile bağılıdır. Fotoreseptörlere inhibitör geri bildirim, bipolar hücrelere ise inhibitör ileri bildirim yaparlar. Kon yanıtlarını etkileyebilen bu hücrelerin rodlar üzerinde etkisi olmadığı düşünülmektedir (36).

#### **2.1.1.6 Amakrin Hücreler**

İç pleksiform tabakaya ulaşır geniş dallanma gösteren tek uzantıya ve lobüle çekirdeğe sahiptir. Geniş bir hücre gövdesi vardır. Dallanma gösteren uzantılarının kapladığı alana göre; dar, küçük, orta ve geniş alan olmak üzere dört gruba ayrılırlar. Gangliyon hücrelerine ulaşan bilginin modüle edilmesinde geniş dağılım gösteren uzantılarıyla önemli rol oynar (37).

#### **2.1.1.7 İnterpleksiform Nöronlar**

Geniş bir hücre gövdesine sahip olan bu hücreler amakrin hücrelerin arasında bulunurlar. İç retinal tabakalardan dış retinal tabakalara geri bildirim sağlarlar (37). Bazı sonlanımları presinaptik iken bazıları postsinaptiktir. Bu nöronlar dış pleksiform tabakada rod ve kon bipolar hücrelerine presinaptik olarak bağlanırlar (38).

#### **2.1.1.8 Nöroglial Hücreler**

Nöral sinyal üretiminde aktif rol oynamazlar. Travma ve enfeksiyona cevap ve yapısal destekte görev alırlar. Retinadaki nöroglial hücreler; Müller hücresi, mikroglial hücreler ve astrositlerdir.

### **2.1.2 Retinal Tabakalar**

#### **2.1.2.1 Retina Pigment Epiteli**

Tek sıra pigment hücrelerden oluşan bir tabakadır. 4-6 milyon civarında RPE hücresi bulunur. Her bir RPE hücresi yaklaşık 30-40 milyon fotoreseptör hücresi ile etkileşim halindedir (39).

#### **2.1.2.2 Fotoreseptör Tabaka**

Rod ve konların dış ve iç segmentlerinden oluşur. Müller hücrelerinin apikal yüzündeki uzantılar bu tabakaya ulaşır.

### **2.1.2.3 Dış Limitan Membran**

Fotoreseptör hücreler ile Müller hücreleri arasındaki zonula adherens bileşkelerinden oluşan yalancı bir membrandır. Bazı büyük moleküllerin geçişini zonula adherens ile engelleyen metabolik bir bariyerdir (40).

### **2.1.2.4 Dış Nükleer Tabaka**

Rod ve kon hücrelerinin gövdelerinden oluşur. Foveada en kalınken temporalde en incedir.

### **2.1.2.5 Dış Pleksiform Tabaka**

Dış geniş ve iç dar banttandır. Dış bant; rod ve kon hücrelerinin iç liflerinden oluşur. İç dar bant ise; iç nükleer tabakadan hücrelerle fotoreseptör hücreler arasındaki sinapslardan oluşur. Bu tabaka içinde kesikli çizgi şeklinde süreklilik göstermeyen orta limitan membran bulunur. Bu membran retinal dolaşım ağının sınırını belirler (41).

### **2.1.2.6 İç Nükleer Tabaka**

Horizontal, bipolar, amakrin, Müller hücreleri, interpleksiform nöronlar ve yerini kaybetmiş olan gangliyon hücrelerinin gövdelerinden oluşur. Horizontal hücrelerin çekirdekleri dış pleksiform tabakaya komşudur ve uzantıları bu tabaka ile sinaps yapar. Amakrin hücrelerin çekirdekleri ise iç pleksiform tabakaya komşudur ve uzantıları bu tabakada biter. Bipolar hücrelerin dendritleri dış pleksiform tabakada iken; aksonları iç pleksiform tabakadadır. İnterpleksiform nöronlar, iç pleksiform tabakadan aldığı bilgileri dış pleksiform tabakaya iletir. Retinal dolaşımın derin kapiller ağı bu tabakada bulunur (38).

### **2.1.2.7 İç Pleksiform Tabaka**

Bipolar hücrelerin aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritleri arasındaki sinaptik bağlantılarından oluşmaktadır. Görsel yolaktaki ikinci ve üçüncü nöronlar arasındaki sinaps bu tabakada yer almaktadır. Hareket tespiti, kontrast değişimleri ve tanınması ve renklerin tanınması bu tabakada başlar (42).

### **2.1.2.8 Gangliyon Hücre Tabakası**

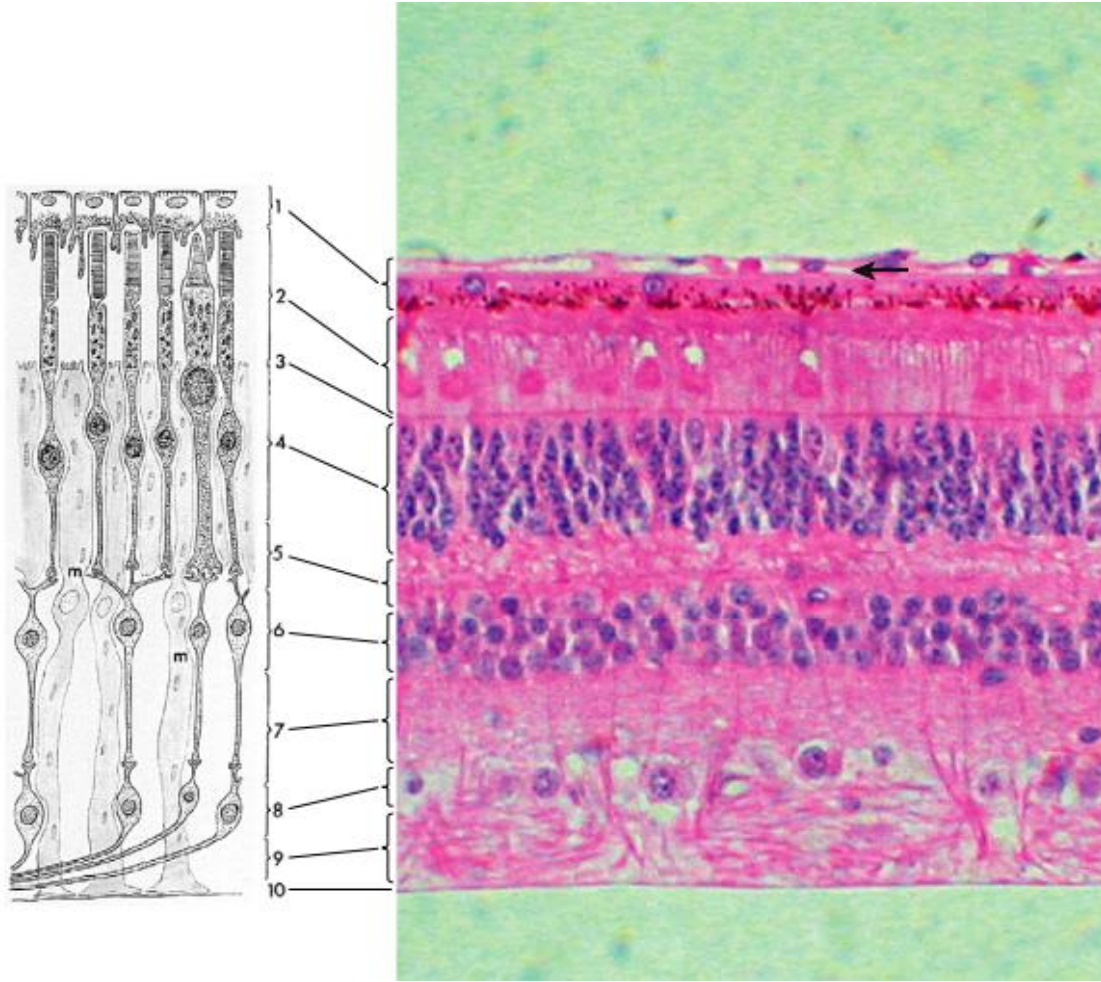
Makulada 8-10 hücre kalınlığına ulaşır ve diğer bölgelerde tek sıra hücre olarak görülürler. Birbirlerinden Müller hücrelerinin glial uzantıları ile ayrılırlar. Ora serrataya doğru gangliyon hücreleri görülmez ve sinir lifi tabakası incelik (43).

### **2.1.2.9 Sinir Lifi Tabakası**

Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur. Retinal yüzeye paralel seyrederek ve doğru bir açıyla optik diski oluşturup lamina cribrosa'dan geçerek gözü terk eder. Retinadaki sinir lifleri myelinsizdir. Makuler bölgeden optik diske uzanan liflere papilomakuler demet ismi verilir. Yüzeysel kapiller ağ dâhil retinal damarlar asıl olarak sinir lifi tabakasında bulunur. Müller hücrelerinin uzantıları damar ve sinir liflerini sarmak üzere bu tabakada bulunurlar. Sinir liflerinin konumlanmasından dolayı bu tabakadaki kanamalar alev şeklinde görülür. İç nükleer tabakadaki kanamalar ise yuvarlak şekilde görülür ve nokta-leke biçiminde kanama olarak isimlendirilir.

### **2.1.2.10 İç Limitan Membran**

Retinanın iç sınırını oluşturur. Müller hücrelerinin genişlemiş sonlanımlarından oluşur. Retinanın yüzeyini optik disk üzerinde dahi kaplar. Vitreus ile bu tabaka arasındaki bağlantılar net olarak ortaya konulamamıştır ve biyokimyasal düzeyde olduğu düşünülmektedir. Periferde ise vitreal lifler iç limitan membran ile birleşmiştir.



**Şekil 1:** Retinanın dıştan içe doğru tabakalarının şematik görüntüsü(1)Retina Pigment Epiteli 2)Fotreseptör Tabaka 3)Dış Limitan Membran 4)Dış Nükleer Tabaka 5)Dış Pleksiform Tabaka 6)İç Nükleer Tabaka7)İç Pleksiform Tabaka 8)Gangliyon Hücre Tabakası 9)Sinir Lifi Tabakası 10)İç Limitan Membran)

### 2.1.3 Retinanın Fonksiyonları

Işık retinal tabakaların büyük bir kısmından geçtikten sonra fotoreseptörleri uyarır ve tekrar geldiği yöne doğru nöral bir sinyal olarak iletilir.

#### 2.1.3.1 RPE Fiziyojisi

RPE nöral retina ve koryokapiller sistemin koruyucusu konumundadır. RPE hücrelerinin yapısına katılan zonula occludens bağlantı noktaları kan-retina bariyerinin bir parçasıdır. Bu bariyer besinlerin ve metabolitlerin geçişini selektif bir şekilde kontrol eder. Ayrıca retinada oluşan metabolik artıkların koryokapiller sisteme iletimini de sağlar. İyonların

transferi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz pompası,  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  ve  $\text{Na}^+/\text{2HCO}_3^-$  eştaşıyıcısı,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ve  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  değiştiricisi ile sağlanır. Proton-laktat eştaşıyıcısı anaerobik metabolizma ürünü olan laktatın önemli bir kısmını RPE tabakasından taşıır. Su geçişi ise aquaporinler üzerinden gerçekteşir. Bazal ve apikal yüzeide yerleşmiş olan glukoz taşıyıcıları aktif fotoreseptörlerin ihtiyacı olan glukozu taşımakla görevlidir (44).

RPE hücreleri fotoreseptör dış segmentlerinde ömrünü tamamlayan disklerin fagositozunu gerçekteşirir. Sindirilememiş olan materyal lipofuksin olarak birikir. Lipofuksin depozitlerinde bulunan A2E isimli bir maddenin dış segment kalıntılarının RPE tarafından parçalanmasını önleyerek RPE hücrelerinin ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (45). RPE ayrıca A vitamini metabolize eder ve depolar. A vitamini fotopigment moleküllerinin yapısına katılır. RPE, bazı hücresele süreçlerin devam ettirilmesini büyüme faktörleri üzerinden regüle eder. Koryokapiller sistemin düzenli çalışmasını sağlayan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salgılar. Aşırı VEGF üretimi neovaskularizasyona neden olabilir; bunu önlemek için RPE hücreleri anti-anjiogenik aktivitesi olan pigment epitelyal derive faktör (PEDF) üretir. RPE hücreleri içindeki pigment granülleri ışığı absorbe ederek fazla ışık saçılımını önler. RPE ile fotoreseptör arasındaki ilişki genellikle karşılıklıdır. Bu hücrelerden birisinde oluşan patoloji diğerini de etkileme eğilimindedir (44).

### **2.1.3.2 Skotopik ve Fotopik Görme**

Loş aydınlatma olan ortamlarda rodler öncelikli olarak işlev görmektedir (skotopik görme). Skotopik görmede ince detaylar net olarak fark edilemez ve renkli görme yoktur. Cisimler grinin tonları şeklinde algılanır. Fotopik görmede konlar ağırlıklı olarak işlev görür. Bu durumda retina daha geniş bir aralıktaki ışık dalga boylarına duyarlıdır. Fotopik görmedeki keskin görme ve renk ayrımı için parlak aydınlatma gereklidir (46).

### **2.1.3.3 Nöral Sinyaller**

Fotoreseptörlerde oluşturulan nöral sinyal; ilerlediği yolak boyunca modifiye edilir ve işlenir. Birçok retinal alanda bir gangliyon hücreesine fazla miktarda rod hücresele denk gelmektedir. Bunun sonucunda da ışık ve hareket tespitine yönelik çok yüksek bir hassasiyet mevcuttur. Konlarda ise daha düşük oranda fotoreseptör hücresele bir gangliyon hücreesine ulaşır, bazen bu oran bir kon hücresele bir gangliyon hücresele kadar düşer (26). Bu dağılım da detay görmenin maksimum olmasını sağlar. Gangliyon hücre aksonları, işlenmiş olan

bilgileri ilgili merkezlere taşıyan nehirler gibidir (47). Bu merkezlerden birisi lateral genikulat nükleustur. Buraya ulaşan aksonların bir kısmı; dalga boyu, şekil, ince detay ve kontrast çözünürlük gibi özelliklerin işlendiği parvosellüler tabakada, bir kısmı ise hareketi ve titreşen ışıkları tanımlayan magnosellüler tabakada sonlanır. Orta beyine ulaşan bilgiler siliyer ve iris kaslarının otonomik kontrolünde önemli bir yere sahiptir (48).

#### **2.1.3.4 Nöral Retina**

Retinada yaklaşık 80-110 milyon rod, 4-5 milyon kon hücresi olduğu bilinmektedir (49, 50). Makuler bölge dışında rod hücreleri konlardan daha yoğundur. Her iki fotoreseptör tipi de ora serrataya doğru kaybolur. Retinal nöronlar arasındaki bilgi iletimi gap junctionlardaki iyon kanalları ile ya da kimyasal sinapslardan nörotransmitter salınımı ile olmaktadır. Burada bulunan sinapslar kurdele benzeri bir şekle sahiptir ve normal sinapslara göre saniyede 10 kat daha fazla vezikülü sinaptik boşluğu salabilme kabiliyetindedir. Glutamat eksitatör bir nörotransmitter olarak görev alır. Glisin ve gama-aminobütirik asit (GABA) ise inhibitör nörotransmitterlerdir. Ayrıca dopamin, nitrik oksit ve retinoik asit gibi nöromodülatörler de bilgi iletimi üzerine etkilidir (51).

Fototransdüksiyon, ışık fotonunun fotoreseptör hücresinde elektriksel bir sinyale dönüşüm sürecidir. Fotoreseptör dış segmentindeki görsel pigmentler ışığı absorbe eder ve görme süreci başlar. Bir dizi biyokimyasal değişimden sonra hücre hiperpolarize olur ve retinada elektriksel bir akım oluşur. Oluşan sinyal bipolar ve horizontal hücrelere ve sonrasında amakrin ve gangliyon hücrelerine iletilir. Gangliyon hücresi uyarıldıktan sonra bilgi beyine iletilir.

Görsel pigment iki parçadan oluşur: kromofor ve opsin. Tüm fotoreseptörlerdeki kromofor 11-*cis*-retinaldir. Opsin ise absorbe edilen dalga boyunu belirler. Rodlardaki disk membranlarındaki fotopigment rodopsindir. Konlarda ise kırmızı, yeşil ve mavi duyarlı opsin molekülleri bulunmaktadır. Fotoreseptörler ışıkla uyarılmadıkları dönemde depolarize halde dururlar. Işık ile pikosaniyelik bir uyarım sonucu aktive olan görsel pigment siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonunu azaltır (42) ve hücre içi negativite artar ve hücre hiperpolarize olur. Hiperpolarizasyonun derecesi, aktive olan görsel pigment miktarı ile doğru orantılıdır. Hiperpolarizasyonun büyüklüğü salınan transmitter miktarını belirler. cGMP

seviyeleri tekrar yükselince iyon kanalları açılır ve hücre depolarize olarak glutamat salgılar (42).

Rodlarda fototransdüksiyon, 11-*cis*-retinaldeki çift bağı ışık fotonunun absorbe edildikten sonra kırılıp all-*trans*-retinale dönüşümüyle başlar. All-*trans*-retinalin fotopigmentten ayrılmasıyla cGMP azalır ve fotoreseptörün hiperpolarize olmasını sağlar (51). All-*trans*-retinal disk lümeninden sitoplazmaya iletilir ve burada all-*trans*-retinole dönüşür. Özel taşıyıcılarla RPE'ye taşınan all-*trans*-retinol, önce 11-*cis*-retinole daha sonra 11-*cis*-retinale dönüştürülür ve fotopigmentin içine katılmak üzere tekrar IFM' ye iletilir (52).

Retinal nöronlar ışık varlığında depolarize olup olmamasına göre *on* ve *off* hücreler olarak ayrılır. Bütün fotoreseptörler karanlıkta depolarize olduğu için *off* hücrelerdir. *On* ve *off* hücreler aydınlık ve karanlık ayırımını yapan iki bilgi işleme kanalı oluşturur. Reseptif alan, uyarıldığında yanıt oluşturan retinal nöronların bulunduğu bölgedir. Retinal reseptör alanlar merkez-çevre paterninde düzenlenmiştir. Alanın merkezi uyarıldığında bir yanıt oluşur. Işık çevreye düştüğünde antagonistik bir yanıt oluşturarak merkezdeki hücreleri baskılar. Merkez-çevre yanıtı; amakrin ve horizontal hücrelerin oluşturduğu lateral inhibisyon ile oluşur (53). Merkez-çevre düzenlemesi sadece direk olarak bir mesajın algılanmasını değil ayrıca kontrast duyarlılığı, kenarların tespiti ve büyük bir resmin detaylarının fark edilmesi gibi işlevleri de vardır(42).

Görsel sistem, ışık paternlerini tanımlamak için yüksek derecede özelleşmiştir ve bu kapasitesini çok yüksek ve çok düşük aydınlık seviyelerinde kullanır. Arka plan aydınlatması fotoreseptör tepkilerinin uyum süresini ve kolaylığını etkiler. Parlak güneş ışığından karanlık bir ortama retina 30 dakikayı bulabilen bir sürede adapte olabilir. Buna karanlık adaptasyonu denir. Aydınlık adaptasyonu ise yaklaşık 5-10 dakika sürer. Kon hücreleri, rodlara göre daha kısa sürede fonksiyonel hale gelir.

