

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**GÖZ KLİNİĞİ**

**DİYABET SÜRESİ VE HBA1C DÜZEYİNİN**  
**KORNEA ENDOTEL MORFOLOJİSİ**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. SALİH ÇOLAK**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. PELİN YILMAZBAŞ**

**ANKARA, 2018**

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**GÖZ KLİNİĞİ**

**DİYABET SÜRESİ VE HBA1C DÜZEYİNİN**  
**KORNEA ENDOTEL MORFOLOJİSİ**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. SALİH ÇOLAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. PELİN YILMAZBAŞ**

**ANKARA, 2018**

## İçindekiler

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	10
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. Diabetes Mellitus ve Göz Bulguları .....	11
2.1.1. Kornea.....	11
2.1.2. Lens.....	11
2.1.3. Glokom .....	12
2.1.4. Optik Sinir.....	13
2.1.5. Diyabetik Retinopati .....	13
2.2. Kornea .....	19
2.2.1. Kornea Embriyolojisi.....	19
2.2.2. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi .....	20
2.3. Kornea Endotelinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler .....	26
2.3.1. Speküler Mikroskopi (SM) .....	26
2.3.2. Konfokal Mikroskopi(KM).....	28
2.3.3. Optik Koherens Tomografi (OCT) .....	29
2.3.4. Pakimetri (PM).....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA .....	41
6. SONUÇ .....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

İhtisasım süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde emeği geçen, gerek teorik gerekse göz cerrahisi alanında yetişmemde büyük emeği ve katkısı olan, eğitimim süresince iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren, her türlü imkanı sağlayan, bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan kaçınmayan değerli hocam Prof. Dr. Pelin Yılmazbaş'a eğitimimizin her aşamasında bulunan eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Ufuk Elgin'e, tez konusu bulmama yardım eden Op. Dr. Dilek İleri'ye tüm eğitim görevlisi hocalarıma, değerli uzman hekimlerimize, beraberce uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarımlın her birine, kliniğimizde çalışan hemşirelere ve personellerimize, hayatımlın her aşamasında beni destekleyen aileme ve üzerimde emeği olan herkese teşekkür ve saygılarımlı sunarım.

**DR. SALİH ÇOLAK**

**ANKARA-2018**

## ÖZET

**Amaç:** NPDR ve PDR si olan DM hastalarında kornea endotel hücre sayısını sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmalı olarak incelemek.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif klinik çalışmamıza, Ocak 2016 – Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, DM'li toplam 45 hastanın 90 gözü ve sağlıklı 45 bireyin 90 gözü olmak üzere toplam 180 göz çalışmaya dahil edildi. DM'li hastaların gözleri proliferatif olmayan diyabetik retinopatisi (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki gruptaki gözler kendi aralarında HbA1c düzeyine ve DM süresine göre kornea endoteli hücre yoğunluğu (CD), varyasyon katsayısı (CV), standart deviasyon ve hegzagonalite açısından karşılaştırıldı. NPDR ve PDR olan gruplar ayrıca kontrol grubu ile aynı değişkenler açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** DM tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında ECD, CV, SD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Ancak 6A(hegzagonalite) ve CCT ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. DM tanılı hastaların HbA1c düzeyleri ve DM süreleri ile ECD değerleri arasında negatif yönde, SD değerleri ile pozitif yönde korelasyon saptandı. Ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. PDR hastalarında NPDR hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı ECD değerlerinde azalma ve SD değerlerinde artma fark saptanırken CV, 6A, CCT değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Retinopatisi olan DM hastalarında kornea endotel sayısı sağlıklı bireylere göre düşüktür. Retinopati şiddeti ile kornea endotel hücre yoğunluğu arasında bir korelasyon mevcuttur. Retinopatili DM hastalarında ise kornea endotel hücre sayısı, NPDR grubuna göre PDR grubunda belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Diyabet, gözde sadece vasküler dokuları değil avasküler korneayı da olumsuz etkilemektedir.

## SUMMARY

**Objective:** The aims of this study are to investigate the effects of the HbA1c level and the duration of DM in the DM patients to the corneal endothelium morphology and to compare corneal endothelial cell counts with healthy individuals and DM patients with NPDR and PDR.

**Material and Methods:** A total of 180 eyes, 90 of them belonging to 45 DM patients and the other 90 of them belonging to 45 healthy individuals, who applied to the Health Sciences University Ulucanlar Eye Training and Research Hospital between January 2016 and January 2017 were included in this clinic prospective study. Patients with DM were divided into two groups as those with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and those with proliferative diabetic retinopathy (PDR). The eyes in these two groups were compared in terms of HbA1c level, DM duration, corneal endothelial cell density (CD), coefficient of variation (CV), standard deviation and hexagonality. The groups were also compared with the control group in terms of the same variables.

**Results:** A statistically significant difference was found in the ECD, CV and SD measurements between the DM patients and the control group. However, there was no statistically significant difference between 6A (Hexagonality) and CCT measurements. Significant negative correlations were found in the DM patients between HbA1c levels and ECD values of patients and DM duration and ECD values of patients and significant positive correlations were found between HbA1c levels and SD values of patients and DM duration and SD values of patients. There was a statistically significant difference between DM patients with the diagnosis of NPDR and PDR in the ECD and SD values. But there wasn't any statistically significant difference between CV, 6A and CCT values.

**Conclusion:** The number of corneal endothelium in DM patients with retinopathy is lower than in healthy individuals. There is a correlation between retinopathy severity and corneal endothelial cell density. In DM patients with retinopathy, corneal endothelial cell count was significantly lower in the PDR group than in the NPDR group. Diabetes affects negatively not only vascular tissues but also avascular cornea.

## KISALTMALAR

1. DM: Diyabetes mellitus,
2. DRP: (*DR: Diabetic retinopathy*) Diyabetik retinopati,
3. BKİ: Beden kitle indeksi,
4. GSH: Glutasyon,
5. AOPP: Advanced oxidative proteine product, İleri oksidatif protein ürünleri,
6. MDA: Malondialdehit,
7. SOD: Süperoksit dismutaz,
8. PAAG: Primer açık açılı glokom,
9. OH: Oküler hipertansiyon,
10. NVİ: Neovascularization of iris, İris neovaskularizasyonu,
11. VEP: Visually Evoked Potentials, Görsel uyarılmış potansiyeller,
12. İRMA: İntraretinal mikrovasküler anomaliler,
13. VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörüne,
14. DMÖ: Diyabetik maküla ödemi,
15. UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group,
16. WESDR: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy,
17. HT: Hipertansiyon,
18. PDR: (*Proliferative diabetic retinopathy*) Proliferatif diyabetik retinopati,
19. NPDR: (*Non-proliferative diabetic retinopathy*) Proliferatif olmayan diyabetik retinopati,
20. BUN: Kan üre nitrojeni,
21. NADPH: Nikotinamid adenin difosfat hidrojen,
22. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, Erken tedavi diyabetik retinopati çalışma grubu,
23. KMÖ: Kistoid maküla ödemi,
24. RPE: Retina pigment epiteli,
25. KAMÖ: Klinik anlamlı maküla ödemi,
26. NV: Neovaskularizasyon,
27. NVD: Optik diskte neovaskularizasyon,
28. NVE: Retinanın başka herhangi bir yerinde neovaskularizasyon,
29. VİH: Vitreus içi hemoraji,
30. İLM: internal limitan membran,
31. US: Ultrasonografi,
32. TRD: Traksiyonel retina dekolmanı,
33. RFF: Renkli fundus fotoğrafı,

34. OCT: Optik koherens tomografi,
35. FFA: Fundus floresein anjiyografisi,
36. GİB: Göz içi basıncı,
37. ÖK: Ön kamara,
38. ATPaz: Adenozin trifosfataz,
39. SM: Speküler mikroskopi,
40. PM: Pakimetri,
41. KM: Konfokal mikroskopi,
42. MİN: Minimum hücre alanı,
43. MAX: Maksimum hücre alanı,
44. AVG: (*Average cell area*) Ortalama büyüklükteki hücre alanı,
45. SD: Standart deviasyon,
46. CV: (*Coefficient of Variation*) Hücre değişkenlik katsayısı,
47. CD: (*Endothelial cell Density*) mm<sup>2</sup> deki hücre sayısı, hücre yoğunluğu,
48. DGK: Düzeltilmemiş görme keskinlikleri,
49. DEİGK: Düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri,
50. SKK: (*CCT: Central corneal thickness*) Santral kornea kalınlığı,
51. D: Diyoptri.