Sirkadyen ritmin düzenlenmesine katılan yaklaşık 3000 gangliyon hücresi olduğu düşünülmektedir. Melanopsin içeren bu hücreler retinaya yayılmıştır ve aksonları suprakiazmatik çekirdeğe katılır ve uyku/uyanıklık döngülerini düzenler (54, 55).

Yoğun hücreler arası iletişim olmasından dolayı retinal dokuya yoğun enerji temini gereklidir. Primer enerji kaynağı glukoz metabolizmasıdır. Ağırlıklı olarak anaerobik glikoliz yolu kullanılır (42). Fotoreseptör hücreler rodopsin rejenerasyonu için monofosfat yolağını

kullanır (51). Müller hücreleri glikojeni depolayarak hazır enerji kaynağı oluştururlar. Fotoreseptör hücrelere oksijen alımı diğer santral sinir sistemi nöronlarına kıyasla 3-4 kat fazladır. Yüksek miktardaki oksijeninin temini için yaklaşık 2000 ml/dk/100 gr doku değerinde bir kan akımı mevcuttur (55).

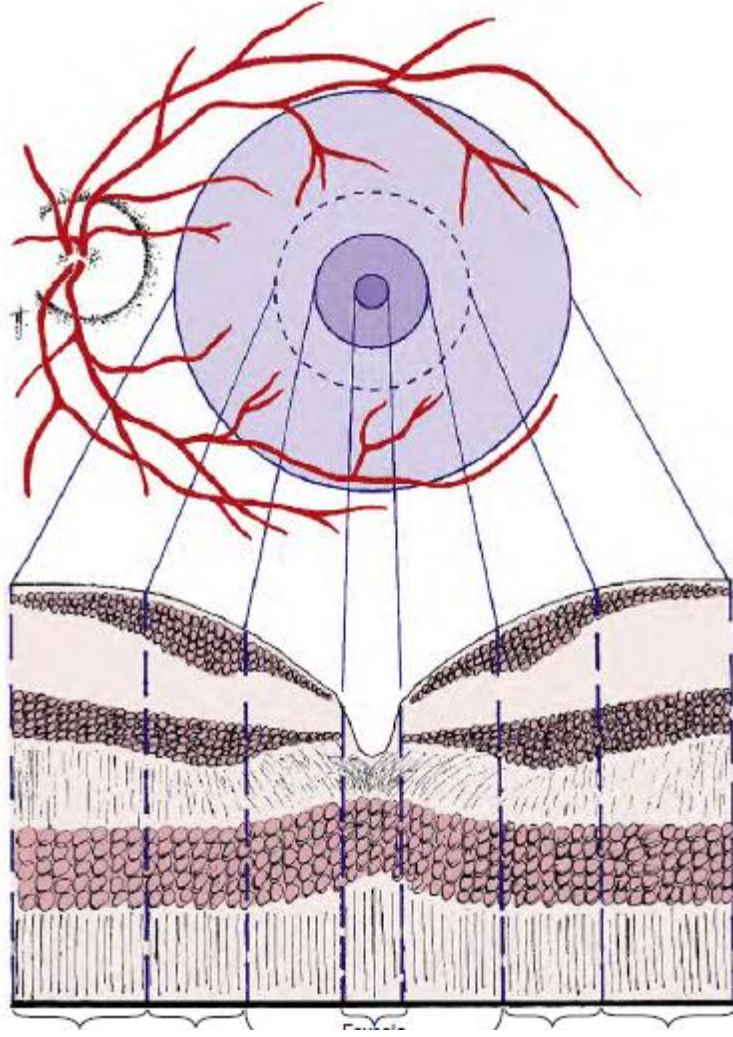
### **2.1.3.5 Retinal Bölgeler**

Retina genellikle vorteks venlerinin skleraya girdiği yer referans alınarak periferik ve santral retina olarak ikiye ayrılır. Periferik retina hareket ve kabaca şekilleri tanırken, santral retina keskin görmeden sorumludur. Santral retina kon hücrelerinden zengindir ve alan başına düşen gangliyon hücreleri en yüksektir.

#### **2.1.3.5.1 Santral Retina**

Makula lutea, santral retinada koyulaşmış bir bölge olarak görülür. İçerdiği lutein ve zeaksantin gibi ksantofil pigmentlerinden dolayı sarımsı bir rengi vardır (56). Bu pigmentler en fazla fotoreseptör iç liflerinde bulunur (57). Bu pigmentler yenidoğanlarda çok az miktarda bulunurken, yaşamın ilerleyen yıllarında beslenme ile retinada birikir. Bu pigmentler düşük dalga boylu ışıkları engelleyerek kromatik aberasyonu azaltır ayrıca morötesi ışınlarla bağlı hasarı önleyerek anti-oksidan etkinliğe de sahiptir (56).

Makulanın çapı yaklaşık 5,5 mm' dir. Optik diskten 3,5 mm lateralde ve 1 mm altta yer alır. Bu bölgedeki RPE hücreleri daha uzun ve daha pigmentlidir. Fakat pigment yoğunluğu kişiden kişiye değişmektedir. Bu bölgedeki koroidal kapiller yatak daha kalındır. Makuler alan; foveola, fovea, parafoveal alan ve perifoveal alandan oluşur (Şekil 2). Bu alanlar histolojik bulgulara dayanarak belirlenmiştir, muayenede kolaylıkla ayırt edilemeyebilir (58).



**Şekil 2:** Retinal bölgelerin şematik görünümü

Makuler bölgenin santralindeki sığ depresyonun bulunduğu alan foveadır. Bu depresyonun nedeni bu bölgedeki nöronların ortadan kalkıp sadece fotoreseptörlerin kalmış olmasıdır. Foveanın horizontal çapı 1,5 mm' dir. Depresyonun eğimli bölümüne clivus adı verilir. Depresyonun tabanı ise foveola olarak adlandırılır. Retinadaki en yüksek konsantrasyonu foveadır. Foveanın ortasında yaklaşık 0,4-0,5 mm çapında kapiller olmayan bir bölge mevcuttur. Bu bölgede kan damarlarının olmaması ışığın fotoreseptörlere herhangi bir engelle karşılaşmadan ulaşması anlamına gelmektedir. Fovea merkezinde sadece kon hücreleri yer almaktadır. Bu bölgede, dış segmentlerin uzamasından dolayı dış limitan membran vitreusa doğru yer değiştirmiştir. Görme alanında  $1^{\circ}$  dereceye denk gelen rod hücrelerinden yoksun bu alan yaklaşık 0,57 mm çapındadır. İç nükleer ve gangliyon hücre

tabakaları laterale yer değiştirmiştir. Fotoreseptör hücre aksonları merkezden deviyeye olduktan sonra uzarlar ve bu liflere Henle lifleri adı verilir. Bu bölgedeki dış pleksiform tabakaya da Henle lifleri tabakası denilir (59).

Foveola, en yoğun kon hücrelerine sahip olan bölgedir. Foveolada bulunan retinal tabakalar: RPE, fotoreseptör tabaka, dış limitan membran, dış nükleer tabaka, Henle lifleri tabakası ve iç limitan membrandır.

Foveayı çevreleyen alan; iç parafoveal ve dış perifoveal olan olarak ikiye ayrılır. Parafoveal alan bipolar ve gangliyon hücrelerinden çok zengindir. Perifoveal alan gangliyon hücreleri 4 sıra iken başlar ve tek sıra oluncaya kadar devam eder.

#### **2.1.3.5.2 Periferel Retina**

Perifere doğru rod hücreleri kaybolurken yerlerini kusurlu kon hücrelerine bırakırlar. Nükleer tabakalar pleksiform tabakalarla birleşir ve nöral retina tek sıra düzensiz kolumnar hücreler dönüşür. Bu dönüşümle birlikte siliyer cismin pigmentsiz epiteli ile devamlılık gösterir. Ora serrata retinanın periferdeki sonlanımıdır. Ekvatorun 5 mm önündedir.

#### **2.1.3.5.3 Optik Disk**

Optik disk, gangliyon hücrelerinin aksonlarının birleşerek gözden ayrıldığı yapıdır. Horizontal çapı 1,7 mm iken vertikal çapı 1,9 mm'dir. Sinir lifi tabakası ve iç limitan membran hariç diğer retinal tabakalar optik diskte görülmez. Etraf retinaya göre daha soluk olmasının nedeni RPE' nin olmamasıdır. Optik diskte fotoreseptör olmadığı için fizyolojik kör noktayı oluşturur. Diskin yüzeyinde bulunan çöküntünün boyutu ve derinliği embriyolojik gelişime bağlı olarak büyük varyasyon gösterir. Optik disk ayrıca santral retinal arter için giriş, santral retinal ven için gözden çıkış bölgesidir (60).

#### **2.1.3.6 Retinal Kan Dolaşımı**

Dış retinal tabakalar koroidal kapiller ağdan beslenirken; santral retinal arter iç retinal tabakaları besler. Santral retinal arter optik diskten göze giriş yaptıktan sonra alt ve üst dallara; bu dallar da kendi içinde daha sonra temporal ve nazal dallara ayrılır ve her dal kendi seyirinde bifurkasyonlar oluşturarak devam eder. Bu damarlar saydam iç limitan membranın hemen altında sinir lifi tabakasında yerleşmiştir.

İki kapiller ağ mevcuttur. Derin kapiller ağ, iç nükleer tabakada, yüzeysel kapiller ağ ise sinir lifi tabakası veya gangliyon hücre tabakasıdır. Dış pleksiform tabakanın dışındaki retina bölümü avaskülerdir. Dış nükleer tabaka hem retinal hem de koroidal damarlardan beslenir. Orta limitan membran koroidal ve retinal dolaşımın sınırı olarak kabul edilir. Retinal damarların etrafında ve foveada kapillerin olmadığı bir alan vardır (41). Retinal damarlar anastomoz yapmazlar. Retinal kapiller damarlar tek sıra penceresiz endotel etrafında bazal membran ve yer yer görülen perisitlerden oluşur (41,58,61). Perisitler kasılabilme özelliği ile kan akımını regüle edebilirler. Siliyoretinal arter, optik diskin kenarından retinaya giriş yapan ve koroidal dolaşımdan gelen bir arterdir. Bu arter, eğer santral retinal arter tıkanırsa makulanın kanlanması sağlayabilir (62).

### **2.1.3.7 Kan-Retina Bariyeri**

Dış ortamdan gelen ışığın fotoreseptör dış segmentlere ulaşırken mümkün olduğunca az engeli aşarak gelmesi önemlidir. Kan-retina bariyeri, ışığın retinaya ulaşırken plazma ile engellenmesini önler. Koryokapiller yatak pencereci endotelden oluşur ve büyük moleküllerin koroidal dokuya çıkarak Bruch membranından geçmesine olanak tanır. RPE hücrelerindeki zonula occludens bağlantı noktaları büyük moleküllerin retinal dokuya geçişini engeller. Retinal kapiller ağdaki penceresiz endotel büyük moleküllerin retinal dokuya geçişini durdurur.

## **2.2 DİYABETİK RETİNOPATİ**

DR, kronik hiperglisemiye bağlı oluşan retinal dolaşımdaki ilerleyici fonksiyon bozukluğu sonucunda nöral retinada gelişen yapısal hasarlardır. DR, tedavi edilme ihtimali yüksek olan evrelerde genellikle asemptomatik olduğu için erken tanı büyük önem taşımaktadır. Birçok ülkede DM insidansının artıyor olması; tanıda geç kalındığında körlüğe varabilen komplikasyonlarından ötürü, hem hastaların durum hakkında bilgilendirilmelerini hem de hastalara daha hızlı ve zamanında ulaşmayı çok önemli kılmaktadır.

### **2.2.1 Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi**

DR dünya çapında yasal körlüklerin en sık sebebidir (10). Dünya genelinde 40 yaş ve üzerindeki DM hastalarında DR prevalansı %34,6; görmeyi tehdit edici düzeyde DR prevalansı ise %10,2 olarak belirtilmektedir (11,12). Yirmi yıl içinde; tip 1 DM hastalarının

neredeşse tümünde, tip 2 DM hastalarının ise yaklaşık %60' da DR bulguları görölmektedir (13, 23). Yapılan bir çalışmada, tip 2 DM tanısından 11-13 yıl sonra retinopati prevalansı %23 iken; 16 veya daha fazla yıl sonra %60 olarak saptanmıştır (63).

### **2.2.2Diyabetik Retinopati Patogenezi**

DM, böbrek glomerülleri ve vasa vasorumlarda oluşturduğu mikrovasküler anomalilerin benzerini retinal dolaşımında da meydana getirir. Retinal kapiller veya prekapiller endotel hücrelerinde glukoz transportu insülden bağımsızdır. Hiperglisemi, retinal kapiller ve prekapiller endotel hücrelerini doğrudan etkiler. Erken dönemlerde damar geçirgenliğinde artış ve kan akımında değişiklikler görülür. Bu durumun sebebi olarak; nitrik oksit gibi vazodilatatörlerin aktivitesinde düşüş ve anjiotensin II ve endotelin gibi vazokonstriktörlerin aktivitelerindeki artış gösterilebilir. Ekstrasellüler matriks anomalileri vasküler geçirgenlikte geri dönüşsüz artışlara yol açar. Doku büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi büyüme faktörlerinin salınımı sonucu ilerleyici kapiller oklüzyon oluşur. Hiperglisemi, endotelial ve nöronal büyüme faktörlerinin salınımını inhibe ederek; ödem, iskemi ve neovaskularizasyona neden olur (64). Hiperglisemi ile indüklenen mikrovasküler hasar için 4 hipotez ortaya konulmuştur.

- I. Artmış poliol yolağı aktivitesi
- II. İleri glikasyon son ürünleri
- III. Protein kinaz C aktivasyonu
- IV. Artmış heksozamin yolağı aktivitesi

Hiperglisemi, elektron transport zincirindeki elektron donörlerini artırarak reaktif oksijen türevleri seviyelerini artırır ve oksidatif stres oluşturarak diyabete bağlı endotelial hasar oluşumuna neden olan olaylar zincirini başlatır. Retinal kapiller ağda spesifik olarak perisitlerin kaybı ve bazal membran kalınlaşması gözlenir. Bu değişiklikler kapiller oklüzyon ve retinal perfüzyonun azalmasına zemin hazırlar. Bunun yanında endotelial geçirgenlik artışına bağlı olarak serum sızıntısı ve ödem oluşur (65).

Retina ve RPE' den salınan VEGF gibi vazoproliferatif ajanlar neovaskularizasyona neden olur. Hayvan çalışmalarında VEGF ekspresyonunun retinopati ciddiyeti ile korele olduğu belirlenmiştir (66). Aynı şekilde aköz ve vitreus VEGF konsantrasyonları da DR ciddiyeti ile ilişkilidir (67). VEGF yanı sıra; TGF- $\beta$  ve bağ doku büyüme faktörü (CTGF) gibi vazoaktif sitokinler de salınır. Makrofaj ve kompleman aktivasyonu sonucu nötrofil sayısında

artış ve endotelyal hasar oluşur. Endotelyal hasar sonucu geçirgenlik artışı olur; lipid ve protein ekstrasvazasyonu meydana gelir. Kompleman aktivasyonunun bir başka sonucu olarak da koryokapiller ağda ve Bruch membranında kalınlaşma görülür. Anlaşıldığı üzere inflamasyon DR ve DMÖ' de rol oynamaktadır. Bu yüzden uzun süreli makuler ödemde steroidlere daha iyi yanıt alınabildiği bildirilmiştir (68).

DR patogenezi günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır. Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen hasarda farklı metabolik yolların etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu metabolik yolların substratlar ve ko-faktörler ile birbiri ile bağlantılı olduğu düşünülürse hasara neden olan karmaşık bir olaylar zinciri olduğu anlaşılabilir.

### **2.2.3 Diyabetik Retinopati Bulguları**

Hafif venöz değişiklikler ve retinal mikroanevrizmalar genellikle DR' nin ilk tespit edilen bulgularıdır. Mikroanevrizmalar, retinal kapillerde görülen sakküler genişlemelerdir. Fundus muayenesinde küçük yuvarlak benekler olarak görülürler. Endotel hücrelerindeki proliferasyona veya perisit hücrelerinin apoptozisine bağlıdır. Fundus flöresin anjiyografisinde (FFA) hiperflöresan lezyonlar olarak görülürler.

Mikrohemorajiler çeşitli retinal hastalıklarda görülebilmektedir. Hemorajilerin klinik görünümü hangi retinal seviyede gerçekleştiğini yansıtır. DR' nin ilk evrelerinde sinir lifi tabakasındaki kanamalar alev şeklinde görülür. Bu kanamalar vasküler bir sızıntıyı işaret eder. İlerleyen evrelerde, koyu kırmızı benek tarzında hemorajiler görülebilir. Bu tipte hemorajiler retinanın orta tabakalarındaki bir kanamayı yansıtır ve arteriyoler oklüzyona bağlı gelişir.

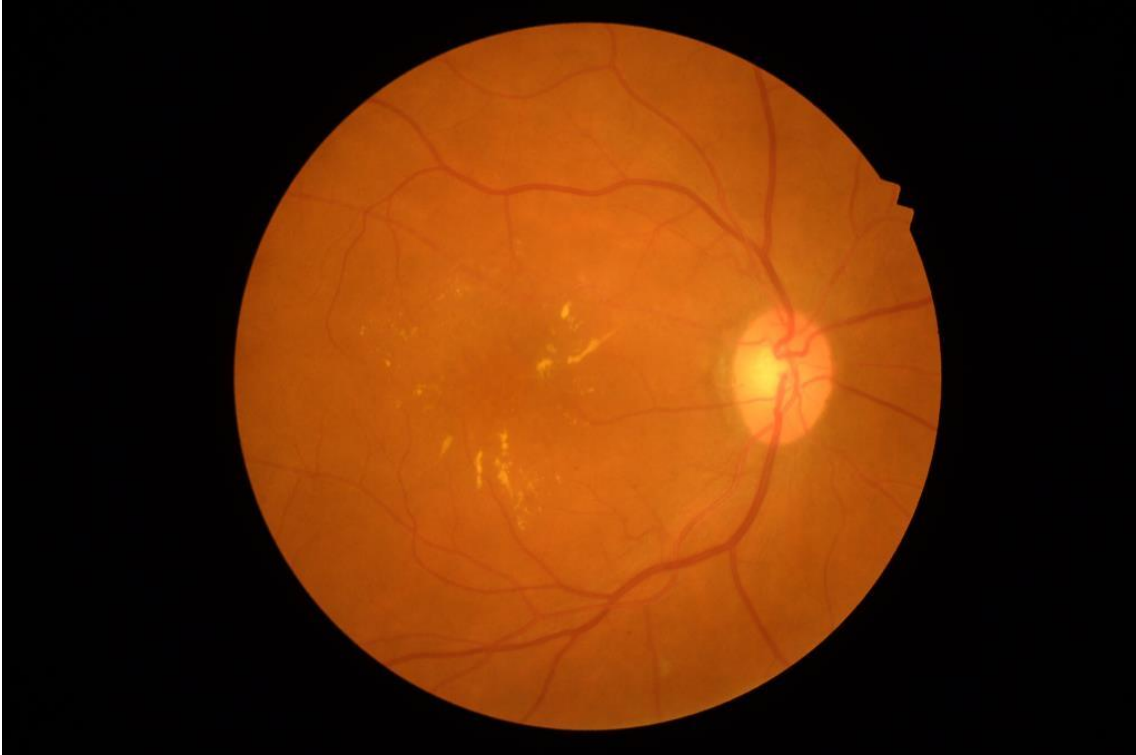
Endotel hasarına bağlı permeabilite artışı; retinal ödem ve sert eksudaların oluşumuna yol açar. Sert eksudalar; keskin sınırlı olup parlak sarı renkte izlenir. FFA' da hipoflöresan görünümündedir. Retinal ödemin çözülmesinden sonra doku içinde kalan lipoproteinler kristalize olarak makrofajlara alınır. Biriken kristaller sert eksudaları oluşturur. Uzun süreli eksudaların zemininde fibrozis gelişebilir ve bu durum kötü prognoza işaret eder.