## RESİM, ŞEKİL VE TABLOLAR

**Resim 1.** İris neovaskularizasyonu

**Resim 2.** Diyabetik papillopati

**Resim 3.** Kornea katmanları

**Resim 4.** Endotel Hücre Fonksiyonları

**Resim 5.** Tomey EM-4000 SM ölçüm ekranı

**Şekil 4.1.** DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında HbA1c düzeyinin dağılımı

**Şekil 4.2.** DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında sağ ve sol göze ait ECD ölçüm değerinin dağılımı

**Şekil 4.3.** DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında sağ ve sol göze ait SD ölçüm değerinin dağılımı

**Şekil 4.4.** DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında sağ ve sol göze ait CV ölçüm değerinin dağılımı

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol grupları arasında yaşın ve HbA1c değerinin dağılımı

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol grupları arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

**Tablo 4.3.** NPDR ve PDR hastaları arasında yaşın, DM süresinin ve HbA1c değerinin dağılımı

**Tablo 4.4.** NPDR ve PDR hastaları arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

**Tablo 4.5.** NPDR ve PDR hastalarının kendi içinde yaş, HbA1c ve DM süresi ile *sağ* göz speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

**Tablo 4.6.** NPDR ve PDR hastalarının kendi içinde yaş, HbA1c ve DM süresi ile *sol* göz speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

**Tablo 4.7.** Hasta ve kontrol gruplarının kendi içinde sağ ve sol göz arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

**Tablo 4.8.** NPDR ve PDR hastalarının kendi içinde sağ ve sol göz arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM); endojen insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokulardaki etkisinin azalmasına bağlı olarak gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri gibi bozukluklarla karakterize bir kronik multisistemik metabolizma hastalığıdır. Diyabet terimi ilk kez milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokyalı Areateus tarafından kullanılmış. Diyabetin patogenezinin ve göz patolojileri ile ilişkisinin keşfi ise 19. yüzyıl ortasında gerçekleşmiştir. İlk olarak 1846'da Fransız oftalmolog Appolinaire Bouchardat kataraktı olmayan diyabetli hastalarda görme kaybı geliştiğini rapor etmiştir. 1851'de oftalmoskopun keşfinden sonra 1855'te Eduard Jaeger DM'de maküler değişiklikleri, 1876'da Wilhelm Manz ise diyabetik retinopatideki proliferatif değişiklikleri tanımlamıştır<sup>1,2</sup>.

Diyabetik retinopati (DRP); DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, günümüzde 20-75 yaş arasındaki görme kayıplarına yol açan en önemli nedenlerinden biridir. 1890'da Julius Hirschberg DRP'yi, santral punktat retinit, hemorajik form, retina infarktı ve hemorajik glokom olmak üzere 4 tipte sınıflandırmıştır. Günümüzde diyabetik retinopati, proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) (hafif, orta ve ciddi) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere sınıflandırılmaktadır<sup>1,3</sup>. DRP ilerleyici niteliktedir<sup>4,5</sup>.

DRP tanısı, dilate pupilden yapılan slit lamp biyomikroskopi, indirekt oftalmoskopi ve fundus fluorescein anjiyografi ile konulur. Görme keskinliği DRP hakkında yeterli bilgi vermez çünkü ağır PDR'li hastalarda bile görme keskinliği tam olabilmektedir<sup>5</sup>.

DRP endüstriyel ülkelerde yeni oluşan körlüğün bir numaralı sebebidir . DRP'nin erken saptanması ve lazer fotokoagülasyon ile zamanında tedavisi diyabetik retinopatinin kendisini engellememesine rağmen, körlüğe yol açan komplikasyonlarını azaltmaktadır<sup>5</sup>. Lazer fotokoagülasyon tedavisi ile diyabetik maküler ödeme bağlı orta derecede görme kaybı insidansı %50-60 ve PDR'ye bağlı ciddi görme kaybı insidansı %60 azaltılabilir<sup>6</sup>.

DM retinada değişikliklere yol açtığı gibi gözün diğer kısımlarında ve dolayısıyla korneada da değişikliklere yol açmaktadır. Kornea hassasiyetinde azalma, kornea abrazyonu, tekrarlayan kornea erozyonları ve kornea ödemi diyabetik olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Kornea endotel sayısında azalma ve kornea endotel morfolojisinde değişiklikler tespit edilmiştir. Bunlara bağlı olarak da santral kornea kalınlığında artış tespit edilmiştir<sup>7</sup>.

Diyabet hastalarında endotel sayısı, morfolojisi ve kornea kalınlığı diyabetin süresine

göre değişiklikler gösterebilmektedir. Çalışmamızın ana konusu, 40-60 yaş arası diyabetli hastalarda, diyabet süresi ve HbA1c düzeyi ile kornea endotel sayısındaki, morfolojisindeki değişikliklerin, aynı yaş grubundaki DM'li olmayan bireyler ile karşılaştırmalı olarak ortaya çıkarılmasıdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Diabetes Mellitus ve Göz Bulguları**

Diabetes mellitus gözdeki kornea, lens, iris, retina ve optik sinir gibi yapıları ve glob dışında da göze gelen kranial sinirleri (3, 4, 6) etkileyebilen bir hastalıktır<sup>3</sup>.

#### **2.1.1. Kornea**

DM'li hastalarda kornea epitelinin bariyer fonksiyonu bozulmuştur. HbA1c düzeyi yüksek olan DM'li hastalar, epitel bariyer fonksiyonunun bozulmasına daha yatkındırlar. Diyabetik kornealarda normalden daha kolay ayrılabilen bir epitel bazal membran mevcuttur<sup>8,9</sup>. DM'li hastalarda kornea abrazyonları, superior punktat keratit, rekürren kornea ülseri, persistan epitel defekti ve mikrobiyal keratit daha sık görülmektedir. Kornea epitel bazal membran ve stroması arasındaki yapışıklık, DM'li hastalarda normal popülasyondaki kadar sıkı değildir. Periferik nöropatinin (N. Trigemini ve dallarının etkilenmesine bağlı) lakrimal gland fonksiyonlarını etkilemesine bağlı olarak Schirmer testi ile yapılan bazal gözyaşı sekresyonunda ve ayrıca kornea hassasiyetinde önemli derecede azalma gösterilmiştir. Kornea hassasiyeti, DM'nin süresiyle ve DRP'nin şiddetiyle orantılı olarak azalmaktadır<sup>10</sup>. Ayrıca konjonktiva impresyon sitolojisinde, konjonktival skuamöz metaplazi ve goblet hücre yoğunluğunda azalma görülebilir. Diyabetik nöropatiye ikincil göz kapaklarında, konjonktivada ve korneada yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. Kornea ve konjonktiva komplikasyonları spontan olarak meydana gelebilir fakat daha çok cerrahi strese bağlı meydana gelmektedir<sup>11,12</sup>.

#### **2.1.2. Lens**

Katarakt diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara göre daha erken yaşta, daha sık meydana gelir. Daha hızlı ilerleme gösterir ve diyabetin süresi ile ilişkilidir<sup>13</sup>. Diyabetik hastalarda katarakt riski 2-4 kat daha fazladır. 40 yaş altındaki diyabetik hastalarda ise katarakt riski 15-25 kattır .

Morfolojik olarak diyabet hastalarındaki katarakt, diyabet olmayan yaşlı katarakt

hastalarinkinden ayırt edilemez. Diyabet hastalarında katarakta neden olan mekanizmalar tam bilinmemekle birlikte artmış fruktoz konsantrasyonu, DM olan ve olmayan kataraktlı hastalarda oksidatif stresi indükleyerek katarakt yapıcı rol oynayabilir . Ayrıca DM'li katarakt hastalarında glutasyon (GSH), ileri oksidatif protein ürünleri (AOPP), malondialdehit (MDA) ve Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerinde DM'li olmayan katarakt hastalarına göre anlamlı şekilde artış gözlemlenmiştir. Hem lens hem de serumda çinko ve bakırın konsantrasyonları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diyabet hastalarında erken katarakt oluşumunda ve diyabetik komplikasyonlarda major faktörlerden birisi oksidatif streştir<sup>14</sup>.

### 2.1.3. Glokom

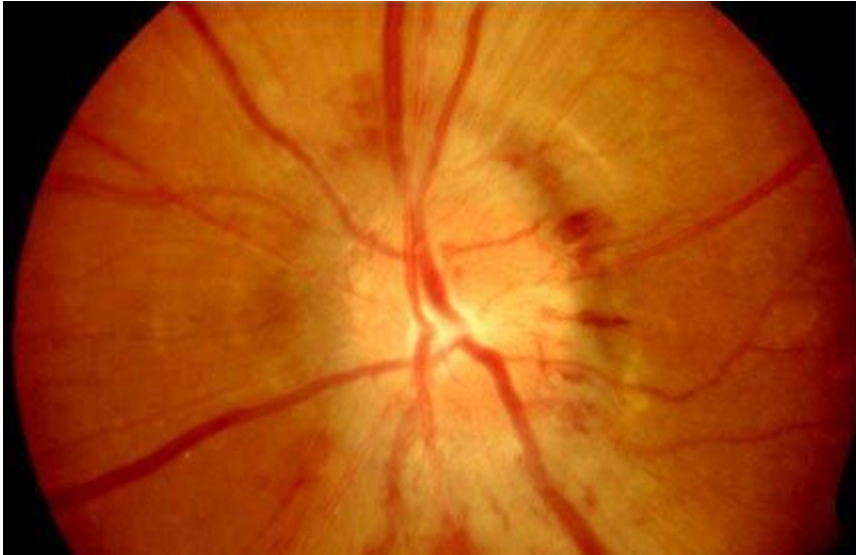
Diyabetik hastalarda PAAG ve oküler hipertansiyon (OH) prevalansı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %5,5 ve %2,8). Benzer şekilde PAAG tanılı hastalarda diyabet görülme oranı glokomu olmayanlarda diyabet görülme oranının yaklaşık iki katıdır (sırasıyla %13, %6,9)<sup>15,16</sup>. İris neovaskularizasyonu (NVI) PDR'li hastalarda görülür. Neovasküler glokom tüm diyabetlilerin %2,1'inde PDR'li hastaların ise %21,3'ünde görülür.



**Resim 1.** İris neovaskularizasyonu

#### 2.1.4. Optik Sinir

DRP'si olmayan birçok DM'li hastada görsel uyarılmış potansiyellerde (VEP: Visually Evoked Potentials) artmış latans ve azalmış amplitüdle ortaya konulan subklinik optik nöropati mevcuttur. Bu hastalarda optik diskte hiperemik olmayan soluk şişme ile karakterize ön iskemik optik nöropati riski artmıştır. Bunun yanında hiperemik akut optik disk ödemiyle karakterize diyabetik papillopati de görülür. Diyabetik papillopati, daha çok tip 1 DM'li hastalarda (%70) olmak üzere tip 2 DM'li hastaların da (%30) bir veya iki gözünde, ağrısız, hafif görme kaybıyla seyreden benign optik disk ödemidir. Diyabetik papillopati tanısında kullanılan kriterler; diyabet varlığı, %60 tek taraflı optik disk ödemi ve hafif optik sinir disfonksiyonudur<sup>17</sup>. Tedavi gerektirmez. Genellikle 2-10 ayda kendiliğinden düzelir<sup>18</sup> İdiopatik ön iskemik optik nöropati, diyabet hastalarında görülebilir. Diyabet hastalarında diyabet olmayanlar ile aynı yaş grubunu etkiler (40-60 yaş). Genellikle tek taraflı, ağrısız görme azalması ile karakterizedir. 5 yıl içinde diğer gözün tutulma oranı %12-19'dur. Görme keskinliğindeki kayıp hafif olabileceği gibi ağır da (ışık hissi) olabilir. Optik diskte hiperemik olmayan soluk şişme belirgin özelliğidir. Ödemin gerilemesiyle segmenter ya da diffüz optik atrofi görülebilir. Tedavide izlem, oral 80-325 mg aspirin ve nokturnal hipotansiyonu önlemek için hastanın antihipertansif ilacını yatarken almaması önerilir<sup>18,19</sup>



**Resim 2.** Diyabetik papillopati

#### 2.1.5. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DRP), retinadaki prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopati tablosudur. DM'li hastalarda görme kaybına yol açan, 20-65 yaş

arasında en sık yasal körlüğe neden olan, tedavi edilebilen, DM'nin en sık görülen, mikrovasküler komplikasyondur. Mikrovasküler damarlarda oklüzyona bağlı olarak retina iskemisi, retinada hipoksi ve sonuçta arteriovenöz şantlar (intraretinal mikrovasküler anomaliler-IRMA) ve retinadaki iskemik hipoksik dokudan salınan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) bağlı retinada ve optik diskte neovaskülarizasyonlar görülebilir. Mikrovasküler damarlardaki sızıntıya bağlı olarak lokalize, diffüz retina ödemi görülebilir. DRP sürecinin herhangi bir aşamasında diyabet hastalarında maküla bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize diyabetik maküla ödemi (DMÖ) de gelişebilir.

### **2.1.5.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi**

Dünya popülasyonunun yaklaşık %1,5-2'sinde diyabet mevcuttur. Diyabetik hastaların da yaklaşık % 25'nin herhangi bir evrede DRP'ye sahip olduğu düşünülmektedir<sup>20</sup>. Tip 2 diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra % 80'lerin üzerine çık maktadır. DRP'li hastalarda görülen maküler ödem görme kayıplarının %50'sinden sorumludur. Genel olarak tüm diyabetik hastaların yaklaşık %9'unda, makülanın santralinde bir optik disk çapı kadar olan alanda maküla ödemi saptanmıştır. Bu olguların %40'ında maküla merkezi etkilenecek GK 0.5'in altına indirmektedir. DMÖ'nün görülme sıklığı hastalığın başlangıç zamanı ve süresi ile korelasyon göstermektedir. 30 yaşından önce (erken başlangıçlı) diyabeti saptanan olgularda 10 yıl sonrasında DMÖ insidansı %0.05, 30 yaşından sonra geç başlangıçlı saptananlarda 3 yıllık takip sonunda Tip 1'de % 3, Tip 2'de % 8 olarak izlenmiştir. DMÖ saptanan hastaların yaklaşık olarak %50'sinde takip eden 2 yıl içerisinde GK'de 2 veya daha fazla sıra görme kaybı görülür. Retinopati gelişen her hastada körlük gelişmese de, diyabete bağlı görme kayıpları hastaların günlük aktivitelerinde önemli problemler yaşamalarına neden olmaktadır<sup>21</sup>.

### **2.1.5.2. Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri**

2.1.5.2.a. Diyabetin süresi ve tipi: DRP ve maküla ödemi gelişimini belirleyen önemli risk faktörlerinden biri diyabetin süresidir. DRP, tip 1 diyabette ilk 10 yılda nadir görülürken, 30 yıldan sonra % 32 oranında görülmektedir. Tip 2 diyabette ise ilk yıllarda % 3 iken, 25 yıldan sonra % 28 olarak bildirilmiştir. Ayrıca diyabetin tipi makülopati gelişiminde de önem taşımaktadır. Tip 1 diyabette % 11,2 oranında DMÖ görülürken, tip 2 diyabette % 8,4 olarak görüldüğü bildirilmiştir<sup>21</sup>.

2.1.5.2.b. **Glisemik Kontrol:** DRP gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile

belirlenir. Normal popülasyonda % 4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyrederek (Bayrak ve ark 2003). Klein ve ark. yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her % 1'lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir<sup>22</sup>.

**2.1.5.2.c. Retinopatinin Evresi:** Bresnick'in çalışmasında NPDR'de %3, orta ve ağır NPDR'de % 38 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir<sup>23</sup>. Ancak DRP'nin evresinden bağımsız olarak da ciddi görme kayıpları gelişmektedir ve sebep olarak diyabetik makülopati gösterilmiştir. Maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak kendini gösteren diyabetik makülopatinin proliferatif evredeki görme kayıplarının % 80'ninden sorumludur<sup>24</sup>.

**2.1.5.2.d. Hiperlipidemi:** Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy ve ETDRS çalışmalarında yüksek kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir<sup>25,26</sup>. Total ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışın geniş ve çok sayıda sert eksüdaya neden olduğu ve bununla birlikte maküler ödemin de görüldüğü gösterilmiştir.

**2.1.5.2.e. Hipertansiyon:** Sistemik hipertansiyon DRP'de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sistolik hipertansiyon tip 1 ve 2 diyabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir<sup>21</sup>.

**2.1.5.2.f. Renal Yetmezlik:** Retinopatili hastaların % 30'unda proteinüri, yüksek kan üre azotu ve yüksek kreatinin seviyeleri bulunmaktadır ve proliferatif evreye geçişte ciddi risk faktörüdür. Üremi optik disk ödemine, yaygın retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavisi ile birlikte ödemde azalma görülmüştür<sup>27</sup>.

**2.1.5.2.g. Gebelik:** Diyabetik hamilelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığı diyabetik retinopati progresyonunu ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Maküler ödem genellikle hamileliğin üçüncü trimestrinde gerilemesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olmaktadır<sup>28</sup>.

**2.1.5.2.h. Anemi:** Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri DRP' de risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksüdaların azaldığı gözlenmiştir<sup>26</sup>.

**2.1.5.2.j. Oküler Patolojiler:** Tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, miyopi, optik atrofi,

glokom, geniş koryoretinal skarlı gözlerde diğer göze göre daha az retinopati geliştiği ve var olan retinopatinin daha az ilerleme gösterdiği saptanmıştır<sup>29</sup>. Katarakt cerrahisinin DRP ve DMÖ üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir<sup>30</sup>. Panretinal fotokoagülasyon yapılan hastaların % 43'ünde maküler ödemde geçici artış görülürken, bunların % 25 'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir<sup>31</sup>. YAG lazer kapsülotomi maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanıklıkları DRP ve DMÖ' de prognozu kötüleştirmektedir<sup>32</sup>.

### **2.1.5.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi**

#### **2.1.5.3.a. Diyabetik Mikroanjiopatide Biyokimyasal Mekanizmalar**

DRP retinal prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. DRP 'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu aktivitesinde artma, miyoinozitol metabolizmasının değişmesi, protein Kinaz C sistemi, hemodinamik anormallikler başlıkları altında açıklanmaktadır.

Non-enzimatik glikozilasyon: Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amadori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri ve sonuçta yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Bu gibi maddeler serbest radikal (kollajen DNA) oluşumunu arttırırlar.

Oksidatif stres: Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Mikrotromboz oluşumları görülür.

Sorbitol yolu: Vücutta glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glikoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır.

Fazla glikoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla ortaya çıkan yaygın vasküler disfonksiyondur<sup>33</sup>.

Miyoinozitol metabolizmasının değişmesi: Diyabetiklerde glikoz, miyoinozitolün hem tübuluslardan reabsorpsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATPaz enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının çalışmasını ve Na-K ATP'az enziminin etkisini uzatır. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve polioll yoluna giren glikozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir<sup>34</sup>.