Makuler ödem 3 farklı tipte görülebilir:

- I. *Kistoid makula ödemi*: Hem hücre içinde hem de hücreler arasında sıvı toplanmasıdır. FFA' da çiçek şeklinde hiperflöresans görülür.

- II. *Diffüz makuler ödem*: Sert eksudaların eşlik etmediği yaygın retinal ödemdir. Hem iç hem de dış kan-retina bariyerinde hasar mevcuttur.
- III. *Fokal makula ödemi*: Sadece iç kan-retina bariyeri bozulmuştur. Makuler kalınlık artışı ve sert eksudalar görülür.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışmasında tedaviye yön vermek amaçlı olarak makuler ödem klinik olarak anlamlı ve anlamsız olarak sınıflandırmıştır. Fovea merkezinden 500  $\mu\text{m}$  mesafeye kadar olan alanda sert eksudalar veya retinal kalınlaşma (Resim 1) ya da fovea merkezinden bir disk çapı mesafede en az bir disk çapında sert eksuda veya retinal kalınlaşmaya yol açan ödem varlığı (Resim 2) klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ) olarak adlandırılır (69). Makula ödemi, DR'ye bağlı en önemli görme kaybı nedenidir.



**Resim 1:** Fovea merkezinden 500  $\mu\text{m}$  mesafede sert eksudalar veya retinal kalınlaşma



**Resim 2:** Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede en az bir disk çapında sert eksuda

İskemiye bağlı olarak görülen bulgular yumuşak eksudalar, intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) ve venöz boncuklanmalardır. Yumuşak eksudalar, gri renkte kenarları kabarık, atılmış pamuk görünümlü plaklardır. Kapiller veya arteriyollerin tıkanmasına bağlı görülür. İRMA, perfüze olmayan alanlar ile proliferen endotel hücreleri arasındaki şantlardır. Retinal neovaskularizasyonlar genellikle önceden İRMA görülen bölgelerden gelişmektedir. İRMA, dekompanse kapiller ve rüptüre mikroanevrizmalar intraretinal hemorajilere neden olurlar. Daha derin retinal tabakalardaki kanamalar noktasal şekilde görülür. Venöz dilatasyon, boncuklanma ve loop oluşumu retinal venlerin iskelet yapılarından bozulmayı işaret eder. Panretinal fotokoagülasyon ile bu değişimler kontrol altına alınabilir (70).

Proliferatif retinopati, retinal neovaskularizasyon gelişimi ile karakterizedir. Genellikle optik diskte veya yakınında (NVD), retinada herhangi bir yerde (NVE) veya iriste (NVI) neovaskularizasyon görülebilir. NVD düzensiz bir dantel görünümünde yüzeyden kabarık bir lezyondur. NVE perfüze olan ve olmayan alan arasında gelişir. NVE retina ön yüzeyinden arka vitreusa doğru ilerler; traksiyona bağlı ya da spontan olarak hemoraji gelişebilir. Hemoraji sonrasında fibrotik proliferasyon hız kazanır. NVI iridokorneal açıdan

başlayarak iris stromasına doğru ilerler. Açıdan filtrasyonu engelleyerek neovasküler glokoma yol açabilir (70).

Arka hyaloidin retinadan ayrılmadığı durumda, neovasküler proliferasyon retinanın hemen önünde gerçekleşir ve genellikle asemptomatik olarak kalır. Arka hyaloid ayrıldıktan sonra, hemorajiler sınırlı kalma eğilimini kaybederler ve görme keskinliği etkileyebilecek düzeyde yayılabilirler. Arka hyaloid ayrılması neovasküler bir yumakla veya retinal damarlara sıkı bir tutunma ile karşılaşana kadar devam eder. Yeni oluşan damarlar üzerinde vitreus traksiyonuna bağlı vitreus hemorajisi gelişebilir. Vitreus kontraksiyonunun devam etmesi halinde veya fibrovasküler proliferasyona bağlı olarak özellikle venlerden de vitreus hemorajisi gelişebilir (70).

Neovaskularizasyon gelişiminin erken dönemlerinde yeni oluşan damarlar tek başına görülürken; ilerleyen dönemlerde damarların çevresinde beyaz fibröz doku gelişir. Damar gelişimi devam ettikçe bu dokuda büyür ve kontrakte olabilir. Normal retinal dokunun distorsiyonu ve parçalanması vitreus dekolmanı ile birlikte oluşabilir. Arka vitreus yüzünün kontraksiyonu ve fibrovasküler proliferasyon traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir. Regmatojen retina dekolmanının aksine; traksiyonel retina dekolmanı konkav ve lokalizedir. Genellikle ora serrataya ilerlemez. Traksiyonel retina dekolmanı retinal yırtıklara da neden olabilir. Yırtık oluşumu sonrasında, kombine traksiyonel-regmatojen retina dekolmanı gelişebilir (70).

### **2.2.3.1 Diyabetik Retinopati Tanısı**

DM' li hastalarda, DR tanısı koymak için kapsamlı bir göz muayenesi gereklidir. Hastanın öyküsünde; DM süresi, HbA1C seviyesi, kullanılan ilaçlar sorgulanmalı; medikal öykü (obezite, böbrek hastalıkları, sistemik hipertansiyon, serum lipid seviyeleri, gebelik, nöropati) ve oküler öykü (travma, diğer göz hastalıkları, oküler enjeksiyonlar, geçirilmiş cerrahi, retinal lazer tedavisi, refraktif cerrahi) detaylı alınmalıdır (71).

Fizik muayene; görme keskinliği, yarı-k-lamba biyomikroskopisi, göz içi basıncı (GİB), pupil dilatasyonu öncesi gonyoskopi, optik sinir fonksiyon bozukluğunu araştırmak için pupiller inceleme, arka kutup, periferik retina ve vitreusun stereoskopik incelemesi, maküler ödem varlığı, ciddi PODR bulguları (geniş retinal hemorajiler/mikroanevrizmalar,

venöz boncuklanma ve IRMA), NVE, NVD, vitreus hemorajisi ve preretinal hemoraji varlığı araştırılmalıdır (71).

Ayrıca bazı yardımcı testler de tanıya yardımcı olarak hastaların tedavisinde yönlendirici olmaktadır. Renkli fundus fotoğrafları, DR taramasında tekrarlanabilir bir yöntemdir. DR ciddiyetinin belgelenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve gelecekteki muayenelerde tedavi gerekliliğini değerlendirmek için karşılaştırma amacıyla kullanılabilir (71).

OKT, vitreoretinal ara yüz, nöroduyusal retina ve subretinal alanın yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlar. OKT, retinal kalınlık ölçümü, makuler ödem takibi, vitreomakuler çekintilerin ve DMÖ' de görülen diğer makuler hastalık formlarının tespiti için kullanılır (72-77). Anti-VEGF tedavileri değerlendiren geniş klinik deneylerde, makuler ödem değerlendirmesi ve takibinde OKT; stereoskopik fundus fotoğrafları ve klinik muayeneden daha fazla tercih edilmektedir (78-80). Fakat OKT ile ölçülen retinal kalınlık ölçümleri görme keskinlikleri ile korele olmayabilir (81,82). OKT' nin DR için kullanım sıklıkları aşağıdaki Tablo I' de özetlenmiştir.

<b>DURUM</b>	<b>SIKLIKLA</b>	<b>BAZEN</b>	<b>ASLA</b>
Açıklanamayan görme kaybını değerlendirmede	●		
Vitreomakuler traksiyon alanlarını belirlemede	●		
DMÖ açısından zor veya şüpheli muayenesi olan hastaları değerlendirmede	●		
Makuler kalınlaşmanın diğer sebeplerini araştırmada		●	
Minimal diyabetik retinopatisi olan veya olmayan hastayı taramada			●

**Tablo I:** Diyabetik retinopatide optik koherens tomografi kullanımı

FFA, DR için kullanılan diğer bir tanı yöntemidir. Fakat DM' li hastaların göz muayenelerinde FFA rutinde kullanılan bir yöntem değildir. FFA, diyabetik makuler

kalınlaşmayı diğer makuler hastalıklarda ayırt etmede veya açıklanamayan görme kaybı varlığında faydalı bilgiler sağlar. FFA ile makuler kapiller perfüzyon bozuklukları ortaya konmaktadır (83). FFA çekimi yapılan birimlerde acil durum yaklaşım protokolü olmalıdır (84). FFA'nın DR için kullanım sıklıkları Tablo II' de özetlenmiştir.

DURUM	SIKLIKLA	BAZEN	ASLA
KAMÖ'nün lazer tedavisini yönlendirmek	●		
Açıklanamayan görme kaybını değerlendirmek	●		
Şüphelenilen fakat klinik olarak muğlak olan retinal neovaskularizasyonu belirlemek	●		
Vitreomakuler traksiyon alanlarını belirlemek		●	
Makuler kalınlaşmaya neden olabilecek diğer durumları dışlamak		●	
Geniş kapiller non-perfüzyon alanlarını belirlemek		●	
DMÖ açısından zor veya şüpheli muayenesi olan hastaları değerlendirmede		●	
Minimal diyabetik retinopatisi olan veya olmayan hastayı taramada			●

**Tablo II:** Diyabetik retinopatide fundus flöresein anjiyografi kullanımı

Ultrasonografi, vitreus hemorajisi ve retina değerlendirmesini engelleyecek derecede ortam bulanıklığı olan hastalarda değerli bir tanı yöntemidir. Vitreoretinal traksiyonların boyutunu ve ciddiyetini değerlendirmede yardımcıdır (71).

## 2.2.4 Diyabetik Retinopati Sınıflaması

ETDRS çalışmasına göre DR'nin sınıflandırılması şu şekildedir (74);

- I. *Hafif ve Orta Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) (zemin DR)*;Dört kadrandan daha az alanda görülen mikroanevrizmalar, nokta veya çizgi şeklindeki retina içi kanamalar ve sert eksudalar mevcuttur (Resim 3). Bir yılda hafif NPDR'de Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) gelişme riski %5, orta NPDR'de ise %12-27'dir (86).



**Resim 3:** Hafif ve orta nonproliferatif diyabetik retinopati

- II. *Ciddi NPDR (pre-PDR)*; Dört kadranda görülen yaygın kanama ve mikroanevrizmalar, iki veya daha fazla kadranda görülen venöz boncuklanmalar, bir veya daha fazla kadranda görülen İRMA'lar mevcuttur (Resim 4). Bir yılda PDR gelişme riski %75'tir (86).



**Resim 4:** Ciddi nonproliferatif diyabetik retinopati

- III. *PDR*; Diskte neovaskularizasyon, retina neovaskularizasyonu, preretinal veya vitreus içi kanamalar, fibrovasküler proliferasyon, iris ve iridokorneal açıda neovaskularizasyon görülmektedir. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp doğrudan vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler yada retinal dolaşımın herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel arka vitreus dekolmanı boyunca gelişebilirler (Resim 5). Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku *PDR*'nin predominant komponenti haline gelmektedir (86).



**Resim 5: PDR**

- a. *Yüksek riskli DR*; Optik disk alanının 1/4-1/3 büyüklüğünde NVD, optik disk alanının 1/4' den daha küçük NVD ile birlikte yeni vitreus veya preretinal hemoraji veya optik disk alanının 1/2' ne eşit veya daha büyük alanda NVE ile birlikte yeni vitreus veya preretinal hemoraji olarak tanımlanır. Yüksek riskli proliferatif DR olan hastalara acilen panretinal fotokoagülasyon (PRP) yapılmalıdır. Bu özelliklere uyan ve tedavi edilmeyen hastalarda 5 yıl içerisinde ciddi görme kaybı gelişim riski yüksektir (86).

Oftalmologlar arasında iletişimi kolaylaştırmak için; klinik bulgulara dayanarak diyabetik retinopati hastalık ciddiyet ölçeği oluşturulmuştur. Bu ölçek ETDRS ile belirlenmiş olan diyabetik retinopati sınıflamasına ve klinik deneyler ile epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır (87). DR hastalık ciddiyet ölçeği Tablo III' te, uluslararası klinik diyabetik maküler ödem hastalık ciddiyet ölçeği Tablo IV' te özetlenmiştir.

Hastalık Ciddiyet Seviyesi	Dilate Oftalmoskopide Görülebilir Bulgular
<i>Görünür retinopati -</i>	Anomali -
<i>Hafif Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati (PODR)</i>	Sadece mikroanevrizmalar
<i>İlımlı(orta) PODR</i>	Sadece mikroanevrizmalardan fazla fakat ciddi PODR az
<i>Ciddi PODR</i>	
Amerika Birleşik Devletleri tanımı	Aşağıdakilerden herhangi biri (4-2-1 kuralı)veya proliferatif retinopati bulgusu olmaması <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciddi intraretinal hemorajiler ve her dört kadranda mikroanevrizmalar</li> <li>• İki veya daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma(beading)</li> <li>• Bir veya daha fazla kadranda ılımlı IRMA</li> </ul>
Uluslararası tanım	Aşağıdakilerden herhangi biri ve proliferatif retinopati bulgusu olmaması <ul style="list-style-type: none"> <li>• Her 4 kadranda da 20'den fazla intraretinal hemoraji</li> <li>• İki veya daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma(beading)</li> <li>• Bir veya daha fazla kadranda belirgin IRMA</li> </ul>
<i>PDR</i>	Aşağıdakilerden biri veya hepsi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neovaskularizasyon</li> <li>• Vitreus/preretinal hemoraji</li> </ul>

**Tablo III:** Diyabetik retinopati hastalık ciddiyet ölçęi ve uluslararası klinik diyabetik retinopati hastalık ciddiyet ölçęi

Önerilen Hastalık Ciddiyet Seviyesi	Dilate Oftalmoskopide Görülebilir Bulgular
Görülebilir diyabetik makuler ödem yok	Arka kutupta görülebilir retinal kalınlaşma veya sert eksuda yok
Görülebilir diyabetik makuler ödem var	Arka kutupta bazı görülebilir retinal kalınlaşma veya sert eksuda
<i>Eğer diyabetik makuler ödem mevcutsa, aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:</i>	
Diyabetik makuler ödem var	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hafif diyabetik makuler ödem:</b> Arka kutupta fakat makula merkezinden uzakta biraz retinal kalınlaşma veya sert eksudalar</li> <li>• <b>Orta diyabetik makula ödemi:</b> Arka kutupta makulanın merkezine doğru ilerleyen fakat merkezi tutmayan retinal kalınlaşma veya sert eksudalar</li> <li>• <b>Ciddi diyabetik makula ödemi:</b> makulanın merkezini de tutan retinal kalınlaşma ve sert eksudalar</li> </ul>

**Tablo IV:** Uluslararası klinik diyabetik makuler ödem hastalık ciddiyet ölçeği

### 2.2.5 Diyabetik Retinopati Gelişimi için Risk Faktörleri

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması' nda sıkı kan glukozu kontrolünün 1 yıllık retinopati progresyonunu %21 azalttığı bildirilmiştir (88). Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Denemesi' nden elde edilen verilerde, HbA1c seviyesindeki her %1' lik düşüşün DR insidansını %28 azalttığı görülmektedir (89). DM olan hastalarda DR farkındalığını araştırmak için yapılan çalışmada; DR bulgusu olan hastaların %83' ünün bu durumun farkında olmadığı tespit edilmiştir (90). Eşlik eden proteinüri, artmış kan üre azotu ve mikroalbuminürinin retinopati için prediktif değeri vardır. Hipertansiyon da DRP için bağımsız bir risk faktörüdür. DM için kullanılan bazı ilaçlarla DR ve diyabetik makuler ödemde (DMÖ) kötüleşme bildirilmiştir. Glitazonlar ile tedavi olan hastalarda DMÖ' de artmış risk görülmüştür (91).

Sağlıklı bir diyet ve düzenli egzersiz eşliğinde kilo kontrolünü içeren yaşam tarzının DM gelişim riskini azalttığı bildirilmiştir (92). Görsel komplikasyonların gelişir gelişmez tedaviye başlanması; kalıcı görme kaybı riskini azaltmakta ve sağlık harcamalarında ciddi

tasarruf sağlanmasına imkân sunmaktadır. Komplikasyonları önleyebilmek için düzenli aralıklarla göz dibi muayenesi önem arz etmektedir.

DR geliştikten sonra ise kan glukozunun kontrolü progresyon açısından büyük önem taşır. Kan glukozunun takibi HbA1C ile yapılmaktadır. Yapılan birçok çalışmanın sonucunda; kan glukozu, serum lipid seviyeleri ve kan basıncının kontrolü de progresyon üzerine etkili faktörler olarak belirlenmiştir. ETDRS çalışmasında günde 650 mg aspirin kullanımının diyabetik retinopati progresyonu üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (93). Ayrıca PDR bulguları olan hastalarda vitreus hemorajisinin ciddiyeti ve süresi üzerine aspirinin bir etkisi olmadığı saptanmıştır (94).

### **2.2.6 Diyabetik Retinopati Taraması**

Etkili bir tarama programı, yıllık takip edilebilecek hastalar ile tedavi veya yakın takip için oftalmoloğa yönlendirilmesi gereken hastaları belirleyebilmelidir. Yapılan bazı çalışmalarda, dilate veya dilate edilmeden çekilen dijital retinal görüntülerle diyabetik retinopatiyi erken tespit edebilen etkili bir tarama programı oluşturulabileceği bildirilmiştir (95-98). OKT, DMÖ tanısı için yeni bir tanı modalitesi ortaya çıkana kadar en etkili ve duyarlı yöntemdir (99).