Protein Kinaz C sistemi: Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücrede uygun stimulustan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. Protein kinaz C (PKC)'nin ciddi hücre fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimidir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini artırarak hücrelerin albümine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücre proliferasyonu, bazal membran sentezi, hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Renal mezankimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır<sup>35, 36, 37</sup>

Hemodinamik anormallikler: Yük selmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bu mekanizmanın bazal membran kalınlaşmasında rol

oynadığı düşünölmektedir<sup>38</sup>.

### **2.1.5.3.b. Diyabetik Mikroanjiyopatide Patogenez**

Mikroanjiyopati gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar:

- Perisit kaybı
- Mikroanevrizma oluşumu
- Bazal Membran kalınlaşması
- Kapiller yatakta fokal kapanmalar
- Vasköler geçirgenlikte artış ve kan-retina bariyerinde bozulma

**Vasköler Hücrelerdeki Değişiklikler:** Perisit kaybı erken histolojik bulgulardan biridir ve hiperglisemiye bağı sorbitol yolu aktivasyonu bundan sorumlu tutulmaktadır. Retinal kan akımındaki değişikliklerle beraber kapiller çapta artma, bazal membranda kalınlaşma, endotel hücre proliferasyonu, damar yapısında bozulma, mikroanevrizma oluşumu ve permeabilite artışı görölmektedir. Diyabetik mikroanjiyopatide kapiller endotel hücre proliferasyonu ile birlikte sitoplazmik fenestrasyonlar gelişir<sup>39</sup>.

**Neovaskölarizasyon:** DRP'de kapiller oklüzyon sonucu gelişen hipoperfüzyona cevap olarak vazoproliferatif faktörler salınır ve neovaskölarizasyon başlar. Normalde retinanın vasköler yapılarında anjiyogenezisi uyaran faktörler denge halindedir. DRP mevcudiyetinde retinada gelişen hipoksi sonucunda algılanan vasköler VEGF başta olmak üzere birçok vazoproliferatif ajan saptanmıştır<sup>27</sup>.

### **2.1.5.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması**

DRP, NPDR ve PDR olmak üzere iki ana grup altında sınıflandırılır. DMÖ, NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilir.

#### **2.1.5.4.a. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati**

**2.1.5.4.a.a. Erken NPDR:** Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Dağınlık halde hemoraji ve mikroanevrizmalar vardır. Başka herhangi bir diyabetik lezyon izlenmez, 1 yılda PDR gelişme riski % 5'tir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %15'dir<sup>40, 41</sup>.

**2.1.5.4.a.b. Orta NPDR:** Daha geniş bir alanda hemoraji ve/veya mikroanevrizmalarla karakterizedir. Yumuşak eksüdalara, venöz boncuklanma ve IRMA hafif derecede bulunabilir. 1 yılda PDR gelişme riski % 12-27'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 33'dür.

Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun adaylar değildirler. 6-12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Maküler ödem varlığı hafif veya orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takibi gerektirir. Eğer klinik olarak anlamlı maküler ödem varsa (KAMÖ) fokal lazer tedavisi önerilir<sup>40, 41</sup>.

**2.1.5.4.a.c. Ağır NPDR:** Hemorajiler, mikroanevrizmalar, İRMA'lar ve ve nöz boncuklanmaların şiddetini dikkate alarak aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterizedir:

- Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma
- En az iki kadranda venöz boncuklanma
- En az bir kadranda IRMA

1 yılda PDR gelişme riski % 52'dir. 5 yılda yüksek riskli PDR gelişme riski % 60'tır, 2-4 ay ara ile izlenirler. KAMÖ varlığında lazer fotokoagulasyon yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal fotokoagulasyona hazırlık amacıyla fokal lazer fotokoagulasyon yapılabilir<sup>40, 41</sup>.

**2.1.5.4.a.d Çok ağır NPDR:** Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesi olmalıdır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelişme riski % 75 'tir. 2-3 ay ara ile izlenir, PAN LFK düşünülebilir. Maküler ödem(KAMÖ olmasa da), olası panretinal fotokoagulasyona öncesi hazırlık olarak tedavi gerektirebilir.KAMÖ fokal tedavi gerektirir<sup>40, 41</sup>.

#### **2.1.5.4.b Proliferatif Diyabetik Retinopati**

NPDR bulgularına ek olarak yeni damar oluşumu ve fibroz proliferasyonlar PDR'ye işaret eder. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişmesi durumunda hastalarda özellikle vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı olmasından dolayı görme keskinliği parmak sayma ya da parmak saymadan da kötü bir düzeye inebilmektedir.Yeni damar oluşumları, genellikle retinal venlerden köken alırlar. Retinada optik diske 1 disk mesafesi boyunca olan damarlar neovasküler disk (NVD), daha uzak mesafedekiler ise neovasküler else (NVE) olarak adlandırılır. Normal retinal damarların aksine NVD ve NVE'ler floresein sızdırırlar. PDR ilerledikçe proliferasyondaki fibröz komponent daha da belirginleşir.

## **2.2. Kornea**

### **2.2.1. Kornea Embriyolojisi**

Korneanın şekillenmesi lens ve optik kadeh tarafından indüklenen reaksiyon ile

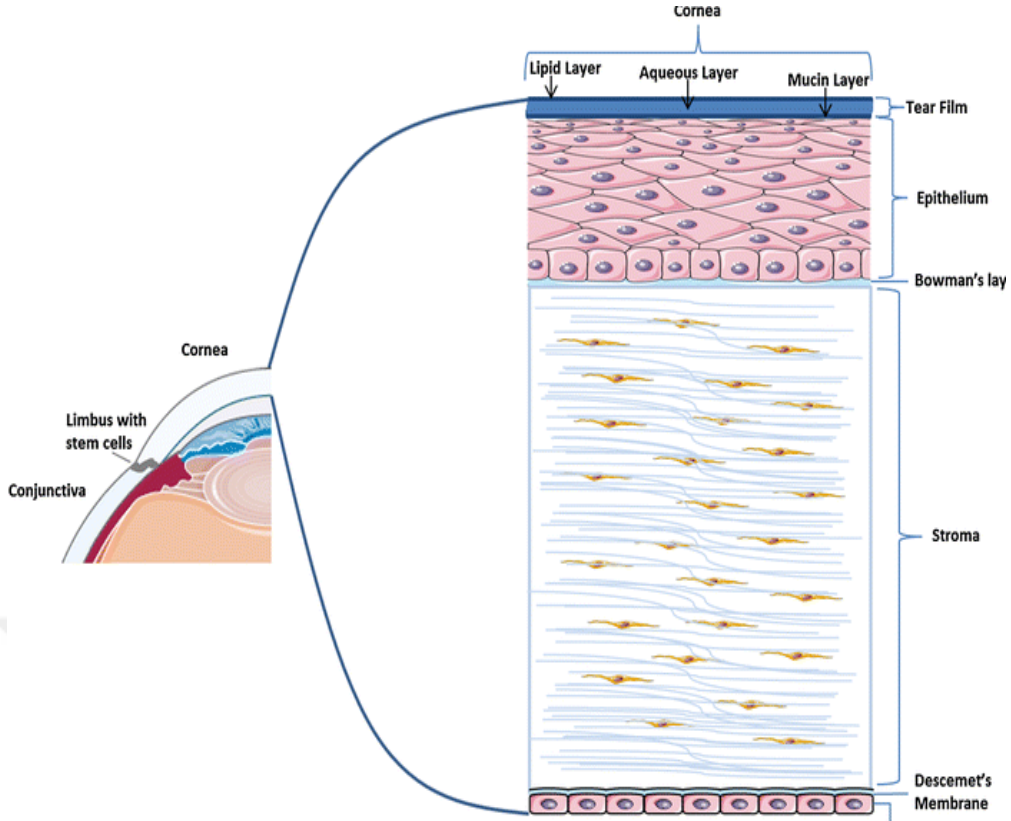
oluşur. Lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılıp, optik kadeh içerisine inmesinden sonra tekrar kapanan yüzey ektodermi korneanın yüzeyel epitelyum tabakasını ve bazal membranını oluşturur. Nöral krest hücrelerinin yüzey ektodermi ile lens arasındaki boşluğa göç etmesiyle korneanın diğer tabakaları ve ön segment oluşur. Hücre göçü 3 aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada (8. gestasyonel haftada) nöroektodermik kökenli optik çanağın kristasından kornea endotel hücre oluşumu, ikinci aşamada, nöral krest kaynaklı mezenşim hücrelerinden kornea stroma oluşumu ve üçüncü aşamada iris stromasının oluşumu gerçekleşir. Kornea epiteli ve endoteli ilk olarak 5-6. gestasyonel haftada belirir. Descemet membranı ise endotel hücreleri tarafından 13. gestasyonel haftada salgılanır. Stroma yavaş yavaş kalınlaşır ve kornea epiteli altında ön stromadaki keratositler tarafından oluşturulur ki; 4. ayda Bowman tabakası olarak belirginleşir. Primer aselüler stromanın kalıntısıdır. Kornea skleral ayrım ise 4. ayda gerçekleşir. Sinirler, 3. ayın sonunda kornea stromasına ve 5. ayda kornea epiteline ulaşır<sup>42</sup>.

### **2.2.2. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi**

Kornea, göz küresinin ön yüzündeki saydam, damarsız ve gözün kırıcı gücünün %75'ini sağlayan dokudur. Yetişkinlerde yatay çapı 11-12 mm, dikey çapı 9-11 mm'dir. Kalınlığı santralde 500-550 µm, en periferde 700-1000 µm'dur. Kornea yüzey eğriliği sabit olmayıp santralde en fazla iken periferde daha azdır. Santral 3 mm'lik optik zonda eğrilik yarıçapı 7,5-8 mm ve hemen hemen sferiktir. Kornea ön yüzü konveks, arka yüzü ise konkav özelliktedir. Ön yüzün kırma gücü 48 D, arka yüzün kırma gücü ise -5 D'dir. Gözün toplam kırma gücü 43 D olup gözün kırma gücü en fazla olan yapısıdır. Beslenmesi hümör aközden glikoz difüzyonu ve gözyaşı film tabakasından oksijen difüzyonu ile olur<sup>43</sup>.

Kornea insan vücudunun en yaygın sinir sonlanmasına sahiptir. Sinirleri trigeminal sinirin oftalmik dalından ve uzun siliyer sinirler tarafından sağlanır. Uzun siliyer sinirler perilimbal bölgeden korneanın derin stroma tabakasına ışınal olarak penetre olur ve öne doğru ilerleyerek epitel altında bir pleksus oluşturur. Sinir lifleri korneada miyelinini kaybeder.

Kornea histolojik olarak kornea epiteli, Bowman membranı, stroma, Descemet membranı ve endoteli olmak üzere 5 tabakadan oluşmaktadır.



**Resim 3.** Kornea katmanları

### 2.2.2.1. Epitel Tabakası

Kornea ön yüzünde bulunur. 50-90  $\mu\text{m}$  kalınlıktadır. 5-6 hücre katından meydana gelmiştir. Travma sonrası rejenerere olabilir. Epitel tabakasındaki hücreler 4 grupta incelenebilir.

**A.** En dışta yüzey hücreleri bulunur. Bunlar 2-3 sıra halinde yassı, horizontal nükleuslu, desmozomlar ve zonulo okludensler (sıkı bağlar) ile birbirine bağlı hücrelerdir. En dıştaki hücrelerin yüzeylerinde mikrovillus ve mikropililer yer alır. Bu yapılar musin absorpsiyonunu kolaylaştırarak korneanın ıslanmasına yardım eder. Gözyaşının iç tabakalara geçmesine engel olur. Korneadaki en yaşlı hücrelerdir. Yaşam süreleri birkaç gündür. Gözyaşı ile gözü terk ederler.

**B.** Orta sırada kanat hücreleri bulunur. Bu hücreler 2-3 sıra halinde, çok yüzlü yapıda makula okludens ve desmozomlar ile birbirine bağlı hücrelerdir. Birbirine bağlanmaları bazal hücrelere göre daha sağlamdır.

**C.** En içte ise bazal hücreleri ve germinal epitel hücreleri bulunur. Bu hücrelerin kaynağı limbus epitelidir. Bu hücreler çoğalarak önce merkeze sonrada yüzeye hareket ederler böylece kanat ve yüzeyel hücreleri oluş tururlar. Bu hücreler ince bir bazal membran üzerinde tek sıra halinde, silindirik, birbirleri ile desmozomlar ile altındaki membrana da

hemidesmozomlar ile tutunurlar. Bağlantıları kanat hücelere göre daha zayıftır. Korneadaki en genç hücelerdir.

**D. Bazal zar:** Konjonktiva epitelinin bazal zarının devamıdır. Epitel bazal hüceleri tarafından salgılanırlar.

Kornea epitelinin görevleri;

-Mikrovilluslar ile müsin tabakasının korneaya yapışmasını sağlayıp, düzgün bir kornea yüzey ve kusursuz bir optik yüzey oluşturmak,

-Epitel hücelerinin plazma zarlarındaki lipidler sayesinde hidrofobik bir özellik göstererek suyun geçişine engel olur. Kornea epiteli sadece yağda eriyen (lipofilik) maddeler karşı geçirgendir.

-Ayrıca epitel hüceleri arasındaki desmozom, zonulo okludensler vb. gibi sıkı bağlantılar ile mikroorganizmaların, yabancı cisimlerin, elektrolitlerin korneaya girmelerini engeller.

Kornea, dokular iç inde en fazla oksijen ve glukoz gereksinimi epitel hücelerininindir. Oksijeni kapaklar açıkken gözyaşı yoluyla havadan, göz kapakları kapalı iken kapak konjonktivasındaki damarlardan alır. Glukozu ise ön kamara sıvısındaki glukozun stromadan geçmesi ile alır<sup>42</sup>.

#### **2.2.2.2. Bowman Zarı**

Kornea epitelinin 10-20 µm kalınlığındaki bazal zarı olup arkada stroma ile devam eder. Kornea stromasının modifikasyonu ile oluşan hücesiz (aselüler) bir tabakadır. Lifleri stromanın liflerine göre daha kısa ve düzensizdir. Epiteldeki olayların stromaya geçişini engelleyen önemli bir bariyerdir. Epitelin bazal membranı bu tabakaya düzensiz filamanlar ile sıkıca tutunur. Bir travmadan sonra bu bağlantıların yeniden oluşması 6 hafta kadar sürebilir. Bowman tabakasının kendini onarma kapasitesi yoktur. Travma sonrası rejenere olamaz ve skar dokusu gelişir.

#### **2.2.2.3. Stroma**

Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Yassı ve uzun hücelere olan keratositler, fibroblastlara benzeyen stromanın ana hüceleridir. Stroma %78 oranında su içerir. Epitel tabakasının sağlam yapısı ve endotel pompa fonksiyonu kornea hidrasyonunun kontrolünden sorumludur. Suda eriyen maddelere karşı geçirgendir (hidrofiliktir).

#### **2.2.2.4. Descement Membran**

Stromanın arkasında amorf bir materyal ve altıgen şeklinde düzenlenmiş ince

fibrillerden oluşan bir membrandır. Endotel hücrelerinin bazal laminasıdır. Daha önde bulunan stromaya komşu kısım; embriyonel yaşamda atipik kollajen lifleri ve glikoproteinden oluşur. Arkadaki endotele komşu bölge ise doğumdan sonra kornea endotel hücreleri tarafından salgılanır. Limbusta doğru Descemet membranı sonlanır. İridokorneal açıdaki schwalbe çizgisini oluşturur.

#### **2.2.2.5. Endotel**

Endotel tabakası korneanın en iç katındaki tek katlı, altıgen hücrelerden oluşan, arı kovanı (mozaik paterni) şeklindeki, merkezlerinde geniş oval nukleusları bulunan, birbirine zonula okludensler ile sıkıca bağlanan hücrelerdir. Endotel tabakasının kalınlığı doğumda 10 mikrondur. Endotel hücreleri yaşlanma ile daha yassılaşır ve erişkinde 5 mikron kalınlığına ulaşır.

Intrauterin hayatta korneanın en iç tabakası nöral krestten köken alan tek katlı küboid hücrelerle kaplanmıştır. Hücreler önceki konumlarına göre daha düzleşirler ve bu hücre tabakasının önünde zaman içerisinde descemet membranını meydana getirecek homojen aselüler bir tabaka oluşur. Daha sonra endotel hücreleri trabeküler ağın hücreleri ile birleşirler ve tüm kornea arka yüzeyini kaplayan bir hücre tabakası oluştururlar.

Yenidoğanda kornea endotel hücre yoğunluğu 6000 hücre/mm<sup>2</sup> olup bütün ırklarda hücre yoğunluğu yaşlanma sonucu azalma gösterir. Doğum sonrası endotel hücre yoğunluğunda ilk hızlı düşüş hayatın birinci yılında olur ve korneanın sürekli büyümesi karşısında toplam endotel hücre sayısı sabit kalırken endotel hücreleri hipertrofi gösterir. Yirmili yaşlarda endotel kaybı sonucu hücre yoğunluğunda daha az oranda azalma meydana gelir ve bundan sonra yaşlılık döneminde bu düşüş kademeli olarak sürer. Yirmi yaşından sonra hücre yoğunluğunda ortalama azalma yıllık olarak % 0.52 civarında seyreder. Hücre yoğunluğu 3000-4000 hücre/mm<sup>2</sup>'den 2600 hücre/mm<sup>2</sup> düzeyine iner. Kornea yüzey topografisi de değişir ve endotelde altıgen hücrelerin oranı azalarak %75'ten %65'e düşer. Kornea endotel hücrelerinin rejenerasyon yetenekleri olmadığından ve mitoz ile çoğalamadıklarından yaşlanma ve travma ile sayıları azalır. İnsan kornea endotel hücre kültürlerinde mitoz potansiyeli olmasına karşın bunun oluşan kayıpları önleyecek kadar fazla olmadığı bildirilmiştir. Boşlukları doldurmak için çevredeki hücreler genişler ve yayılım gösterir. Travma sonrası endotelin pompa fonksiyonu yavaş yavaş 14 gün içinde tekrar başlar. Endotel hücre sayısı bazı kaynaklara göre 600 hücre/mm<sup>2</sup>'nin, bazı kaynaklara göre ise 1000 hücre/mm<sup>2</sup>'nin altına düşerse kornea endoteli fizyolojik fonksiyonunu yapamaz ve kornea katları arasında su miktarı artar<sup>42</sup>.