Çeşitli ülkelerde DR' ye bağlı körlükleri azaltmak amacıyla tarama programları başlatılmıştır. St Vincent Deklarasyonu ile Avrupa genelinde DR ilişkili körlükleri beş yıl içerisinde 1/3 oranında düşürmek hedeflenmiştir (100). Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AOA) DR tarama ve tedavisini için Diabetes 2000 programını başlatmıştır (101). Tarama yöntemleri sistematik ve oportünistik (fırsatçı) tarama olarak ikiye ayrılır. Fırsatçı tarama sporadiktir. Tarama doktor tarafından önerilir veya hasta kendisi tarama yaptırmak için başvurur. Risk altındaki tüm topluma ulaşmak zordur. Sistematik taramada ise, risk altındaki toplumun her bireyi ile temas kurulup, hastaya tarama önerilmesidir. Örneğin, DR için sistematik taramada hedeflenen toplumdaki tüm DM' lu bireylere ulaşip kayıt oluşturduktan sonra, hastalar ile iletişimin devamlılığının korunması gerekmektedir. Wilson ve Jungner tarafından tanımlanan klasik tarama kriterleri aşağıda belirtildiği şekildedir (102):

- Toplumda hastalık sıklığı yüksek önemli bir sağlık problemi olmalıdır (1:20,000'den daha sık)
- Patolojik durumun doğal seyri yeterince anlaşılmalıdır

- Erken aşamalarında tanınabilir olmalıdır
- Uygun bir test prosedürü olmalıdır
- Test toplumun tüm popülasyonunu kapsamalıdır
- Testin tekrarlanacak aralıkları net bir şekilde tespit edilmelidir
- Etkin bir tedavisi olmalıdır
- Kesin tanı imkânı olmalıdır
- Hangi hastaların tedavi edileceğine yönelik mutabakata varılmış bir yöntem olmalıdır
- Test maliyet-yarar oranı ekonomik olarak dengeli olmalıdır

DR için önerilen ilk muayene zamanı Tip 1 için tanıdan beş yıl sonra iken Tip 2 için tanı anında olarak önerilmektedir (23-25). DR taramasındaki ilk muayenede dilate fundus muayenesini de içeren kapsamlı bir göz ve görme yolları sistemi muayenesi yapılmalı ve elde edilen bulgular ışığında en az yılda bir defa kontrol önerilmelidir (101,103,104).

#### **2.2.6.1 Diyabetik Retinopati Tarama Yöntemleri**

Muayene için direk oftalmoskopi, dilate stereoskopik fundoskopi, fundus fotoğrafları ve son zamanlarda yaygınlaşan geniş açılı dijital görüntüleme gibi yöntemler mevcuttur. Dijital görüntülemeler midriyazis eşliğinde ya da midriyazis oluşturulmadan yapılabilir. Midriyazis oluşturmadan fundus görüntüsü alabilen kameralar, dilatasyon gerektirmemek ve retinanın büyük bir bölümünün incelenmesine imkân sağlamak gibi avantajlara sahiptir. Fakat katarakt gibi medya bulanıklığı yapabilen koşullarda, elde edilen fundus fotoğrafı hastanın DR açısından evrenmesi için yeterli olmayabilir (105). Daha fazla zaman gerektirmesi, düşük bir ihtimal de dahi olsa akut açı kapanmasını tetikleyebilmesine rağmen; DM' li hastalarda sık görülen katarakt gibi medya opasitelerinin görüntü kalitesine etkisini azaltmak için dilatasyon ile çekilen ETDRS standart 7 alan renkli fundus fotoğraflama, altın standart fotoğraflama yöntemidir. Yarık-lamba biyomikroskop ile fundus muayenesi klinik altın standart yöntem olarak kabul edilmesine rağmen büyük ölçekli taramalarda uygulanabilir bir yöntem değildir (106).

Çeşitli çalışmalarda tek alan ve iki alandan DR taraması için çekilmiş retinal fotoğraflar 7 alan standart fotoğraflar ile karşılaştırılmıştır (107,108). Standart 7 alan fotoğraflarına göre tek alan ve iki alan retinal fotoğrafların sırasıyla duyarlılığı %74 ve %86, özgüllüğü ise %92 ve %95 olarak tespit edilmiştir. Yakın zamanda ultra geniş açılı (100°-

200<sup>0</sup>) fundus görüntülerinin pupil dilatasyonu yapılmadan elde edilebilir hale gelmiştir. Bu sayede; zaman tasarrufu, hastalık tespitinde artış ve incelenemeyen fotoğraf oranında azalmalar görülmüştür (109,110). Bu avantajlarının yanında; ultra geniş açılı fundus görüntülemesinde elde edilen görüntüler, geleneksel fundus fotoğrafları kadar kaliteli olmamakta ve renklerde distorsiyon görülebilmektedir. Bu şekilde görüntü alan sistemler maliyet açısından da klasik fundus kameralara göre dezavantajlıdır. Son zamanlarda kullanılan bir diğer teknik ise cep telefonu kamerası ve bir lens yardımıyla düşük maliyetle fundus görüntülerinin elde edilmesidir (111).

### **2.2.7 Diyabetik Makula Ödemi ve Optik Koherens Tomografi**

OKT, biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler alarak görüntüleme yapabilen görüntüleme ve tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı tabakalardan geri yansıyan yaklaşık 800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma ve gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek dokuların ve patolojik oluşumların yüksek çözünürlüklü kesit görüntülerini sunan bir cihazdır. (112).

OKT teknolojik olarak bir parsiyel koherens interferometredir. Koherent ışık terimi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. Parsiyel koherent ışık ise dar bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT'de kullanılan parsiyel koherent ışık, superluminesent diod laser (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalgaboyundaki kızılötesi lazer ışığıdır. SLD cihazından gönderilen ~800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte, bu sırada ışık, ışın ayırıcı olarak adlandırılan yarı saydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye dönmektedir. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir (112).

Referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir, bir yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine

dönüştürülür. Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilir. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A-tarama çizgiler yan yana getirilerek B-tarama ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir. (113).

Son dönemlerde piyasa çıkan fourier-domain OKT cihazlarında ise (ileri derecede yüksek çözünürlüklü OKT (UHR-OKT)) ise çözünürlük 5 µm düzeyine düşürülmüştür. Time-domain (zaman zeminli) OKT' yi Fourier-domain (spektral zeminli) OKT' den ayıran iki parametre hız ve çözünürlüktür. Time-domain OKT sistemleri, retinanın farklı tabakalarının yansımalarını ölçmek için referans aynanın mekanik hareketine bağlı olarak çalışır. Bu nedenle saniyede sadece 400 A-tarama yapabilir. Buna karşın Fourier-Domain OKT, sabit bir referans aynası ve retinanın tüm tabakalarından eş zamanlı görüntü bilgisi almak için yüksek kapasiteli bir spektrometre kullanır. Bu da saniyede 26 000 A-taramaya eşdeğer bir görüntü elde edilmesini sağlar. Fourier-Domain OKT'nin Time-Domain OKT' ye ikinci üstünlüğü oluşturduğu görüntülerin çözünürlüğüdür. İki sistemde SLD ışık kaynağı kullanır. Ancak Fourier-Domain OKT' nin daha geniş spektral bandı, Time-Domain OKT cihazları ile elde edilenden iki kat daha detaylı kesitsel görüntü sağlar. Ultra yüksek çözünürlük OKT, her bir retinal tabakanın, fotoreseptörlerin detayına kadar görüntülenmesine olanak sağlar. Fourier-Domain OKT'nin yüksek tarama hızı, Time-Domain OKT sistemlerinde görüntü bozulmalarına neden olan hareket artefaktların çoğunu ortadan kaldırır. Tarama hızının artması görüntünün, göz hareketlerinden en az etkilenmesi yani artefaktların oluşmaması açısından en önemli avantajlarından biridir. Yüksek hızlı çekim yapabilmek 3 boyutlu görüntülemenin de önünü açmıştır. Hastaların gözlerinin büyütülmeden çekim yapılması da avantaj sağlamaktadır (113).

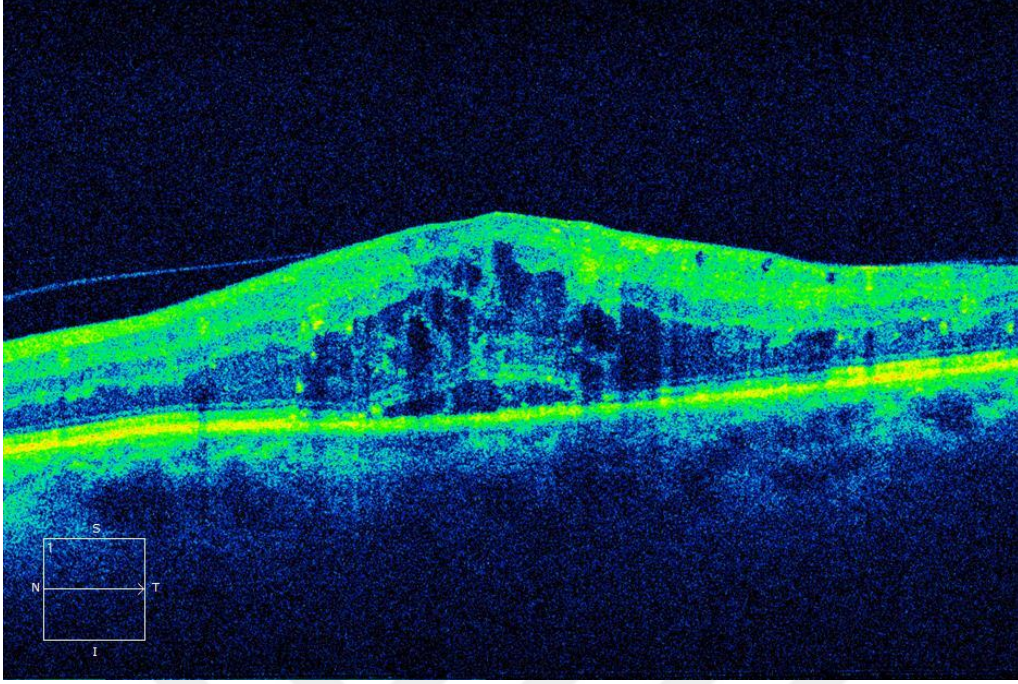
Ultrasonografide görüntünün ekosundan bahsedilirken, OKT'de reflektivite söz konusudur. Işığı geriye güçlü bir biçimde yansıtan dokular OKT'de güçlü ışık sinyali verirler ve hiperreflektif olarak değerlendirilirler (retina pigment epiteli gibi). Işığı geriye yansıtma özelliği düşük olan vitreus gibi dokular ise hiporeflektif olarak değerlendirilirler. Retina sinir lif tabakası da hiperreflektiviteye sahip olduğu için OKT'de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir. OKT'de görüntüler B mod ultrasonda olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi, maviden kırmızıya gökkuşağı tonlarında yalancı bir renklendirme yapılarak da verilebilir. Yalancı renklendirme ile doku katmanları birbirinden

daha iyi ayırt edilebilmektedir. Burada hiperreflektif dokular (Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT), RPE, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı ile hiporeflektif (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmakta, reflektivitesi bu iki uç nokta arasında yer alan doku katmanları ise kırmızı ile mavi arasındaki diğer gökkuşağı renkleriyle ifade edilmektedirler (113).

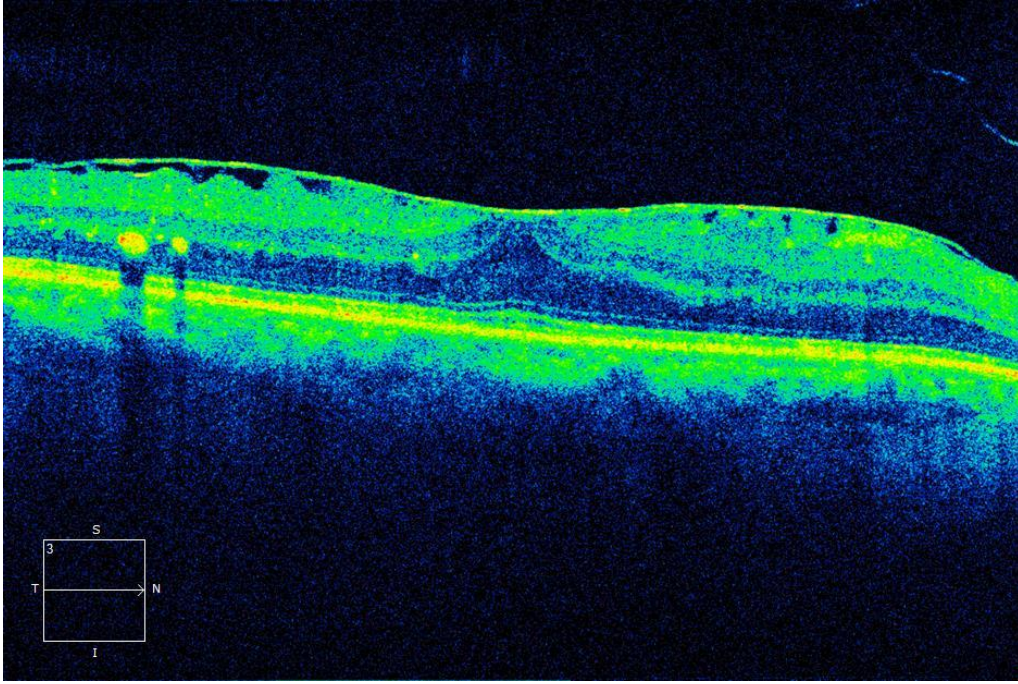
OKT'de görüntü kalitesini ifade etmede ilk çıkan cihazlarda sinyal/gürültü, Fourier-Domain sistemlerde ise sinyal gücü göstergesi terimiyle gösterilmektedir. OCT ile elde edilen görüntülerin ve ölçümlerin güvenilir olduğunu kabul edebilmek için bu oranın 30 veya üzerinde olması gerekmektedir (Maksimum 100 üzerinden değerlendirilmektedir) (113).

OKT retina kalınlığı, retinal kalınlaşmanın yaygınlığı, makuler sinir tabakasının hacmi ve vitreoretinal yüzeyin yapısı hakkında detaylı bilgi sunabilir. Retinal kalınlık ölçümleri yaş ve refraktif hata derecesinden etkilenmemektedir. FFA' dan farklı olarak sızıntının iç veya dış kan-retina bariyerindeki bozukluktan kaynaklanıp kaynaklanmadığı anlaşılır. Bununla birlikte vitreomakuler ara yüzey bozukluklarına bağlı gelişen DMÖ tanısında OKT, FFA' dan üstündür (113).

DMÖ, OKT ile elde edilen morfolojik paternlerine göre dört grupta incelenebilir. Bu gruplar tek başlarına veya birlikte görülebilmektedir. Bunlardan en yaygın olanı diffüz retina kalınlaşmasıdır (DRK) (%88). Retina süngere benzer bir şekilde kalınlaşmıştır ve bu alanlar normal retinaya göre hiporeflektif görünümündedir. Diffüz retinal kalınlaşma DMÖ' li hastaların %88-100' de görülmektedir. Diğer bir patern kistoid makuler ödemdir (KMÖ) (%44-47) ve iç yansıtıcılığı olmayan intraretinal ovoid veya kistoid alanlar ile ve bu alanları birbirinden ayıran hiperreflektif septalarla karakterizedir (Resim 6). DMÖ, OKT'de seröz retina dekolmanı (SRD) (%3-31) şeklinde ortaya çıkabilir. SRD'de, nörosensöryel retina ile RPE arasına yansıtıcılığı olmayan sıvı birikmektedir (Resim 6). OKT' de fokal, yay benzeri bir elevasyon şeklinde izlenir. SRD' nin arka sınırında fagosite edilmemiş fotoreseptör dış segmentlerinin oluşturduğu hiperreflektif tipik bir görüntü izlenir. Vitreomakuler yüzey anomalileri (VMA) de DMÖ'de OKT'de görülebilen bir patern olarak (%14-16) karşımıza çıkmaktadır (Resim 7). Epiretinal membran (ERM) gibi retina iç yüzeyinde hiperreflektif bir bant olarak görülebileceği gibi, yine hiperreflektif vitromakuler traksiyon şeklinde de izlenebilmektedir. Persistan DMÖ olan hastalarda VMA görülme sıklığı %52-67' lere kadar çıkabilmektedir (114).



**Resim 6:** Kistoid makula ödemi ve seröz retina dekolmanı



**Resim 7:** Vitreomakuler yüzey anomalisi

Tedavi yaklaşımı için öncelikle var olan makuler ödemin klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar verilmelidir. Bunun içinde retinanın farklı bölgelerinin OKT kalınlık değerleri bilinmelidir. Fovea merkezinde 230  $\mu\text{m}$  ve üstü, periferinde ise 290  $\mu\text{m}$  ve üstü

ödem olarak kabul edilir. Foveal fiksasyonu olmayan hastalarda OKT analizlerinde elde edilen veriler güvenilir değildir (114). Merkezi zon, retinal haritanın bir mm çapındaki merkezi bölgeyi ifade eder. Perifoveal ve periferik bölgeler, merkezi bir mm çapındaki bölgenin dışındaki alanları ifade eder. Her bir halka sırasıyla bir, üç, altı mm çapındadır ve ETDRS'nin KAMÖ sınıflandırmasına uyar. Merkezi bir mm'lik bölgenin kalınlığının  $300 \mu\text{m}$  ve/veya 1-3 mm'lik alanda retinal kalınlığının  $\geq 320 \mu\text{m}$  olması KAMÖ olarak değerlendirilir (114).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamızda; Endokrinoloji polikliniğinde Diabetes Mellitus tanısı önceden konulmuş ve takip edilen veya yeni tanı konulmuş hastalardan daha önceden DR için tedavi almamış olan ve fundus incelemesini engellemeyecek düzeyde medya bulanıklığı olan 150 hasta dâhil edildi. Daha önceden DR için tedavi almış hastalar, DR dışında retinal hastalığı olanlar, arka segment cerrahisi öyküsü olan hastalar, fundus değerlendirmesini engelleyecek düzeyde ortam bulanıklığı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

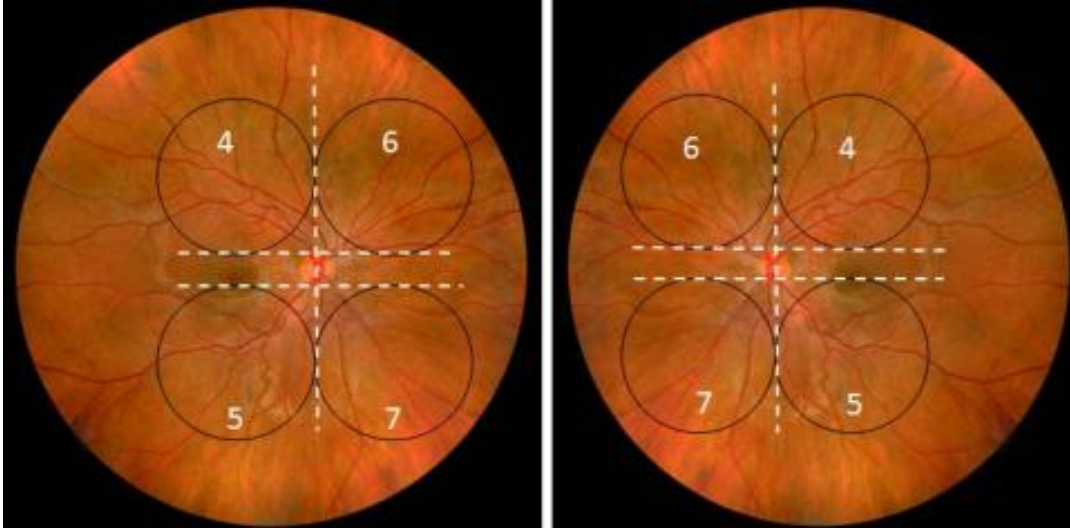
Hastaların yaşları, cinsiyetleri, kaç yıldır DM hastası oldukları, DM tedavisi için kullandıkları ilaçlar ve kullanım süreleri, son üç ay içerisinde ölçülmüş olan HbA1C seviyeleri, ek sistemik hastalıkları sorgulandı. Snellen eşeline göre düzeltilmiş en iyi Görme Keskinlikleri (GK), göz içi basınçları, ön segment bulguları, dilate fundus muayenesinden elde edilen bulguları tek bir hekim tarafından; ETDRS protokolüne uygun çekilmiş renkli fundus fotoğrafları ve OKT çekimleri tek bir teknisyen tarafından kaydedildi.