Normalde erişkinde kornea endotel hücresi 5 µm yüksekliğinde ve 18-20 µm genişliğindedir. Endotel hücresinin arka yüzü, uzunluğu 0.5- 0.6 µm arasında olan mikrovilluslarla kaplıdır. Bazı hücrelerde ise oligosilyalar bulunur. Bu endotel hücrelerinin kenarları arasında *gap junction* ve *tight junctionlar* bulunur. Endotel hücrelerinin dış tabakalarında sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (NA- K ATPaz) pompaları yer alır. Endotel tabakasının Descemet membranına bakan kısmında ise hemidesmozomlar bulunur.

Endotel tabakası hümör aközün stroma içine geçişine karşı bir bariyer oluşturur, ayrıca stromadaki mevcut birikmiş suyun dışarı pompalanmasını sağlar. Böylece stroma göreceli olarak daha az su içerir (%78) ve glikozaminoglikanlar içinde kollajen lifleri düzgün bir yapı oluşturarak saydamlık sağlanır. Şeffaf bir kornea ancak sağlıklı bir endotel tabakası varlığında mümkündür. Çeşitli nedenlerle endotel kaybı meydana geldiğinde bu kayıp belirli bir kritik oranda meydana gelirse, kornea normal su oranını koruyamaz. Geri dönüşümsüz olarak şişer, saydamlığı bozulur ve kırıcılık özelliğini kaybeder.

Bir yüzeyi için termodinamik olarak kapatabilmek en uygun şekil altıgendir. Endotel hücreleri mozaik paterni sayesinde bariyer fonksiyonlarını en iyi şekilde yerine getirebilir. Hücrelerin hegzagonal şekli her bir hücrenin çevre alanını en aza indirir ve birim alandaki pompa sayısı artırılmış olur. Stromadan net sıvı çıkışı göreceli olarak hipoosmotik olan stromadan hipertonic hümör aköze doğru olur. Bu hareket herhangi bir enerji harcanmasını gerektirmez. Osmotik farkı oluşturan hücre içi karbonik anhidraz ve membrana bağlı sodyum-potasyum ATPaz iyon taşıma sistemlerinin çalışabilmesi için ise enerji gereksinimi vardır. Endotel bu görevini gerçekleştirmek için gerekli enerjiyi kamaralar sıvısından aldığı oksijenden, glikozdan ve hücrelerinde depolanmış olan glikojenden sağlar. Bu sistemler ile akım stromadan aköze doğru sağlanır. Endotelin bariyer fonksiyonu bir dereceye kadar geçirgen olması ve osmotik farkı oluşturacak şekilde iyon akımına izin vermesi açısından özgündür.

Endotel hücreleri gelişen hasarlara migrasyon ve hipertrofi ile yanıt verirler. Küçük travmalarda endotel hücreleri sadece kendi hacmini artırır yani hipertrofiye uğrar. Hücredeki bu değişikliklerin hücre içi mikroflamanlara bağlı olduğu düşünülür.

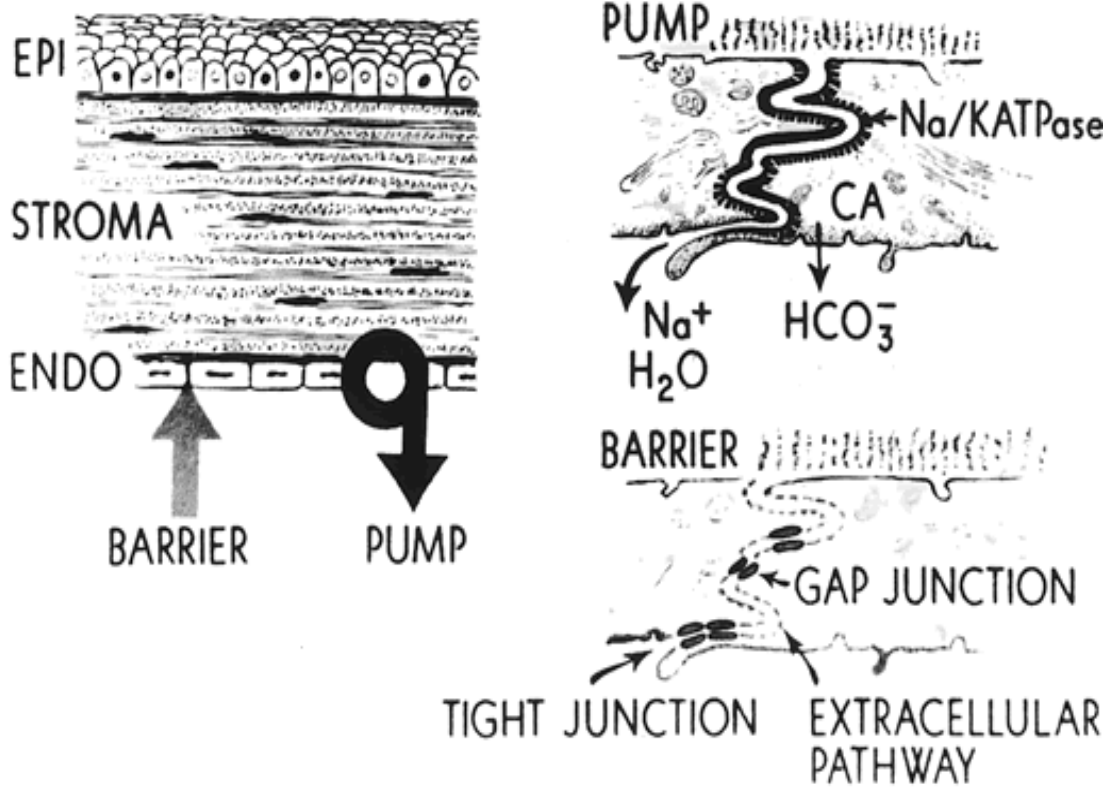
Travma, hipoksi, hiperglisemi, çeşitli ilaçlar, osmolarite veya cerrahi gibi nedenlerle kornea endotelinde hasar meydana geldiğinde bu hasarın tamiri için komşu endotel hücrelerinin bu alanlara migrasyonu gerçekleşir. Migrasyon hücre sitoplazması içinde bulunan f-aktin molekülü tarafından meydana getirilir. Bu sırada hücreler daha yassı bir hal alırlar. Bu şekilde hücre sayısında azalma ve hücre büyük lüğünde artış oluşur. Hasarlı bölgelerde hücreler uzamıştır ve on veya daha fazla kenarlı dev hücreler gözlenir. Endotel hücreleri arasındaki

boşluk artar ve hücreler daha geçirgen bir duruma gelirler. Hücreler hasarlı bölgede toplandığı zaman diğer hücrelere bu yeni katılan hücrelerin teması ile migrasyon işlevi son bulur. Buna temas inhibisyonu adı verilir. Daha sonra yeniden yapılanma ile uzamış hücreler 7-10 gün içinde eski büyüklüklerine dönerler. Yeniden yapılanma ile birlikte hegzagonal hücrelerde artış, polimegatizmde azalma olur ve sonunda hemen hemen travma öncesi durumlarına dönerler. Ancak AVG' deki artış ve buna bağlı hücre yoğunluğundaki azalma kalıcıdır. Endotelin yeniden yapılanmasının mekanizmasının yüzey gerilim enerjisi ile bağlantılı olabileceği bildirilmektedir.

Endotel hücrelerinin görevi:

Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (zonula okludens) ön kamara sıvısının kornea katları içine girmesine engel olur.

Endotel pompa fonksiyonu ise korneanın nispi dehidratasyonunu sağlamaktır. Stromadaki fazla suyu ön kamaraya aktarır. Böylece korneanın saydamlığını korur. Bu pompa fonksiyonu için enerjiyi ön kamaradan aldığı oksijenden, glikozdan ve endotel hücrelerinde vakuollerde depolanmış glikojenden sağlar. Pompa fonksiyonunda sodyum-potasyum ATPaz ve karbonik anhidraz enzimlerinin fonksiyonu vardır<sup>42</sup>.



**Resim 4.** Endotel Hücre Fonksiyonları

## 2.3. Kornea Endotelinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Kornea endotel hücre fonksiyonları speküler mikroskopi (SM), pakimetri (PM), OCT, konfokal mikroskopi (KM) gibi testler ile değerlendirilebilir.

### 2.3.1. Speküler Mikroskopi (SM)

Klinikte endotel tabakasının morfolojisini, sayısını değerlendirmek amacıyla speküler mikroskoplar kullanılmaktadır. Ayrıca kornea kalınlığı da ölçülebilir. Speküler kelimesi ‘ayna gibi, yansıtıcı’ anlamına gelmektedir. 1919’da Vogt canlı gözdeki kornea endotelini tanımlamış ve fotoğraflarını yayınlamıştır. 1968 yılında ilk olarak Maurice, enükle edilmiş tavşan gözünün endotelinin fotoğrafını yayınlamıştır. 1975 yılında Laing ve arkadaşları canlı insan korneasının endotelinin fotoğrafını çekecek bir kamera geliştirmişlerdir<sup>43</sup>.