Fundus dilatasyonu için %0,5'lik tropikamid, %1'lik siklopentolat ve %2,5'luk fenilefrin 5' er dakika arayla damlatıldı. Otuz dakika sonra +90 D bir lens yardımıyla yapılan fundus muayenesi sonucunda DR bulguları tek bir hekim tarafından not edildi. DR için Uluslararası Klinik Hastalık Ciddiyet Ölçeği (76) esas alınarak evreleme yapıldı. Dilate fundus muayenesini takiben FFA ve OKT konusunda deneyimli tek bir teknisyen tarafından tüm hastaların renkli fundus fotoğrafları Kowa VX-20 (Kowa Company, Ltd, Aichi, Japan) cihazı ile ETDRS protokolüne uygun bir şekilde çekildi. ETDRS protokolüne uygun çekim yapılabilmesi için kullanılan cihazın 30<sup>0</sup> veya 35<sup>0</sup> büyütme ayarı olan cihaz kullanılmalıdır. Standart alanlar tarif edilirken fundus kamerasındaki görüntünün ortasında bir artı işareti kılavuz alınır. Alan 1, artı işareti optik diskin tam merkezindeyken çekilen fundus fotoğrafının içerdiği alan olarak tarif edilir. Alan 2 makulayı içerir ve Alan 1 çekildikten sonra fundus kamerası hafifçe temporale döndürülerek makulayı içeren Alan 2 çekimi yapılabilir. Alan 3 makulanın temporalini içerir. Bu alanın çekimini yapabilmek için görüntünün nazal kenarı makulayı ikiye ayıracak şekilde fundus kamerasının konumlandırılabilir (Resim 3). Alan 4 üst temporal bölgeyi içerir. Fundus kamerasındaki görüntünün alt sınırı optik disk üst sınırında çekilen hayali çizgiye; nazal sınırı ise optik disk ortasından çizilen hayali vertikal çizgiye teğet geçtiğinde kameradaki görüntünün içerdiği alandır. Alan 5 alt temporal bölgeyi içerir.

Fundus kamerasındaki görüntünün üst sınırı optik disk alt sınırında çekilen hayali çizgiye; nazal sınırı ise optik disk ortasından çizilen hayali vertikal çizgiye teğet geçtiğinde kameradaki görüntünün içerdiği alandır. Alan 6 üst nazal bölgeyi içerir. Fundus kamerasındaki görüntünün alt sınırı optik disk üst sınırında çekilen hayali çizgiye; temporal sınırı ise optik disk ortasından çizilen hayali vertikal çizgiye teğet geçtiğinde kameradaki görüntünün içerdiği alandır. Alan 7 alt nazal bölgeyi içerir. Fundus kamerasındaki görüntünün üst sınırı optik disk alt sınırında çekilen hayali çizgiye; temporal sınırı ise optik disk ortasından çizilen hayali vertikal çizgiye teğet geçtiğinde kameradaki görüntünün içerdiği alandır (Resim 3,4).



**Resim 9:** Sağ göz için sağdan sola Alan 1,2,3



**Resim 10:** Sağ ve sol göz için Alan 4,5,6,7

Çekilen fundus fotoğrafları, hastaların muayenesini yapan hekim tarafından hasta toplama süreci bitiminde hastaların isimlerine kör bir şekilde değerlendirildi.

Aynı teknisyen tarafından Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) cihazı ile tüm hastalara loş aydınlık bir ortamda, OKT cihazının içinde gördükleri yeşil renkli hedefe bakarken Macular Cube 512x128 protokolü ile çekim yapıldı. Yapılan çekimlerin sinyal gücünün en az 7/10 olmasına dikkat edildi. Bu çekimlerden; merkezi retinal kalınlık değerleri, küp volümü ve ortalama küp kalınlığı kaydedildi.

HbA1c değerlerine hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların muayene sonucunda elde edilen DR bulguları ile sadece fundus fotoğraflarına bakılarak elde edilen DR bulguları karşılaştırıldı. DMÖ tespiti için referans yöntem olan OKT ile klinik muayenede DMÖ tespit edilen olgular arasındaki uyum incelendi.

Verilerin analizinde ‘Statistical Package for the Social Sciences 17’ (SPSS) programı kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Simirnov testi ile incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız ikili grupların, gruplar arası karşılaştırılmasında ‘Mann Whitney U’ testi kullanılmıştır. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise ‘Spearman Rho’ ve ‘Pearson Correlation’ kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ‘Pearson Chi-square’ testi kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama  $\pm$  std ve medyan aralık (maksimum-minimum) değerler şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05’ten büyük ise anlamsız, 0,05’ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. DR seviyelerinin yöntemler arası uyumu çapraz tabloya aktarıldı. Kappa değerleri hesaplandı ve Landis ve Koch sınıflandırmasına göre yorumlandı (0-0.20, zayıf; 0.21–0.40, düşük; 0.41–0.60, orta; 0.61–0.80, önemli; 0.81–1.00, mükemmel).

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 150 olgunun 292 gözü dâhil edildi. 142 olgunun her iki gözü, sekiz olgunun ise tek gözü incelendi. Çalışmaya dâhil edilen olguların ortalama yaşı  $61,71 \pm 8,85$  idi. Olguların 79' u (%52,6) kadın, 71' i (%47,4) ise erkekti. Olguların ortalama DM süresi  $12,02 \pm 7,2$  yıl ve son 3 ay içerisinde ölçülen HbA1C ortalama değeri  $6,96 \pm 1,27$  olarak bulundu. Olguların 78(%82)' i oral antidiyabetik ajan kullanırken, 72(%48)' si insülin kullanmaktaydı. Tüm olguların Snellen eşeline göre ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK)  $0,64 \pm 0,30$ , pnömatik tonometre ile ölçülen GİB' leri  $15,36 \pm 2,90$  mmHg olarak ölçüldü (Tablo V).

DR Ciddiyeti		Yaş (yıl)	Görme Keskinliği	Göz İçi Basıncı (mmHg)	Diyabet Süresi(yıl)	Santral Retinal Kalınlık( $\mu$ m)	HBA1C(%)
<b>Yok</b> N:76	Ortalama	$59,63 \pm 7,89$	$0,84 \pm 0,22$	$16,03 \pm 2,8$	$8,97 \pm 7,08$	$257,88 \pm 30,3$	$6,47 \pm 1,26$
	%	%26,0	%26,0	%26,0	%26,0	%26,0	%26,0
<b>Hafif</b> N:76	Ortalama	$64,42 \pm 8,23$	$0,68 \pm 0,28$	$15,88 \pm 3,4$	$12,50 \pm 6,8$	$290,71 \pm 81,14$	$6,96 \pm 1,28$
	%	26,0%	26,0%	26,0%	26,0%	26,0%	26,0%
<b>Orta</b> N:44	Ortalama	$63,16 \pm 8,05$	$0,55 \pm 0,27$	$14,48 \pm 2,45$	$11,66 \pm 6,76$	$311,95 \pm 100,9$	$7,22 \pm 1,15$
	%	15,1%	15,1%	15,1%	15,1%	15,1%	15,1%
<b>Ağır</b> N:78	Ortalama	$60,99 \pm 10,46$	$0,51 \pm 0,31$	$14,91 \pm 2,67$	$14,19 \pm 7,31$	$271,36 \pm 82,26$	$7,08 \pm 1,12$
	%	26,7%	26,7%	26,7%	26,7%	26,7%	26,7%
<b>Proliferatif</b> N:18	Ortalama	$58,28 \pm 5,92$	$0,46 \pm 0,31$	$14,39 \pm 1,97$	$15,28 \pm 6,11$	$335,06 \pm 115,1$	$7,31 \pm 1,67$
	%	6,2%	6,2%	6,2%	6,2%	6,2%	6,2%
<b>Toplam</b> N:292	Ortalama	$61,69 \pm 8,85$	$0,64 \pm 0,3$	$15,36 \pm 2,9$	$12,08 \pm 7,23$	$282,93 \pm 80,7$	$6,92 \pm 1,27$
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tablo V:** Tüm olguların genel bilgileri

Olguların DR evrelerini belirlemek için yapılan stereoskopik fundus muayenesinde; 76 gözde (%26) DR bulgusu saptanmadı. Hafif PODR 76 olguda (%26), orta PODR 44 olguda (%15,1), ağır PODR 78 olguda (%26,7) ve proliferatif DR 18 olguda (%6,2) saptandı. DR evrelemesi için ETDRS protokolüne göre çekilen fundus fotoğrafları incelendiğinde 79

gözde (%27,1) DR bulgusu saptanmazken, hafif PODR 81 olguda (%27,7), orta PODR 50 olguda (%17,1), ağır PODR 68 olguda (%23,3) ve proliferatif DR 14 olguda (%4,8) saptandı. Fovea merkez alınarak çekilen ETDRS protokolündeki Alan 2 fotoğraflarından elde edilen bulgulara göre ise 98 gözde (%33,6) DR bulgusu saptanmadı. Hafif PODR 84 olguda (%28,8), orta PODR 52 olguda (%17,8), ağır PODR 48 olguda (%16,4) ve proliferatif DR 10 olguda (%3,4) saptandı. Bu verilerin uyum analizinde stereoskopik fundus muayenesi ile ETDRS protokolüne göre çekilen fundus fotoğraflarından elde edilen bulguların uyumu istatistiksel olarak incelendiğinde Kappa değeri 0,78 olarak bulundu. Bu değer iki yöntem arasında DR evrelemesi açısından önemli derecede uyumu gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ , Tablo VI).

			Klinik Muayene Evre					Toplam
			Yok	Hafif	Orta	Ağır	Proliferatif	
ETDRS Fundus Foto Evre	Yok	%(Sayı)	%90,8(69)	%10,5(8)	%4,5(2)	%0,0(0)	%0,0(0)	%27,1(79)
	Hafif	%(Sayı)	%9,2(7)	%81,6(62)	%15,9(7)	%6,4(5)	%0,0(0)	%27,7(81)
	Orta	%(Sayı)	%0,0(0)	%7,9(6)	%77,3(34)	%10,3(8)	%11,1(2)	%17,1(50)
	Ağır	%(Sayı)	%0,0(0)	%0,0(0)	%2,3(1)	%83,3(65)	%11,1(2)	%23,3(68)
	Proliferatif	%(Sayı)	%0,0(0)	%0,0(0)	%0,0(0)	%0,0(0)	%77,8(14)	%4,8(14)
Toplam		%(Sayı)	100,0(76)	100,0(76)	%100,0(44)	%100,0(78)	%100,0(18)	%100,0(292)

**TabloVI:** Diyabetik retinopati ciddiyetinin klinik muayene ve ETDRS fundus fotoğrafları bulgularına göre çapraz tablosu

Stereoskopik muayene ile ETDRS protokolündeki Alan 2 fundus fotoğrafından elde edilen bulguların yapılan uyum analizinde Kappa değeri 0,54 olarak bulundu. Bu değer iki yöntem arasında DR evrelemesi açısından orta derecede uyumu gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ , Tablo VII).

			Klinik Muayene Evre					Toplam
			Yok	Hafif	Orta	Ağır	Proliferatif	
Alan 2 Fundus Foto Evre	Yok	%(Sayı)	%90,8(69)	%35,5(27)	%4,5(2)	%,0(0)	%,0(0)	%33,6(98)
	Hafif	%(Sayı)	%9,2(7)	%63,2(48)	%47,7(21)	%10,3(8)	%,0(0)	%28,8(84)
	Orta	%(Sayı)	%,0(0)	%1,3(1)	%47,7(21)	%34,6(37)	%16,7(3)	%17,8(52)
	Ağır	%(Sayı)	%,0(0)	%,0(0)	%,0(0)	%55,1(43)	%27,8(5)	%16,4(48)
	Proliferatif	%(Sayı)	%,0(0)	%,0(0)	%,0(0)	%,0(0)	%55,6(10)	%3,4(10)
Toplam		%(Sayı)	100,0(76)	100,0(76)	%100,0(44)	%100,0(78)	%100,0(18)	%100,0(292)

**Tablo VII:** Diyabetik retinopati ciddiyetinin klinik muayene ve Alan 2 fundus fotoğrafı bulgularına göre çapraz tablosu

ETDRS protokolüne uygun çekilen fundus fotoğrafları ile ETDRS protokolündeki Alan 2 fundus fotoğrafından elde edilen bulguların yapılan uyum analizinde Kappa değeri 0,68 olarak bulundu. Bu değer iki yöntem arasında DR evrelemesi açısından önemli derecede uyumu gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ , Tablo VIII).

			ETDRS Fundus Foto Evre					Toplam
			Yok	Hafif	Orta	Ağır	Proliferatif	
Alan 2 Fundus Foto Evre	Yok	%(Sayı)	%96,2(76)	%25,9(21)	%2(1)	%,0(0)	%,0(0)	%29,5(98)
	Hafif	%(Sayı)	%3,8(3)	%74,1(60)	%36(18)	%4,4(3)	%,0(0)	%27,4(84)
	Orta	%(Sayı)	%,0(0)	%,0(0)	%62(31)	%30,9(21)	%,0(0)	%17,8(52)
	Ağır	%(Sayı)	%,0(0)	%,0(0)	%,0(0)	%64,7(44)	%28,6(4)	%16,4(48)
	Proliferatif	%(Sayı)	%,0(0)	%,0(0)	%,0(0)	%,0(0)	%71,4(10)	%3,4(10)
Toplam		%(Sayı)	100,0(79)	100,0(81)	%100,0(50)	%100,0(68)	%100,0(14)	%100,0(292)

**Tablo VIII:** Diyabetik retinopati ciddiyetinin ETDRS fundus fotoğrafları ve Alan 2 fundus fotoğrafı bulgularına göre çapraz tablosu

OKT ile Macular Cube 512x128 protokolü ile yapılan analizde 292 gözün 106' sında makuler ödem tespit edildi. Stereoskopik fundus muayene bulgularına göre ise 100 gözde makuler ödem saptandı. Her iki yöntemle ödem saptanan göz sayısı 81 olarak bulundu. Bu verilere göre; stereoskopik fundus muayenesi ile DMÖ tespit etme duyarlılığı %76,4;

özgüllüğü ise %89,8 olarak tespit edildi (Tablo IX). Bu iki yöntemin arasındaki uyumun Kappa değeri 0,67 olarak bulundu. Bu değer önemle derecede uyuşmayı gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ). OKT’ de DMÖ bulguları ile fundus fotoğraflarındaki DMÖ bulguları karşılaştırıldığında; fundus fotoğraf bulgularına göre 68 hastada DMÖ bulguları saptandı. OKT ile fundus fotoğraflama yöntemleri arasında DMÖ saptama açısından yapılan uyum analizinde Kappa değeri 0,57 olarak bulundu. Bu değer orta düzeyde uyuşmayı gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ).

		OKT		Toplam N: 292	
		Normal N: 186	Ödem N: 106		
Klinik Muayene	NormalN: 192	%(Sayı)	%89,8(167)	%23,6(25)	%65,8(192)
	ÖdemN: 100	%(Sayı)	%10,2(19)	%76,4(81)	%34,2(100)
ToplamN: 292		%(Sayı)	%100,0(186)	%100,0(106)	%100,0(292)

**Tablo IX:** Klinik muayene ve optik koherens tomografide ödem bulguları çapraz tablosu

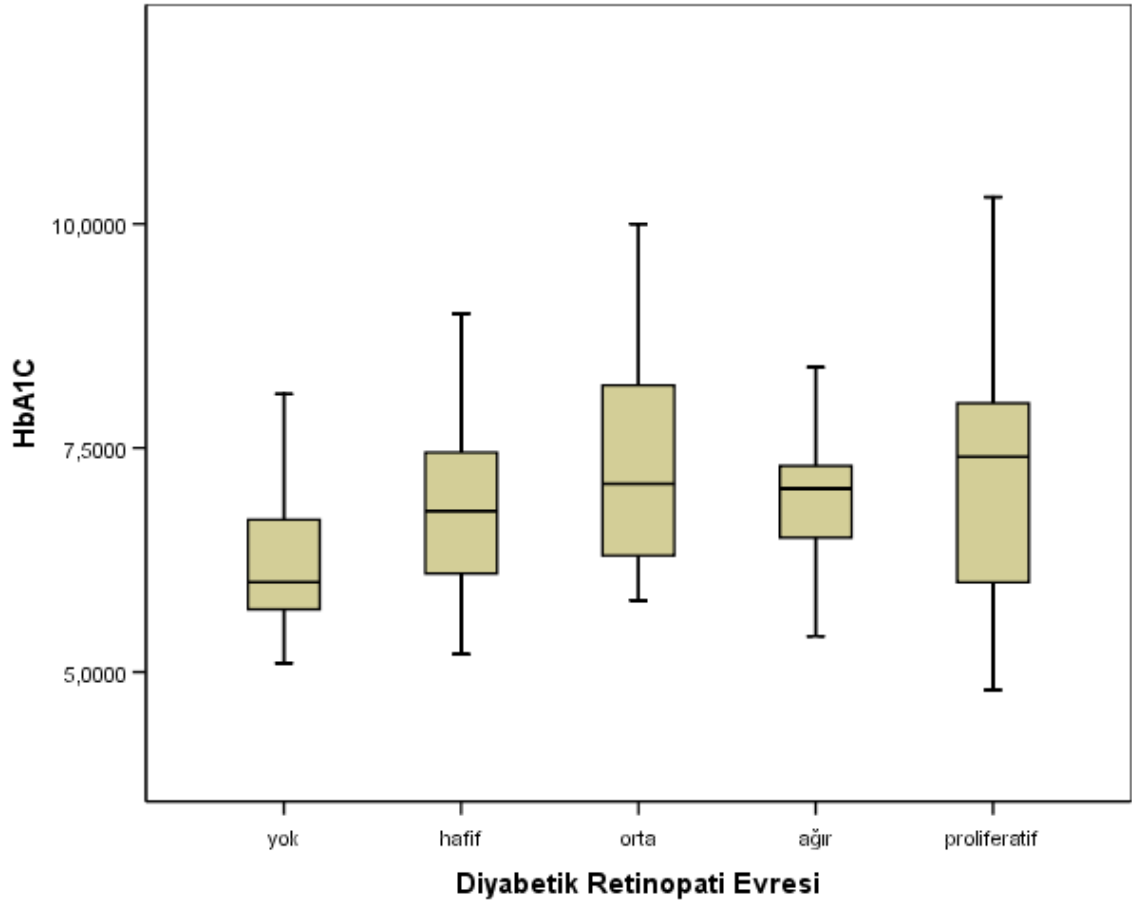
Olguların OKT ile ölçülen santral retinal kalınlık ölçümleri ile görme keskinlikleri arasında negatif bir korelasyon bulundu (Spearman Rho katsayısı: -0,104). Ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,076$ ). Fakat herhangi bir evrede DR bulgusu olan hastalarda; santral retinal kalınlık ile GK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $p<0,001$ , Spearman Rho katsayısı: -0,306).