Speküler mikroskop, korneaya gönderilen ışığın, kornea endoteli ile hümör aköz arasındaki optik ara yüzeyden yansımaları görüntü olarak kaydeden bir ışık mikroskopudur. Yarık lamba biyomikroskopundan 100 kat daha fazla büyütme altında kornea tabakalarındaki (epitel, stroma, endotel) değişiklikleri ve kristalin lensi incelemeye yarayan bir alettir. Başlıca kornea endotelinin fotoğrafını çekmekte kullanılır. Hücrelerin büyüklüğü, şekli, yoğunluğu ve dağılımı çekilen görüntüler üzerinden analiz edilir<sup>44</sup>.

Endotel hücre yoğunluğu yaşla birlikte azalır. Endotel hücre yoğunluğu doğumda 3500-4000 hücre/mm<sup>2</sup> civarındayken yaşlılarda 2000-2600 hücre/mm<sup>2</sup>’ye kadar düşebilir. Normal kornea endotel hücreleri düzenli, tek tip ve altıgen yapıdadır. İdeal olan altıgen hücre sayısının %100 olmasıdır. Yaşla birlikte hegzagonal hücrelerin yüzdesi %75’ten %60 civarına düşer<sup>45, 46</sup>.

#### 2.3.1.a. Speküler mikroskopi endikasyonları:

1. Benzer özellikler gösteren kornea hastalıklarının (kornea guttata ve özellikle Fuch’s endotel distrofisi, posterior polimorfoz distrofi, iridokorneal endotelyal sendrom gibi) ayırıcı tanısında,
2. Geçirilmiş intraoküler cerrahi öyküsü bulunan bir hastada intraoküler cerrahinin planlanmasında ve kornea endotelinin fonksiyonel rezervini değerlendirmede,
3. Donör korneanın değerlendirilmesinde kullanılabilen faydalı bir tetkiktir<sup>43</sup>.

SM ile kalitatif ve kantitatif analiz yapılabilir. Kantitatif analiz, sabit çerçeve analizi (fixed frame analysis) veya değişken çerçeve analizi (variable frame analysis) kullanılarak yapılabilir ve aşağıdaki parametreler elde edilebilir<sup>46</sup>.

SM, temaslı (kontakt) ve temassız (non-kontakt) olmak üzere 2 çeşittir. Hem temaslı,

hem de temassız spekülör mikroskop ile yapılan ölçümler benzer bulunmuştur<sup>46</sup>.

### **2.3.1.b. Spekülör mikroskopi ile elde edilen parametreler:**

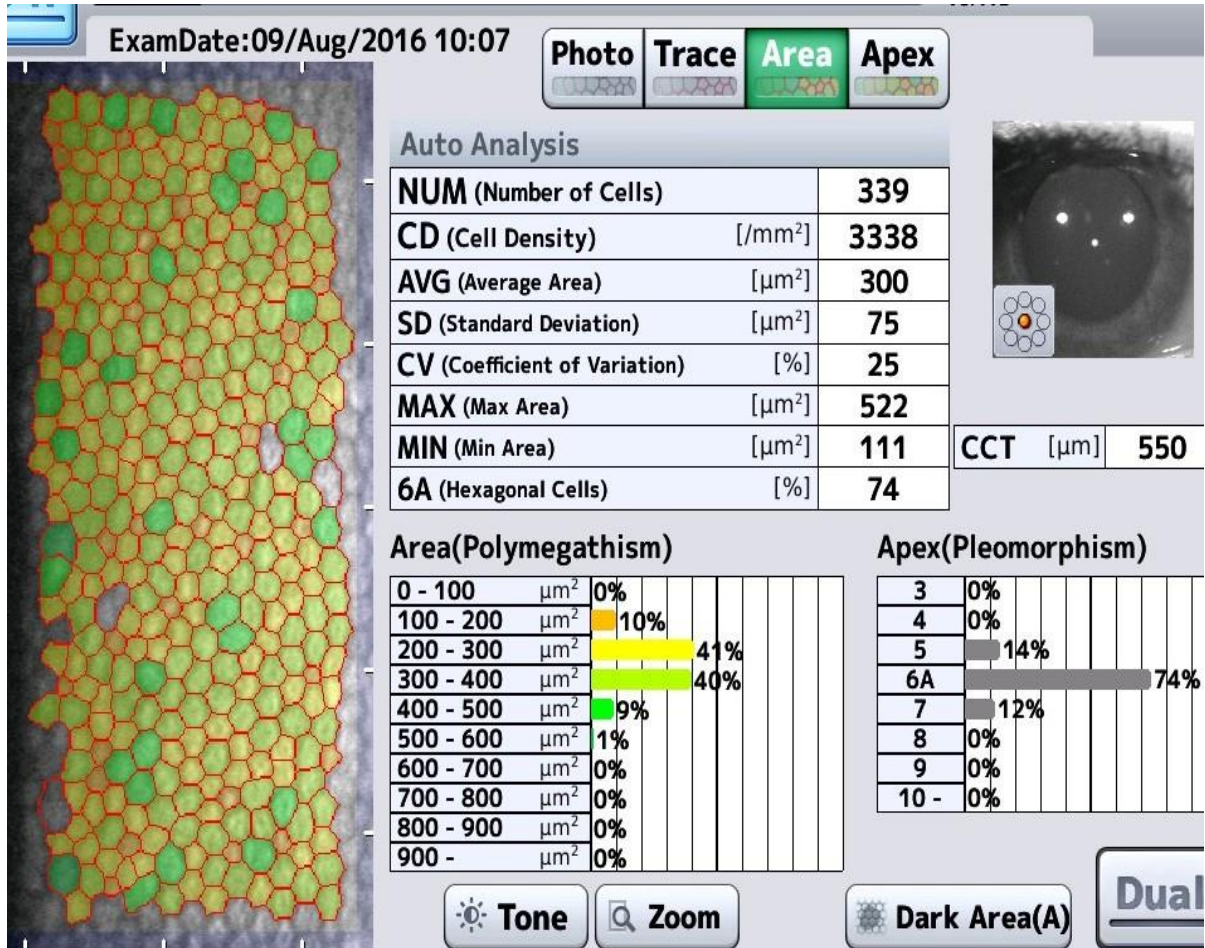
1. Sayılan hücre (N): Değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücre sayısı.
2. En küçük hücrenin alanı (min): Değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücrelerden en küçüğünün alanı ( $\mu\text{m}^2$ ).
3. En büyük hücrenin alanı (max): Değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücrelerden en büyüğünün alanı ( $\mu\text{m}^2$ ).
4. Ortalama hücre alanı (AVG) : Ortalama büyüklükteki hücre alanı ( $\mu\text{m}^2$ ).
5. Toplam alan: Kullanılan çerçevenin içinde kalan toplam alan ( $\mu\text{m}^2$ ).
6. Standart sapma (SD): Hücre alanı ortalamasının standart sapması ( $\mu\text{m}^2$ )

Değişkenlik (varyasyon) katsayısı (CV) (coefficient of variation) : Ortalama hücre alanının standart sapmasının (SD) ortalama hücre alanına (AVG), bölünmesiyle elde edilir (%). Normal CV değeri 0.30'dan küçük olmalıdır. Birimi olmayan bir değerdir. CV değerinin artması endotel hücre büyüklükleri (şekil ve boyut) arasında fark olduğunu gösterir ve buna "polimegatizm" denir. Nadiren hücre şekillerinde değişiklik olmaksızın oluşur. Hücrelerden bazılarının küçük, onun çevresindeki hücrelerin ise büyük olması polimegatizm varlığının bir göstergesidir. Bu hücreler rozet şeklinde görülür<sup>47</sup>.

7. Hücre yoğunluğu (CD): 1 mm<sup>2</sup>'deki hücre sayısıdır. SM ile santral korneadan alınan görüntüde hücrelerin üzerine işaret koyularak belli sayıda hücre sayılır. Alet sayılan hücrelerin kapladığı alanı hesaplar ve değişken çerçeve analizi (variable frame analysis) kullanılarak mm<sup>2</sup>'ye düşen hücre sayısını oranlayarak hesaplar.

8. Hekzagonalite: Hekzagonal hücre oranıdır (%). İdeali bu oranın %100 olmasıdır. Pleomorfizm endotel hücre şekillerinin farklılığının arttığını, hegzagonal hücre şekillerinden sapmayı ifade eder. 3, 4, 5, 6, 7 veya 8 kenarlı hücrelerin oranının ölçüsüdür. Kornea endotel hücrelerinin apikal yüzeyi mozaik görünümündedir. Genç, sağlıklı bireylerin kornea endotel hücrelerinin %70-80'i hegzagonaldir. Yaşam boyunca altıgen hücrelerin oranı %75-100'lerden %60'lara kadar düşer. Hekzagonal hücrelerin sayısının azalıp hücre sayısının artmasıyla beraber hücre kenarlarının 6'dan az veya fazla sayıda olmasına ya da hegzagonaliteden saptmaya pleomorfizm denir. Pleomorfizm endotel hücrelerindeki stresin bir işareti olabilir<sup>48</sup>.