Olguların stereoskopik fundus muayenesi evrelerine göre DM regülasyonu için kullandıkları medikasyonlar değerlendirildi. Elde edilen verilere göre DR olmayan 76 olgunun 64’ ü (%84,2) OAD kullanırken, PDR bulguları olan 18 hastanın 13’ü (%72,2) insülin kullanmaktaydı (Tablo X). Olguların evresi ağırlaştıkça insülin kullanım oranının arttığı belirlendi. Bu artan oranlar, Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).

			Klinik Muayene Evre					Toplam
			Yok	Hafif	Orta	Ağır	Proliferatif	
İlaç	OAD	%(Sayı)	%21,9(64)	%13,4(39)	%6,8(20)	%8,2(24)	%1,7(5)	%52,1(152)
	İnsulin	%(Sayı)	%4,1 (12)	%12,7 (37)	%8,2 (24)	%18,5 (54)	%4,5 (13)	%47,9 (140)
Toplam		%(Sayı)	%26,0(76)	%26,0(76)	%15,1(44)	%26,7(78)	%6,2(18)	%100,0(292)

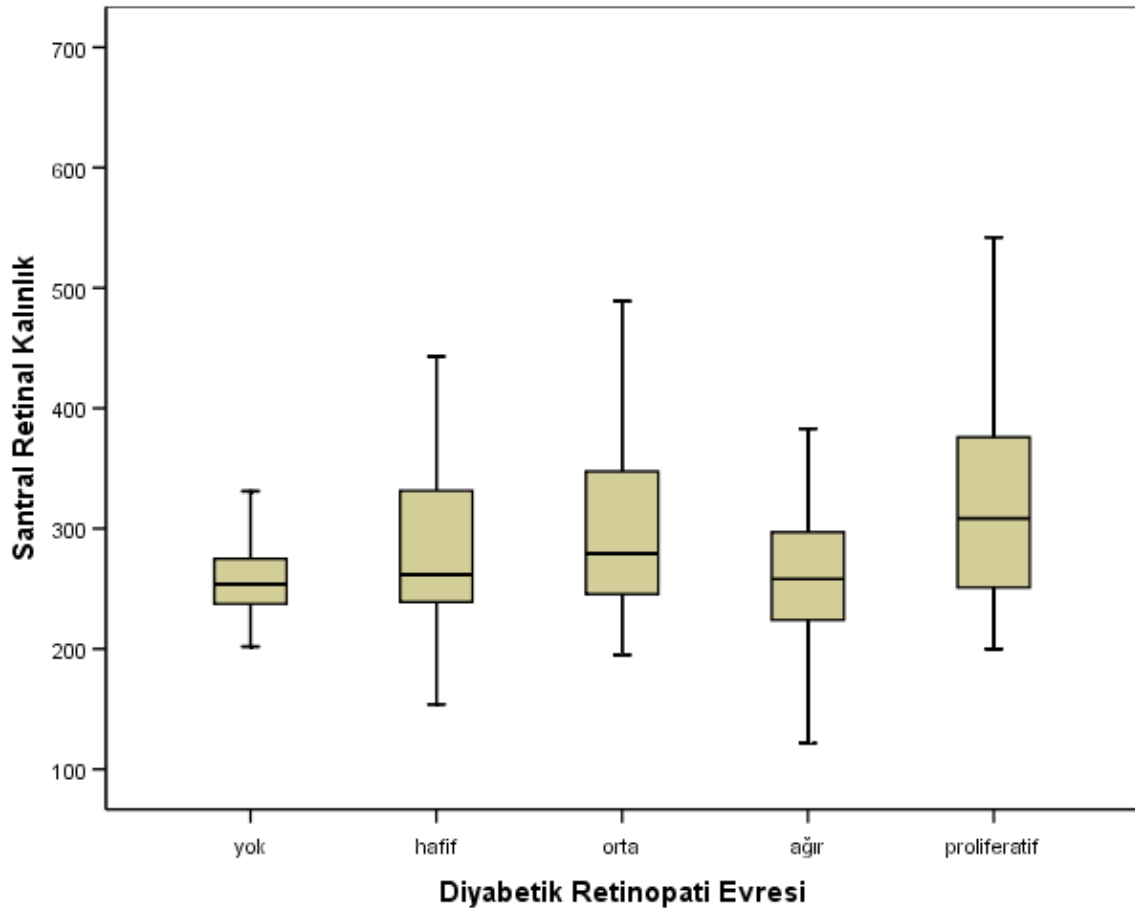
**Tablo X:** Diyabetik retinopati ciddiyetine göre diyabet regülasyonu için kullanılan ilaç tipi

DR evrelerine göre DR bulgusu olmayan, hafif PODR, orta PODR, ağır PODR ve PDR bulguları olan olguların HbA1C değerleri sırasıyla; %6,0 (5,7-6,7), %6,8 (6,1-7,47), %7,1 (6,3-8,2), %7,05 (6,5-7,3) %7,4 (5,82-8,1) olarak bulundu (Grafik 1). Stereoskopik fundus muayenesi ile tespit edilen DR evreleri ile HbA1C seviyeleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. DR bulgusu olmayan gruptaki hastaların HbA1C değerleri, hafif PODR (p=0,013), orta PODR (p<0,001), ağır PODR (p<0,001) ve PDR (p=0,023) grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı.



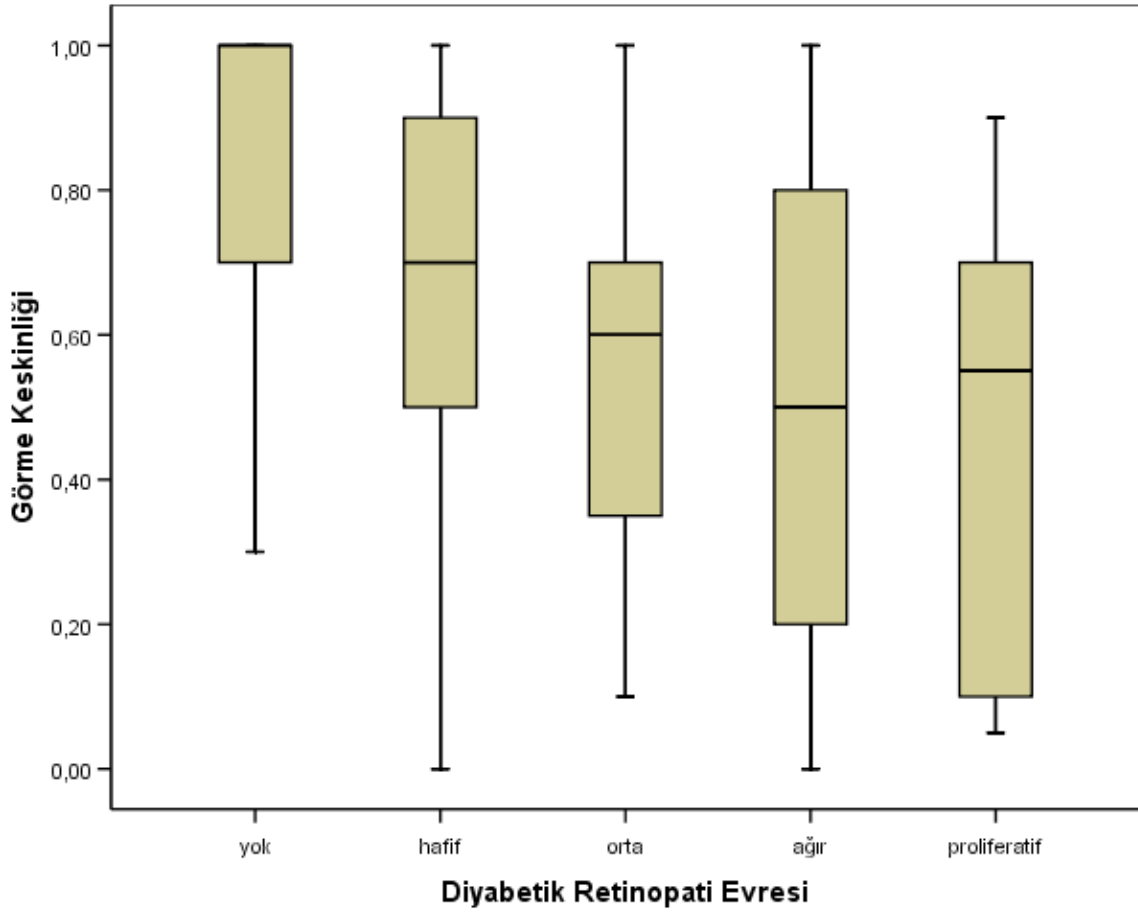
**Grafik 1:** Diyabetik retinopati evrelerine göre HbA1C değerleri

DR evrelerine göre; DR bulgusu olmayan, hafif PODR, orta PODR, ağır PODR ve PDR bulguları olan olguların medyan santral retinal kalınlık değerleri sırasıyla; 253,5  $\mu\text{m}$  (237,25-276), 262  $\mu\text{m}$  (239-331,75), 280,5  $\mu\text{m}$  (245,25-357), 258  $\mu\text{m}$  (224-299,75), 308,5  $\mu\text{m}$  (250,5-384,5) olarak ölçüldü (Grafik 2). Olguların evrelere göre sırasıyla ortalama santral retinal kalınlık değerleri; 257,88 $\pm$ 30,38  $\mu\text{m}$ , 290,71 $\pm$ 81,14  $\mu\text{m}$ , 311,95 $\pm$ 100,9  $\mu\text{m}$ , 271,36 $\pm$ 82,26  $\mu\text{m}$  ve 335,06 $\pm$ 115,1  $\mu\text{m}$  olarak ölçüldü. DR evrelerine göre santral retinal kalınlık ölçümleri karşılaştırıldı. DR bulgusu olmayan grup ile PDR grubunun santral retinal kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,044$ ). PDR bulgusu olan hastaların santral retinal kalınlık ölçümleri DR bulgusu olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı.



**Grafik 2:** Diyabetik retinopati evrelerine göre santral retinal kalınlık ölçümleri

DR evrelerine göre; DR bulgusu olmayan, hafif PODR, orta PODR, ağır PODR ve PDR bulguları olan olguların medyan GK değerleri sırasıyla; 1,0 (0,7-1,0), 0,7 (0,5-0,9), 0,6 (0,32-0,70), 0,5 (0,2-0,8) ve 0,55 (0,1-0,72) olarak bulundu (Grafik 3). DR evrelerine göre GK'leri karşılaştırıldı. DR bulgusu olmayan hastaların bulunduğu grubun GK değerleri, orta PODR ( $p<0,001$ ), ağır PODR ( $p<0,001$ ) ve PDR ( $p<0,001$ ) grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ayrıca hafif derecede PODR bulguları olan hasta grubunun GK değerleri ağır PODR bulguları olan hasta grubunun GK değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $p=0,01$ ) bulundu.



**Grafik 3:** Diyabetik retinopati evrelerine göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği seviyeleri

Hastaların GK ile HbA1C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat düşük bir negatif korelasyon saptandı (Spearman Rho: -0,159 p=0,006). HbA1C seviyelerindeki artışla birlikte GK değerlerinde azalma izlendi.

Hastaların DM kontrolü için kullandığı ilaca göre GK değerleri karşılaştırıldı. İnsülin kullanan gruptaki hastaların GK değerleri, OAD kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p<0,001).

DM kontrolü için insülin kullanan grubun HbA1C değerleri, OAD kullanan grup ile karşılaştırıldı. İnsülin kullanan grubun HbA1C değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,001).

DM kontrolü için insülin kullanan grubun santral retinal kalınlık değerleri, OAD kullanan grup ile karşılaştırıldı. İnsülin kullanan grubun santral retinal kalınlık değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,036).

## 5. TARTIŞMA

DM' li hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Prevalansın 2035 yılında 600 milyona yaklaşacağı ve Asya' da potansiyel bir diyabet epidemisi gelişebileceği öngörülmektedir (115). Gelişmiş ülkelerde çalışan yaş grubunda görme kaybının (116) ve önlenebilir körlüğün (117) en sık sebebi olan DR' nin tüm görme kaybı sebepleri içindeki oranı da artmaktadır (118).

Artmakta olan hasta sayısına, görmeyi tehdit edici komplikasyonlar gelişmeden ulaşmak önem arz etmektedir. DM' nin görülme sıklığı ve gelecekle ilgili öngörüler de dikkate alındığında DR' ye bağlı komplikasyonlar çalışan yaş grubunda ciddi iş gücü kaybına ve tedavi giderlerinde artışa neden olabilmektedir (119). Bunun yanında; DR' ye bağlı olarak hastaların yaşam kalitelerinde azalma izlenebilir. DM' ye bağlı diğer ciddi komplikasyonların yokluğunda, DR' li 148 hastada kontrol grubuna göre yaşam kalitesi skoru anlamlı olarak düşük saptanmıştır (120).

Birleşik Krallık Klinik Mükemmellik Ulusal Enstitüsü, DR taraması için kullanılacak bir testin duyarlılığın en az %80, özgüllüğünün ise en az %95 olması gerektiğini bildirmiştir (121). ETDRS grubu tarafından tanımlanan; 7 alandan çekilen stereoskopik renkli fundus fotoğrafları DR taramasında altın standart fotoğraflama yöntemidir (106). Bu yöntemin, DMÖ ve küçük neovaskularizasyon alanlarını saptamada da faydalı olduğu bildirilmiştir (122). Bu yöntem, dilatasyon yapılmadan çekim yapılan geniş açılı ve çok geniş açılı fundus fotoğraflama yöntemlerine göre biraz daha zaman alıcı ve hastalar açısından daha fazla dikkat gerektiren bir yöntemdir. Fakat elde edilen fotoğrafların değerlendirilmesi açısından ETDRS protokolü daha değerli ve detaylı bilgiler vermektedir. Ayrıca dilatasyon yapılmadan çekilen geniş açılı ve çok geniş açılı fundus fotoğraflarının kalitesi, medya opasiteleri ve küçük pupiller açıklık gibi durumlarda düşebilmektedir (122). Dilatasyon oluşturularak çekilen fundus fotoğraflama yöntemi de DR taramasında etkili bir yöntem olarak bildirilmiştir. Dilatasyon yapıldıktan sonra, dilatasyon yapılmadan çekilmiş olup değerlendirme yapılamayan fotoğrafların oranında azalma sağlanması mümkün olmaktadır (122).

Silva ve ark. 103 diyabetik hastada yaptığı çalışmada, dilatasyon yapılmadan 100<sup>0</sup> ve 200<sup>0</sup> açılı fundus fotoğrafı, dilatasyon eşliğinde ETDRS protokolüne uygun çekilmiş fundus fotoğrafları ve göz hastalıkları uzmanı tarafından yapılan muayene sonucu elde edilen DR

bulguları prospektif olarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen görüntüler iki bağımsız okuyucu tarafından değerlendirilerek DR bulguları evrenmiştir. ETDRS protokolüne göre çekim yapılmış olan 200 gözden; 25 gözde (%12,5) DR bulgusu saptanmamış, 47 gözde (%23,5) hafif PODR, 61 gözde (%30,5) orta PODR, 11 gözde (%5,5) ciddi PODR, 3 gözde (%1,5) çok ciddi PODR ve 52 gözde (%26,5) PDR saptanmıştır. ETDRS protokolüne göre çekilmiş olan fotoğraflar ile geniş açı  $100^0$  görüntüleme arasında evreleme açısından %84 uyumluluk saptanırken; 1 evre farkla uyumluluk ise %91 olarak saptanmıştır. Dilatasyon yapılmadan çekilen geniş açılı fotoğraflar ile klinik muayene bulguları arasında evreleme uyumu %70 iken 1 evre farkla uyumluluk ise %93 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar dilatasyon yapılmadan çekilen geniş açılı görüntülerin; ETDRS protokolüne uygun çekilen fotoğraflar ve dilate fundus muayenesi ile karşılaştırılabilir olduğunu ve daha kısa sürede tamamlanabildiği bildirmiştir (123). Bizim çalışmamızda, ETDRS protokolüne uygun çekilmiş olan 292 gözün fundus fotoğraflarında; 79 gözde (%27,1) DR bulgusu saptanmazken, hafif PODR 81 gözde (%27,7), orta PODR 50 gözde (%17,1), ağır PODR 68 gözde (%23,3) ve proliferatif DR 14 gözde (%4,8) saptandı. Silva ve ark. yaptığı çalışmada, dışlama kriterleri içerisinde daha önceden DR nedeniyle tedavi almış olmak bulunmamaktadır. Bu sebeple PDR bulguları olan hasta sayısı bizim çalışmamıza göre daha yüksek çıkmış olabilir.

Silva ve ark. yaptığı çalışmaya benzer başka bir çalışmada ETDRS protokolü ile çekilen fotoğraflar ile dilatasyonla ve dilatasyon yapılmadan çekilen geniş açılı fotoğraflar karşılaştırılmıştır. Bir evre farkla; ETDRS fotoğrafları ile araştırılan yöntemlerin uyumluluğu en düşük %98,9 olarak saptanmıştır. ETDRS protokolüne uygun fotoğraf çekimi zaman gerektiren ve hasta uyumunun önemli olduğu bir işlemdir. Fakat geniş açılı çekimlerde sferik bir yapıya sahip göz, iki boyutlu bir düz resime dönüştürülmeye çalışıldığında distorsiyon olduğu bildirilmiştir (124). Çok geniş açılı fundus fotoğraflama yöntemi zaman kazandırıcı gözükse de görüntü kalitesindeki azalmaya bağlı yanlış yorumlamalara neden olabilir. Bu distorsiyona bağlı olarak bazı retinal lezyonlar atlanabilir. Bunun sonucunda hasta fundus bulgularından daha düşük veya daha ileri bir evrede olarak değerlendirilebilir. Buna bağlı olarak hastaya ihtiyacı olmayan bir tedavi başlanabilir veya ihtiyacı olan tedaviyi almasında gecikme yaşanabilir.

Vujosevic ve ark. yaptığı çalışmada, ETDRS protokolüne uygun çekilen fundus fotoğrafları ile tek ve çoklu dijital renkli non-midriyatik retinal görüntülerin DR taramasında

sonuçları karşılaştırılmıştır. ETDRS fundus fotoğrafları ve tekli retinal görüntülerin DR ciddiyetini değerlendirmede Kappa uyum değeri 0,56 olarak hesaplanmıştır (125). Bizim çalışmamızda da ETDRS fundus fotoğrafları ile fovea merkez alınarak çekilen Alan 2 ETDRS fundus fotoğrafının DR evrelemesi açısından Kappa değeri 0,68 olarak hesaplanmıştır. Bu değer istatistiksel olarak önemli derecede uyumu göstermektedir. Bizim çalışmamızda uyum değerinin daha yüksek hesaplanmasının nedeni; hastalara pupil dilatasyonu uygulanması olarak yorumlanabilir.

OKT, biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler olarak görüntüleme yapabilen görüntüleme ve tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı tabakalardan geri yansıyan yaklaşık 800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma ve gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek dokuların ve patolojik oluşumların yüksek çözünürlüklü kesit görüntülerini sunan bir cihazdır. OKT retina kalınlığı, retinal kalınlaşmanın yaygınlığı, makuler sinir tabakasının hacmi ve vitreoretinal yüzeyin yapısı hakkında detaylı bilgi sunabilir. Retinal kalınlık ölçümleri yaş ve refraktif hata derecesinden etkilenmemektedir. Bununla birlikte vitreomakuler ara yüzey bozukluklarına bağlı gelişen DMÖ tanısında OKT, FFA' dan üstündür (112).

DMÖ tespitinde OKT' nin henüz kullanıma girmediği yıllarda, yarı-k-lamba stereoskopik fundus muayenesi ve FFA kullanılmaktaydı (126). Bu yöntemlerin subjektif olması ve küçük değişimleri saptamada yetersiz kalması dezavantajlarıdır (127). OKT retinal mikro yapı hakkında detaylı bilgi vermektedir. Ayrıca retinal kalınlık ölçümlerini hassas bir şekilde ve yüksek tekrarlanabilirlikle gerçekleştirmektedir. DR' li hastalarda GK ile retinal kalınlık arasında anlamlı korelasyon olduğu yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur (127-135). Bizim yaptığımız çalışmada santral retinal kalınlık ve GK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık. Fakat herhangi bir evrede DR bulgusu olan hastalarda; santral retinal kalınlık ile GK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $p < 0,001$ , Spearman Rho katsayısı: -0,306).

Browning ve ark. 210 hastanın 251 DMÖ' lü gözünde yaptığı çalışmada OKT ile ölçülmüş retinal kalınlık ile GK arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre EİDGK ile OKT merkezi nokta kalınlığı arasında ılımlı korelasyon tespit edilmiştir. Tartışma bölümünde, ılımlı korelasyon saptanması rağmen benzer veya eşit retinal kalınlığa sahip olguların EİDGK' lerinde önemli derecede varyasyon saptanmıştır. Retinal kalınlığı göreceli

olarak yüksek olan birçok gözde yüksek GK saptanırken; retinal kalınlığı normale yakın olan birçok gözde de düşük GK seviyeleri tespit edilmiştir (81). Bu veriler ışığında sadece santral retinal kalınlık ile GK seviyeleri hakkında yorum yapmak doğru olmayabilir. Bizim yaptığımız çalışmada da santral retinal kalınlık ve GK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p=0,076$ , Spearman Rho katsayısı:  $-0,104$ ). Fakat herhangi bir evrede DR bulgusu olan hastalarda; santral retinal kalınlık ile GK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $p<0,001$ , Spearman Rho katsayısı:  $-0,306$ ).

DM' li hastalarda santral retinal kalınlık artışı dışında GK seviyelerini düşürebilecek diğer retinal patolojilerin de varolabileceği göz önünde tutulmalıdır. Sim ve ark. DR' li hastalarda maküler iskeminin GK üzerine etkilerini araştırdığı çalışmada FAZ alanı ve maküler ödem varlığından bağımsız olarak papilomaküler retina sinir lifi bandındaki iskeminin düşük GK ile istatistiksel olarak kuvvetli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (136). Sim ve ark. yaptığı çalışmadan da görüldüğü gibi santral retinal kalınlık ile GK arasında, başka faktörlere bağlı olarak, her zaman anlamlı bir ilişki bulunmayabilmektedir. Bizim çalışmamızda da herhangi bir evrede DR bulgusu olan hastalarda; santral retinal kalınlık ile GK arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat düşük derecede negatif korelasyon ( $p<0,001$ , Spearman Rho katsayısı:  $-0,306$ ) saptadık. Bizim çalışmamızda da iskemi nedeniyle GK düşük olan hastaların varlığına bağlı olarak; GK ile santral retinal kalınlık arasındaki korelasyon düşük saptanmış olabilir. AOA' nın DR için 2016 yılında yayınladığı kılavuzda fundus muayenesi ve OKT bulguları ile açıklanamayan düşük GK varlığında FFA ile değerlendirme önerilmektedir (71). FFA ile iskemi bulgusu olan hastalarımız dışlandığında GK ile santral retinal kalınlık arasındaki korelasyonun yükselmesi öngörülebilir bir durumdur.

İskemi haricinde, DR' li hastalarda dış limitan membran bütünlüğünün de etkili olduğu Hannouche ve ark. yaptığı çalışmada bildirilmiştir (137). OKT ile değerlendirme sonucunda; ELM bütünlüğü bozulmuş olan DR' li hastalarda, ELM bütünlüğü korunmuş hastalara göre daha düşük GK ortalaması saptanmıştır. Bu çalışmadan da anlaşıldığı üzere retinal kalınlık ölçümlerinin yanı sıra, retinal tabakaların morfolojisi hakkında bilgi veren OKT, DR tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde çok önemli bir tanısal yöntemdir. Otani ve ark. yaptığı çalışmada da DMÖ' lü hastalarda; GK' nin dış limitan membran bütünlüğü ve santral retinal kalınlık ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Dış limitan membran ve fotoreseptör iç

ve dış segmentlerinin bütünlüğü, santral retinal kalınlığa göre GK ile daha kuvvetli bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (138).

Nunes ve ark. tip 2 DM olup KAMÖ olan hastalarda artmış retinal kalınlık ile EİDGK arasındaki korelasyonu araştırdığı çalışmada 62 göz değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen gözler santral 500 µm çapındaki alanda retinal kalınlaşma olup olmamasına göre gruplandırılmıştır. Santral 500 µm çapındaki alanda retinal kalınlık artışı tespit edilmeyen 19 gözde; retinal kalınlık ile EİDGK arasında korelasyon saptanmamıştır (R=0,062). Santral 500 µm çapındaki alanda retinal kalınlık artışı tespit edilen 43 gözde ise EİDGK ile retinal kalınlık arasında ılımlı korelasyon saptanmıştır (R= -0,459). Bu çalışmada santral 500µm' lik alanda retinal kalınlık artışı durumunda dahi, retinal kalınlık ile EİDGK seviyesi arasında korelasyon %48,8 olguda tespit edildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada retinal kalınlık ile HbA1C seviyeleri arasında da korelasyon tespit edilmemiştir (139). OKT ile retinal kalınlık ölçümleri makuler ödem hakkında faydalı bilgiler sağlasa da, GK kaybının değerlendirilmesinde tek başına güvenilir belirteç değildir. Ayrıca makuler ödem izlenen alanlardaki fotoreseptör hücrelerin durumu da GK üzerine etkili olan faktörlerdir.

Özdek ve ark. 110 hastanın 195 gözünde yaptığı çalışmada DR' si olan hastalar OKT, FFA ve klinik muayene bulguları açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada OKT ile 148 gözde retinal kalınlık artışı saptanırken; klinik muayene ile 112 gözde retinal kalınlık artışı saptanmıştır. Klinik muayene ile OKT' de elde edilen DMÖ bulgularının uyumu %77 bulunmuş (140). Bizim çalışmamızda da bu uyum oranı %76,4 olarak saptandı. Özdek ve ark. yaptığı çalışmada; OKT' de retinal kalınlaşma tespit edilen 36 (%24,3) gözde, fundus muayenesinde KAMÖ saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da OKT ile retinal kalınlaşma saptanan 106 gözden 25' i (%23,6) fundus muayenesinde gözden kaçırılmıştır. DMÖ tespitinde klinik muayene etkili bir yöntemdir. Ancak klinik muayenede DMÖ şüphesi olan olgularda OKT ile değerlendirme yapılmalıdır.

Hiperglisemi, DR ve DMÖ gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Toplum tabanlı gerçekleştirilen üç geniş çalışmanın meta-analizinde glisemi seviyesi ile retinopati sıklığı arasında dereceli bir ilişki tespit edilmiştir (14). Sıkı glisemik kontrolün (Hb1C<%7) hem tip 1 hem de tip 2 DM' li hastalarda DR gelişim ve ilerleme riskini azalttığı bildirilmiştir (141). Bizim çalışmamızda; HbA1C değeri %7' nin üzerinde olan 66 hastanın 128 gözünden 12 gözde PDR (%9,4), 42 gözde ağır PODR (%32,8) saptanırken; HbA1C

değeri %7' nin altında olan 84 hastanın 164 gözünden 6 gözde PDR (%3,7), 36 gözde ise ağır PODR (%22) bulgusu saptandı. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre HbA1C seviyesi arttıkça hastaların DR ciddiyet evresinin de arttığı görüldü. Bu verilere göre HbA1C seviyelerinin DR gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir belirteç olduğu bizim çalışmamızda da tespit edildi.

Browning ve ark. 383 hastanın 383 gözünde yaptığı çalışmada OKT ile ölçülmüş olan maküler kalınlık ile DR ciddiyet seviyesi arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. DR bulgusu olmayan, hafif ve orta PODR bulgusu olan, ağır PODR ve PDR bulgusu olan ve gerilemiş PDR bulgusu olan hastaların santral retinal kalınlık ölçümleri sırasıyla  $208\pm 22$ ,  $198\pm 25$ ,  $204\pm 26$ ,  $224\pm 38$  ve  $205\pm 27$   $\mu\text{m}$  olarak tespit edilmiştir. DR ciddiyeti arttıkça maküler kalınlıkta artış ihtimalinin de arttığı bildirilmiştir. Ciddi PODR ve PDR bulgusu olan gözlerin %15' de klinik muayenede ödem bulgusu saptanmazken; OKT ile maküler kalınlaşma tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki evrelere göre santral retinal kalınlık ölçümleri DR bulgusu olmayan grup, hafif PODR, orta PODR, ağır PODR ve PDR bulgusu olan hastalar için sırasıyla  $257\pm 30$ ,  $290\pm 81$ ,  $311\pm 100$ ,  $271\pm 82$  ve  $335\pm 115$   $\mu\text{m}$  olarak bulunmuştur (142). Bizim çalışmamızda ağır PODR ve PDR bulgusu olan gözlerin %5,2' de klinik muayenede ödem bulgusu saptanmazken, OKT ile retinal kalınlaşma tespit edilmiştir.

Garcia-Serrano ve ark. tarafından İspanya' da 8244 DM' li hastanın pupil dilatasyonundan sonra indirekt oftalmoskop ile DR tarama sonuçlarını karşılaştırmak için gerçekleştirilen çok merkezli prospektif çalışmada; tarama programına katılım oranı %84,1 olarak bildirilmiştir (143). Çalışmaya katılan hastaların %91,3' ü en az bir defa fundus muayenesine geldiği bildirilmiştir. Hastaların %3,4 'ü tedavi açısından hastaneye sevk edilmiştir. Tarama programının toplam maliyeti 53 173 € olarak belirlenmiş ve hasta başına ortalama 8,87 € olarak hesaplanmıştır. Tarama programında lazer tedavi gerekliliği tespit edilen 93 hastaya uygulanan tedavi sonucunda tahmini dört yıl görme kazanımı öngörülmüştür (144). Olası işgücü kaybı ve tedavi masrafları göz önüne alındığında; iki adet çalışan hastanın tedavi giderleri ve iş gücü kaybının maddi toplamının, bu çalışmada 8244 hastanın taraması için kullanılan bütçenin üzerinde olduğu sonucuna varılmıştır. DR'ye bağlı görme kayıplarını önlemek için düzenli tarama programları oluşturmak gerekliliği Garcia-Serrano ve ark. yaptığı çalışmada vurgulanmıştır. Risk altındaki bireylerin

bilinçlendirilmesiyle hem toplum sağlığı açısından, hem tedavi giderleri açısından hem de iş gücü kaybı açısından önemli kazanımlar elde etmek mümkündür.

Çalışmamızda, DR taramasında klinik muayene ile ETDRS protokolüne uygun bir şekilde çekilmiş olan fundus fotoğraflarının, DR ciddiyetini tespit etme ve değerlendirmede uygun bir yöntem olduğu görülmektedir. DR ciddiyetinin tespit edilmesi için dilate fundus muayenesi öncelikle tercih edilmesi gereken yöntemdir. ETDRS protokolü ile çekilen fundus fotoğrafları da DR evrelemesinde etkili olarak kullanılan diğer bir yöntemdir. Çalışmamızda bu iki yöntemin önemli derecede uyum gösterdiği tespit edildi. ETDRS protokolündeki Alan 2 fundus fotoğrafı, klinik muayene ile orta derecede uyum göstermiştir. ETDRS protokolü kadar etkili olmasa da DR varlığını tespit etmek açısından bu yöntem de faydalıdır.

OKT, DMÖ tanısında gittikçe değer kazanmaktadır. OKT ile elde edilen bulgular sayesinde fundus muayenesinde tespit edilemeyen minimal kalınlık artışları tespit edilebilmektedir. Ayrıca kantitatif veriler sunarak hasta takibinde önceki bulgularla karşılaştırma imkanı sunmaktadır. Klinik muayene bulguları ile OKT bulgularına dayanılarak konulan DMÖ tanısı istatistiksel olarak anlamlı derecede önemli uyum göstermiştir. Klinik muayene ile DMÖ tespit edebilme duyarlılığı %76,4, özgüllüğü %89,8, doğruluğu ise %84,8 hesaplanmıştır. Pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra yapılan fundus muayenesi ile OKT' de retinal kalınlık artışı olan olguların önemli bir kısmının tespit edildiği görülmektedir.

DM' li hasta sayısının gittikçe arttığı göz önüne alındığında; artan hasta sayısına zamanında tanı konulup tedavi başlanması olası görme kayıplarının önüne geçmek açısından hayati öneme sahiptir. Tedavide gecikmeler bakıma muhtaç hasta sayısını artırmanın yanı sıra iş gücü kaybı riskini de beraberinde getirmektedir. DR ve DMÖ tanısında risk altındaki topluma hızla ulaşım sağlayacak; hasta uyumu yüksek olan, kolay uygulanabilen, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek tarama programlarına ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

1. Klinik muayene bulguları ile ETDRS protokolüne uygun çekilen fundus fotoğraflarındaki bulgulara dayanılarak yapılan DR ciddiyet ölçümü istatistiksel olarak anlamlı derecede önemli uyum göstermiştir.
2. Klinik muayene bulguları ile Alan 2 ETDRS fundus fotoğrafındaki bulgulara dayanılarak yapılan DR ciddiyet ölçümü istatistiksel olarak anlamlı derecede orta uyum göstermiştir.
3. ETDRS protokolüne uygun çekilen fundus fotoğraflarındaki ve Alan 2 ETDRS fundus fotoğrafındaki bulgulara dayanılarak yapılan DR ciddiyet ölçümü istatistiksel olarak anlamlı derecede önemli uyum göstermiştir.
4. Klinik muayene bulguları ile OKT bulgularına dayanılarak konulan DMÖ tanısı istatistiksel olarak anlamlı derecede önemli uyum göstermiştir.
5. Klinik muayene ile DMÖ tespit edebilme duyarlılığı %76,4 hesaplanmıştır.
6. Klinik muayene ile DMÖ tespit edebilme özgüllüğü %89,8 hesaplanmıştır.
7. Klinik muayene ile DMÖ tespit edebilme doğruluğu %84,8 hesaplanmıştır.
8. ETDRS fotoğraflarından elde edilen bulgular ile OKT bulgularına dayanılarak konulan DMÖ tanısı istatistiksel olarak anlamlı derecede orta derecede uyum göstermiştir.
9. Tüm olguların OKT ile ölçülen santral retinal kalınlık ölçümleri ile görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0,076$ , Spearman Rho katsayısı:  $-0,104$ ).
10. Herhangi bir evrede DR bulgusu olan hastalarda; santral retinal kalınlık ile GK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $p<0,001$ , Spearman Rho katsayısı:  $-0,306$ ).
11. Olguların DR ciddiyeti arttıkça insülin kullanım oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü.
12. DR bulgusu olmayan hastalarda HbA1C seviyelerinin diğer gruplardaki hastaların HbA1C seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı.
13. DR bulgusu olmayan hastalarda GK seviyeleri, orta PODR, ağır PODR ve PDR grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
14. Hafif PODR bulgusu olan hastaların GK seviyeleri ağır PODR bulgusu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

15. DR bulgusu olmayan hastaların SRK ölçümleri PDR bulgusu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı.
16. Hastaların GK ile HbA1C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat düşük bir negatif korelasyon saptandı ( $p=0,006$ , Spearman Rrho katsayısı:  $-0,159$ )
17. İnsülin kullanan hastaların GK değerleri, OAD kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.
18. İnsülin kullanan hastaların HbA1C değerleri OAD kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
19. İnsülin kullanan hastaların santral retinal kalınlık değerleri OAD kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

## ÖZET

### **DİYABETİK RETİNOPATİ TARAMASINDA FUNDUS FOTOĞRAF, OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE KLİNİK MUAYENE BULGULARININ KARŞILAŞTIRMASI**

**Amaç:** Diabetes Mellitus' u (DM) olup daha önceden diyabetik retinopati (DR) için tedavi almamış hastalardaki DR bulgularını saptamada fundus fotoğraf, klinik muayene ve optik koherens tomografi (OKT) bulgularını karşılaştırmak

**Yöntem:** Prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada; Endokrinoloji polikliniğinde DM tanısı önceden konulmuş ve takip edilen veya yeni tanı konulmuş hastalardan daha önceden DR için tedavi almamış olan 150 hastanın 292 gözü dâhil edildi. Tam oftalmolojik muayene bulguları tek bir hekim tarafından; ETDRS protokolüne uygun çekilmiş renkli fundus fotoğrafları ve OKT çekimleri tek bir teknisyen tarafından kaydedildi. Çekilen fundus fotoğrafları, hastaların muayenesini yapan hekim tarafından hasta toplama süreci bitiminde hastalara kör bir şekilde değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların DR evrelerini belirlemek için yapılan stereoskopik fundus muayenesinde; 76 gözde (%26) DR bulgusu saptanmadı. Hafif proliferatif olmayan diyabetik retinopati (PODR) 76 olguda (%26), orta PODR 44 olguda (%15,1), ağır PODR 78 olguda (%26,7) ve proliferatif DR 18 olguda (%6,2) saptandı. DR evrelemesi için ETDRS protokolüne göre çekilen fundus fotoğrafları incelendiğinde ise 79 gözde (%27,1) DR bulgusu saptanmazken, hafif PODR 81 olguda (%27,7), orta PODR 50 olguda (%17,1), ağır PODR 68 olguda (%23,3) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) 14 olguda (%4,8) saptandı. DR evrelemesi için ETDRS protokolü Alan 2 fundus fotoğrafı incelendiğinde ise 98 gözde (%33,5) DR bulgusu saptanmazken, hafif PODR 84 olguda (%28,8), orta PODR 52 olguda (%17,8), ağır PODR 48 olguda(%16,4) ve PDR 10 olguda (%3,4) saptandı. OKT ile toplam 106 gözde (%36,3), klinik muayene ile 100 gözde (%34,2) diyabetik makula ödemi (DMÖ) saptandı. Klinik muayene bulguları ile ETDRS protokolüne uygun çekilen fundus fotoğraflarındaki bulgulara dayanılarak yapılan DR ciddiyet ölçümü önemli derecede uyum gösterdi ( $p<0,001$ ). Klinik muayene bulguları ile ETDRS protokolü Alan 2 fundus fotoğrafındaki bulgulara dayanılarak yapılan DR ciddiyet ölçümü orta derecede uyum gösterdi ( $p<0,001$ ). Klinik muayene bulguları ile OKT bulgularına dayanılarak konulan DMÖ

tanısı da önemli derecede uyum gösterdi ( $p<0,001$ ). ETDRS fotoğraflarından elde edilen bulgular ile OKT bulgularına dayanılarak konulan DMÖ tanısı orta derecede uyum göstermiştir ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** ETDRS protokolüne göre çekilmiş fundus fotoğraflarına göre yapılan DR ciddiyeti evrelemesi klinik muayene ile önemli derecede uyum göstermektedir. ETDRS protokolü Alan 2 fundus fotoğrafına göre yapılan DR ciddiyeti evrelemesi klinik muayene ile orta derecede uyumlu bulundu. Klinik muayene bulgularımız DMÖ varlığını tespit etmede etkili bir yöntemdir.

**Anahtar Kelime:** Diyabetik retinopati, OKT, fundus fotoğraf, fundus muayenesi



## SUMMARY

### COMPARISON OF CLINICAL EXAMINATION, FUNDUS PHOTOGRAPHY AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FINDINGS IN DIABETIC RETINOPATHY SCREENING

**Purpose:** To compare diabetic retinopathy (DR) findings of treatment-naive Diabetes Mellitus (DM) patients obtained with clinical examination, fundus photography and optical coherence tomography (OCT)

**Methods:** Two hundred and ninety two eyes 150 DR treatment-naive DM patients followed by our Endocrinology policlinic were included in our study. Patients were either on routine follow-up period or newly diagnosed. Complete ophthalmic examination was performed in each patient by a single examiner. Fundus photograph acquisition according to Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) protocol and OCT were performed by an experienced technician. Acquired fundus photographs were evaluated by the same examiner who is blinded to patients at the end of the study period.

**Results:** According to stereoscopic fundus examination; 76 eyes (%26) showed no signs of DR, 76 eyes (%26) showed mild non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) signs, 44 eyes (%15,1) showed moderate NPDR signs, 78 eyes (%26,7) showed severe NPDR signs and 18 eyes (%6,2) showed proliferative diabetic retinopathy (PDR) signs. According to images acquired with ETDRS protocol; 79 eyes (%27,1) showed no signs DR, 81 eyes (%27,7) showed mild NPDR signs, 50 eyes (%17,1) showed moderate NPDR signs, 68 eyes (%23,3) showed severe NPDR signs and 14 eyes (%4,8) showed PDR signs. According to Field 2 image acquired with ETDRS protocol; 98 eyes (%33,5) showed no signs DR, 84 eyes (%28,8) showed mild NPDR signs, 52 eyes (%17,8) showed moderate NPDR signs, 48 eyes (%16,4) showed severe NPDR signs and 10 eyes (%3,4) showed PDR signs. Diabetic macular edema was present in 106 and 100 eyes according to OCT and clinical examination respectively. Clinical examination and ETDRS fundus photographs showed statistically significant substantial agreement in detecting DR severity ( $p < 0,001$ ). Clinical examination and ETDRS Field 2 fundus photograph showed statistically significant moderate agreement in detecting DR severity ( $p < 0,001$ ). Clinical examination and OCT findings also showed statistically significant substantial agreement in detecting DME ( $p < 0,001$ ). ETDRS fundus photographs

and OCT findings showed statistically significant moderate agreement in detecting DME ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** In evaluation of DR severity; ETDRS fundus photography and clinical examination findings showed important agreement, whilst ETDRS Field 2 and clinical examination showing moderate agreement. Our clinical examination findings are effective in evaluation of DME presence.

**Keywords:** Diabetic retinopathy, optical coherence tomography, fundus photography, clinical examination



## KAYNAKLAR

1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016. Ankara: 2016; Bölüm 1: 15.
2. Sodeman WA. Sodeman's Pathologic physiology mechanisms of disease. 1. Baskı cilt Sodeman TM (eds.) Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1992;1204-10.
3. Hatemi H. Diabetes mellitusun tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi, 1996; 7: 497-9.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2009;32(Suppl 1):S62-S67.
5. Roglic G et al. The Burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. Diabetes Care, 2005, 28:2130-5.
6. Beaglehole R, Epping-Jordan J. Preventing chronic diseases, a vital investment. Geneva, World Health Organization, 2005.
7. Wild S et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 200 and projections for 2030. Diabetes Care, 2004, 27:1047-53.
8. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care 2006; 29:1263-8.
9. American Association of Clinical Endocrinologists. State of diabetes complications in America: a comprehensive report issued by the American Association of Clinical Endocrinologists. 2007;2, 4.
10. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. Ophthalmic Epidemiology 2007; 14:179-83.
11. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye and Vision. 2015;2:17.
12. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. JAMA 2010; 304:649-56.
13. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol. 1984Apr;102(4):527-32.

14. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008;371:736-43.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102:647-61.
16. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44:968-83.
17. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-52.
18. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Frier BM. Does severe hypoglycaemia influence microvascular complications in Type 1 diabetes? An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial database. *Diabet Med* 2012;29:1195-8.
19. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
20. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003; 138:587-92.
21. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002;109:1225-34.
22. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:910-8.
23. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:520-6.
24. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:527-32.

25. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007; 24:137-44.
26. Hogan MJ, Alvarado JA: Retina. In Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE, editors: *Histology of the human eye*, Philadelphia, 1971, Saunders, p 393.
27. Kita M, Marmor MF. Systemic mannitol increases the retinal adhesive force *in vivo*. *Arch Ophthalmol*. 1991 Oct;109(10):1449-50.
28. Kita M, Marmor MF. Effects on retinal adhesive force *in vivo* of metabolically active agents in the subretinal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992May;33(6):1883-7.
29. Foulds WS: The vitreous in retinal detachment. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975, 95: 412–16.
30. Hollyfield JG, Varner HH, Rayborn ME. Regional variation within the interphotoreceptor matrix from fovea to the retinal periphery. *Eye (Lond)*. 1990;4( Pt 2):333-9.
31. Hollyfield JG, Varner HH, Rayborn ME, Osterfeld AM. Retinal attachment to the pigment epithelium. Linkage through an extracellular sheath surrounding cone photoreceptors. *Retina*. 1989;9(1):59-68.
32. Laties AM, Enoch JM. An analysis of retinal receptor orientation. I. Angular relationship of neighboring photoreceptors. *Invest Ophthalmol*. 1971Jan;10(1):69-77.
33. Arikawa K, Molday LL, Molday RS, Williams DS. Localization of peripherin/rds in the disk membranes of cone and rod photoreceptors: relationship to disk membrane morphogenesis and retinal degeneration. *J Cell Biol*. 1992Feb;116(3):659-67.
34. Sharma RK, Ehinger BEJ: Development and structure of the retina. In Kaufman PL, Alm A, editors: *Adler's physiology of the eye*, ed 10, St Louis, 2003, Mosby, p 319.
35. Kolb H., Linberg K.A., Fisher S.K. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol*. 1992;318(2):147–87.
36. Bloomfield SA, Dacheux RF. Rod vision: pathways and processing in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res*. 2001 May;20(3):351-84.
37. Witkorsky P: Functional anatomy of the retina. In Tasman W, Jaeger A, editors: *Duane's foundations of clinical ophthalmology*, vol 1, Philadelphia, 1994, Lippincott.
38. Linberg KA, Fisher SK. An ultrastructural study of interplexiform cell synapses in the human retina. *J Comp Neurol*. 1986 Jan 22;243(4):561-76.

39. LaCour M: The retinal pigment epithelium. In Kaufman PL, Alm A, editors: Adler's physiology of the eye, ed 10, St Louis, 2003, Mosby, sayfa 348.
40. Zinn KM, Benjamin-Henkind J: Retinal pigment epithelium. In Jakobiec FA, editor: Ocular anatomy, embryology, and teratology, Philadelphia, 1982, Harper & Row, sayfa 533.
41. Fine BS, Yanoff M: The retina. In Fine BS, Yanoff M, editors: Ocular histology, ed 2, Hagerstown, Md, 1979, Harper & Row, sayfa 59.
42. La Cour M, Ehinger B: The Retina. The biology of the eye, Fischbarg J, ed. Amsterdam, the Netherlands, 2006, Elsevier, sayfa 195–252.
43. Ramírez JM, Triviño A, Ramírez AI, Salazar JJ, García-Sánchez J. Structural specializations of human retinal glial cells. *Vision Res.* 1996 Jul;36(14):2029-36.
44. Cunha-Vaz JG. The blood-ocular barriers: past, present, and future. *Doc Ophthalmol.* 1997;93(1-2):149-57.
45. Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Jun;41(7):1981-9.
46. Hart M: Visual adaptation. In Hart WM Jr, editor: Adler's physiology of the eye, ed 9, St Louis, 1992, Mosby, sayfa 523.
47. Cohen AI: The retina. In Hart MJ Jr, editor: Adler's physiology of the eye, ed 9, St Louis, 1992, Mosby, sayfa 579.
48. Horton JC: The central visual pathways. In Hart WM Jr, editor: Adler's physiology of the eye, ed 9, St Louis, 1992, Mosby, sayfa 728.
49. Farber DB, Flannery JG, Lolley RN, Bok D. Distribution patterns of photoreceptors, protein, and cyclic nucleotides in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985 Nov;26(11):1558-68.
50. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol.* 1990 Feb 22;292(4):497-523.
51. Picaud S: Retinal biochemistry. In Adler's physiology of the eye Kaufman PL Alm A, editor: St Louis, 2003, Mosby, sayfa 382–408.
52. La Cour M, Tezel T: The retinal pigment epithelium. In Fischbarg J, ed. The biology of the eye, 2006, Elsevier, 253–271.

53. Wu SM: Intracellular light responses and synaptic organization of the vertebrate retina. In Kaufman PL, Alm A, editors: Adler's physiology of the eye, ed 10, St Louis, 2003, Mosby, pp 422–438.
54. Turner PL, Mainster MA. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol*. 2008 Nov;92(11):1439-44.
55. Berson DM. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch*. 2007 Aug;454(5):849-55.
56. Rapp LM, Maple SS, Choi JH. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Apr;41(5):1200-9.
57. Nussbaum JJ, Pruett RC, Delori FC. Historic perspectives. Macular yellow pigment. The first 200 years. *Retina*. 1981;1(4):296-310.
58. Warwick R: The eyeball. In Warwick R, editor: Eugene Wolff's anatomy of the eye and orbit, ed 7, Philadelphia, 1976, Saunders, sayfa 99.
59. Ahnelt PK. The photoreceptor mosaic. *Eye (Lond)*. 1998;12 ( Pt 3b):531-40.
60. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 May;33(6):2012-8.
61. Cogan DG, Kuwabara T. The mural cell in perspective. *Arch Ophthalmol*. 1967 Aug;78(2):133-9.
62. Chakravarthy U, Gardiner TA. Endothelium-derived agents in pericyte function/dysfunction. *Prog Retin Eye Res*. 1999 Jul;18(4):511-27.
63. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson C, et al. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol* 1983;67:759–65.
64. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813–820.
65. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *Clin Invest*. 2001;108:1341–1348.
66. Pierce E, Foley E, Smith L. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1996;114:1219–28.

67. Noma H, Funatsu H, Yamashita H, et al. Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy: Possible balance between vascular endothelial growth factor and endostatin. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1075–80.
68. Becerra EM, Morescalchi F, Gandolfo F, et al. Clinical evidence of intravitreal triamcinolone acetate in the management of age-related macular degeneration. *Curr Drug Targets* 2011;12(2):149–72.
69. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: ETDRS Report Number: 2. *Ophthalmology* July, 1987 Vol.94 Number: 7:761-74.
70. Sun JK, Miller JW, Aiello LP. Proliferative Diabetic Retinopathy. In: Albert DM, Miller JW. *Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*, 3rd Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008: 1807-27
71. Olsen TW, Adelman RA, Flaxel CJ, Folk JC, Pulido JS, Regillo CD, Hyman L. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016> 17.12.2016)
72. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001;131:44-9.
73. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
74. Strom C, Sander B, Larsen N, et al. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:241-5.
75. McDonald HR, Williams GA, Scott IU, et al. Laser scanning imaging for macular disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114:1221-8.
76. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4963-73.
77. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, et al. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008;145:894-901.

78. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, et al. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1745-52.
79. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al, READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:139-45.
80. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al, RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
81. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-36.
82. Browning DJ, Apte RS, Bressler SB, et al. Association of the extent of diabetic macular edema as assessed by optical coherence tomography with visual acuity and retinal outcome variables. *Retina* 2009;29:300-5.
83. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
84. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93:611-7.
85. Ergin MM, Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması. Özkan Ş, Akar S (ed). *Diyabetik Retinopati*. İstanbul: Dilek Ofset, 2000: 11-15.
86. Guillermo AU, Ariadna SL, Agarwal S, Agarwal A, Apple DJ, Buratto L, Alio JL, Pandey SK, Agarwal A. *Textbook of ophthalmology*. Volume 4; Retina and vitreous, systemic diseases, miscellaneous, New Delhi 2002: 2560-2580.
87. Wilkinson CP, Ferris FLIII, Klein RE, et al: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110:1677–1682.
88. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications inpatients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837–53.

89. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
90. Soliman AZ, Silva PS, Diala PA, et al. Awareness of retinopathy and timeliness of follow-up among patients presenting to a diabetes teleophthalmology program. *IOVS* 2011, ARVO abstract 1287/A37.
91. Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006;26(5):562–70.
92. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
93. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy: ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991;98:757-65.
94. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, et al. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 20. *Arch Ophthalmol* 1995;113:52-5.
95. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002;134:204-13.
96. Larsen N, Godt J, Grunkin M, et al. Automated detection of diabetic retinopathy in a fundus photographic screening population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:767-71.
97. Leese GP, Ellis JD, Morris AD, Ellingford A. Does direct ophthalmoscopy improve retinal screening for diabetic eye disease by retinal photography? *Diabet Med* 2002;19:867-9.
98. Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, et al. The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2006;29:2205-9.
99. Glassman AR, Beck RW, Browning DJ, et al. Comparison of optical coherence tomography in diabetic macular edema, with and without reading center manual grading from a clinical trials perspective. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:560-6.

100. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1990;7:360.
101. Khadem JJ, Buzney SM, Alich KS. Practice patterns in diabetic retinopathy: part 1: analysis of retinopathy follow-up. *Arch Ophthalmol*. 1999 Jun;117(6):815-20.
102. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. World Health Organization Public Health Papers. No.34 1968: 1-163.
103. Screening for diabetic retinopathy in Europe 15 years after the St. Vincent Declaration.
104. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
105. Gangwani RA, Lian JX, McGhee SM, Wong D, Li KK. Diabetic retinopathy screening: global and local perspective. *Hong Kong Med J*. 2016 Oct;22(5):486-95.
106. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 suppl):786-806.
107. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004;111:1055-62.
108. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1258-63.
109. Silva PS, Cavallerano JD, Tolls D, et al. Potential efficiency benefits of nonmydriatic ultrawide field retinal imaging in an ocular telehealth diabetic retinopathy program. *Diabetes Care* 2014;37:50-5.
110. Kim JD, Warren C, Shachar T, Goldberg MR, Kim JE. Comparison of non-mydriatic ultra-widefield fundus photography to standard early treatment of diabetic retinopathy study 7-fields in diabetic retinopathy screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:600.
111. Haddock LJ, Kim DY, Mukai S. Simple, inexpensive technique for high-quality smartphone fundus photography in human and animal eyes. *J Ophthalmol* 2013;2013:518479.
112. Aydın A, Bilge AH Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glokom Katarakt Oftalmoloji Dergisi* 2007, Cilt 2, Sayı 2. 077-082.

113. Fujimoto JG, Hee MR, Huang D, et al. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: Optical coherence tomography of ocular diseases. Second edition. Thorofare,NJ: Slack Inc. 2004,3-20.
114. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010 May;21(3):172-7.
115. Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*. 2009;301(20):2129-40.
116. Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA* .2003;290(15):2057-60.
117. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-136.
118. Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Global Health*. 2013;1(6):e339-e349.
119. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1033-46.
120. Alcubierre N, Rubinat E, Traveset A, Martinez-Alonso M, Hernandez M, Jurjo C, Mauricio D. A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Aug 20;12:131.
121. National Institute for Clinical Excellence. Management of Type 2 Diabetes: Retinopathy—Screening and Early Management. London, UK: Inherited Clinical Guideline;2002.
122. Goh JK, Cheung CY, Sim SS, Tan PC, Tan GS, Wong TY. Retinal Imaging Techniques for Diabetic Retinopathy Screening. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Feb 1;10(2):282-94.
123. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Noble J, Aiello LM, Aiello LP. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2012 Sep;154(3):549-59.
124. Rasmussen ML, Broe R, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, Grauslund J. Comparison between Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 7-field retinal photos and non-mydriatic, mydriatic and mydriatic steered widefield scanning laser

ophthalmoscopy for assessment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2015 Jan-Feb;29(1):99-104.

125. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, Avogaro A, Midena E. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabeticretinopathy study fields. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):111-8.

126. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK (2006) Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophtalmol* 142: 405-12.

127. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG: Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360–70.

128. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG: Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019– 29.

129. Otani T, Kishi S, Maruyama Y: Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688– 93.

130. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Mandonado MJ, Moreno-Montanes J, Garcia-Layana A: Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1588–94.

131. Goebel W, Kretzchmar-Gross T: Retinal thickness in diabetic retinopathy: A study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002;22:759–67.

132. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH: Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:266–70.

133. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Iaccher B, Fiore T, Maestranzi G: Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:482–87.

134. Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S: Morphological and functional analysis of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:96–101.

135. Kang SW, Park CY, Ham DI: The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:313–22.
136. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, Fung S, Powner MB, Platteau E, Bunce CV, Fruttiger M, Patel PJ, Tufail A, Egan CA. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Mar 28;54(3):2353-60.
137. Hannouche RZ, Avila MP, Isaac DL, Silva RS, Rassi AR. Correlation between central subfield thickness, visual acuity and structural changes in diabetic macular edema. *Arq Bras Oftalmol*. 2012 May-Jun;75(3):183-7.
138. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina*. 2010 May;30(5):774-80.
139. Nunes S, Pereira I, Santos A, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME. *Br J Ophthalmol*. 2010 Sep;94(9):1201-4.
140. Özdek SC, Erdiñç MA, Gürelik G, Aydın B, Bahçeci U, Hasanreisiođlu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*. 2005;219:86–92.
141. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(8):902–16.
142. Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008 Mar;115(3):533-39.
143. García-Serrano JL, Serrano-Laborda D, López-Pozas M, Cabello-Aparicio C, Castro-Rosales L. [The Granada Diabetic Retinopathy Study. Direct screening of 8,244 patients. I]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Nov;82(11):681-9.
144. Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1996; 124:164-69.