9. Kornea kalınlığı hakkında bilgi verebilmektedir. SM elektromanyetik olarak kornea kalınlığının ölçülmesinde de yardımcıdır. SM ile yapılan kornea kalınlık ölçümü gözyaşı film tabakasının arka yüzü ile Descemet membranının arka yüzü arasındaki mesafe ölçtüğünden 20-30  $\mu\text{m}$  daha ince bulunmaktadır. SM ile ölçülen kornea kalınlığı ultrasonografik pakimetri ile ölçülen kornea kalınlığından daha az bulunmuştur<sup>49</sup>. Sonuç olarak yalnızca hücre yoğunluğunun ölçülmesi kornea endotel stabilitesinin ölçümü için yeterli değildir. Polimegatzim ve pleomorfizm oranlarının yüksek olması kötü endotel fonksiyonunu gösterir ve böyle korneaların travmalara dayanıksız olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle polimegatzim ve pleomorfizmin tespiti kornea endotelindeki erken değişikliklerin belirlenmesinde hücre yoğunluğu ölçümünden daha hassastırlar.



Resim 5. Tomy EM-4000 SM ölçüm ekranı

### 2.3.2. Konfokal Mikroskopi(KM)

Konfokal obje ve görüntüsünün aynı olması demektir. Aynı odaklı anlamına gelir.

Normal kornea dokusunun incelenmesinde, kornea hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemlidir. Canlı kornea dokularının morfolojisi kesit tarayan KM ile niteliksel ve niceliksel olarak incelenebilmektedir<sup>50</sup>. KM ile kornea epiteli (epitel hücre yoğunluğu ve alanı), Bowman tabakası, epitelyum altı sinir pleksusu, stroma (siyah olarak görülür), stroma içindeki ön, arka keratositler ve kornea endoteli (endotel hücrelerinin yoğunluğu, alanı, kenar sayısı- hegzagonalite) değerlendirilebilir. Descemet membranı ise KM ile değerlendirilememektedir<sup>51</sup>. KM ile ölçülen SKK, US PM ile ölçülen SKK'dan ortalama 39 mikron daha az bulunmuştur<sup>52</sup>.

### 2.3.3. Optik Koherens Tomografi (OCT)

Biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler almak için kullanılan optik biyopsi veya görüntüleme yöntemidir. OCT arka segment yapılarını (retina, optik sinir ve vitreus) görüntüleyebildiği gibi ön segmentteki yapıları (kornea, iridokorneal açı, iris ve lens) da görüntüleyebilmektedir. Arka segment OCT cihazları (OCT I, II, III-Stratus) 840 nm dalga boyundaki diyet lazer ışını kullanırken ön segment OCT cihazı (Visante OCT) 134 nm dalga boyundaki ışınları kullanır<sup>55</sup>.

Ön segment OCT'si kornea refraktif cerrahisinde LASİK flebinin ve geride kalan stromanın kalınlığının ölçülmesinde, kornea kalınlığının değerlendirilmesinde, glomda ön kamara derinliğinin, açısının ve irise ait patolojilerin değerlendirilmesinde, kristalin lensin, kataraktın ve göz içi lenslerinin (akomodatif lenslerin hareketi) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır<sup>56</sup>.

840 nm dalga boyundaki diod lazer ışını kullanan Stratus OCT'nin önüne eklenen yüksek hipermetropik düzeltme ile ön segmenti de görüntüleyebilmektedir. Visante OCT'ye ek olarak iris OCT'inde iris rengi, ön kamara açısının yapısı, görünümü ve katarakt yoğunluğu da değerlendirilebilmektedir.

### 2.3.4. Pakimetri (PM)

Pakimetri, santral kornea kalınlığının (SKK) ölçülmesinde kullanılan bir cihazdır. Kornea kalınlığı ölçümü endotel hücre pompa fonksiyonunun dolaylı bir göstergesi olabilir, uzun dönemde ise endotel işlevlerinin değerlendirilmesinde faydalı olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Işık kullanarak ölçüm yapanlar optik ve ses dalgaları kullanarak ölçüm yapanlar ultrasonografik (US) olmak üzere iki çeşit pakimetri cihazı mevcuttur. SKK ölçümünde US PM altın standarttır. Ses dalgalarının farklı dokularda yansımaları sonucu oluşan yansımalar tespit edilerek SKK ölçülmektedir<sup>57</sup>.

Bovelle ve ark (1999) "Noncontact specular microscopy (SP-2000P)" ile US PM'yi

karşılaştırmış ve US PM ölçümlerinin 32 pm daha fazla olduğunu bildirmiştir. Amona ve ark (2003) ise US PM ile ölçülen SKK'nın, SM ile ölçülen SKK'dan biraz daha yüksek olduğunu tespit etmişler. US PM'nin diğer PM'lerden daha kalın ölçmesinin nedeni olarak ileri sürülen görüş, US PM'de kornea arka yüzeyinden oluşan yansımanın tam olarak yerinin belirli olmaması, descemet membranı ile ön kamara arasında bir yer olduğunun düşünülmesidir<sup>58, 59</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2016 ile Haziran 2017 tarihleri arasında SBÜ Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma hastanesine Retina Polikliniği'ne başvuran 37 erkek hastanın 74 gözü ve 53 kadın hastanın 106 gözü olmak üzere toplam 90 hastanın 180 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu DM'li 45 hastanın 90 gözü ve DM'li olmayan 45 hastanın 90 gözünden oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 40-60 yaş arası, DM dışında başka sistemik hastalığı bulunmaması, üveit, glokom veya kornea endotelini etkileyebilecek başka göz hastalığının olmaması, daha önce göz içi cerrahisi veya göz travması öyküsünün olmaması, dosya kayıtlarındaki verilerin eksiksiz olması olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak; 40-60 yaş arası, DM dahil sistemik hastalığının bulunmayan, daha önce göz içi cerrahi veya göz travması öyküsünün bulunmayan, dosyalarındaki verileri eksiksiz olan, üveit, glokom veya kornea endotelini etkileyebilecek başka göz hastalığının olmayan hastalar dahil edildi. 40 yaş altı, 60 yaş üstü, herhangi bir göz girişimi geçirenler, göz içi cerrahi geçirenler veya göz travması geçirenler, kornea endotelini etkileyebilecek oküler patolojisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma ile ilgili etik kurulundan onay alındı.

DM hastaları; NPDR' li göz(25 hastanın 50 gözü) ve PDR'li göz(20 hastanın 40 gözü) iki gruba ayrıldı. DM'si olmayan sağlıklı gözler kontrol grubuna(45 hastanın 90 gözü) dahil edildi.

Hastaların her birinin tıbbi öyküleri ve kullandıkları ilaçlar ile ilgili ayrıntılı anamnez alındı. Hastaların göz muayenelerinde:

- Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK),
- Goldmann applanasyon tonometresi ile GİB'leri,
- Biyomikroskopik ön segment muayenesi,.
- 90 D mercek kullanılarak fundus muayenesi yapıldı

Bunlar dışında hastaların dosyalarındaki açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri değerleri kaydedildi.

SM ile kornea endotel yoğunluğu ve endotel morfolojisi ve SKK bir defaya mahsus ölçüldü. Tüm hastaların aynı gözlemci (S.Ç.) tarafından temassız SM cihazı (Tomey EM-4000, TOMEY CORPORATION, Japan) ile kornea endotelinin fotoğrafı çekildi. SM cihazının otomatik modu yardımıyla kornea santralinden fotoğraf alınıp kornea endotel hücre sınırlarının en net seçilebildiği alan büyütülerek, ölçüm yapılan kadranda  $\text{mm}^2$ 'de 20 kornea hücresi sayıldı. Speküler mikroskopi cihazının kendi yazılımı içinde bulunan değişken çerçeve analizi (variable frame analysis) fonksiyonu kullanılarak endotel hücreleri değerlendirildi. Aşağıdaki parametreler kaydedildi.

1. Min: Minimum hücre alanı, yani değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücrelerden en küçüğünün alanı ( $\text{pm}^2$ ),
2. Max: Maksimum hücre alanı, yani değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücrelerden en büyüğünün alanı ( $\text{pm}^2$ ),
3. AVG (*Average*): Ortalama büyüklükteki hücre alanı ( $\text{pm}^2$ ),
4. SD (*Standard deviation*): Hücre alanı ortalamasının standart sapması ( $\text{pm}^2$ ),
  - i. CV (*Coefficient of variation*): Hücre değişkenlik katsayısı (hücre alanı ortalamasının standart sapmasının (SD) ortalama hücre alanına (AVG) bölünmesi ile bulunan değer). CV, 0,30'dan büyük olduğunda polimegatzim var olarak kabul edildi.
5. CD (*Cell density*): Hücre yoğunluğu,  $\text{mm}^2$ 'deki hücre sayısı değerleri kaydedildi.

Tüm gruplar CV, ECD, SD, 6A ve SKK ölçümleri açısından DM'si olanlar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca ilk grup kendi içlerinde PDR si olan ve NPDR olan olarak iki alt gruba ayrıldı. Bu alt gruplar da CV, ECD, SD ve SKK ölçümleri açısından kendi içlerinde karşılaştırıldı.

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma (min-maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi uygulandı. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişken için ise iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi, iki bağımlı grup arasında Eşleştirilmiş Örneklem T Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon

Analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası zayıf, 0.26-0.50 arası orta, 0.51-0.75 arası güçlü ve 0.76-1.00 arası çok güçlü ilişki olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

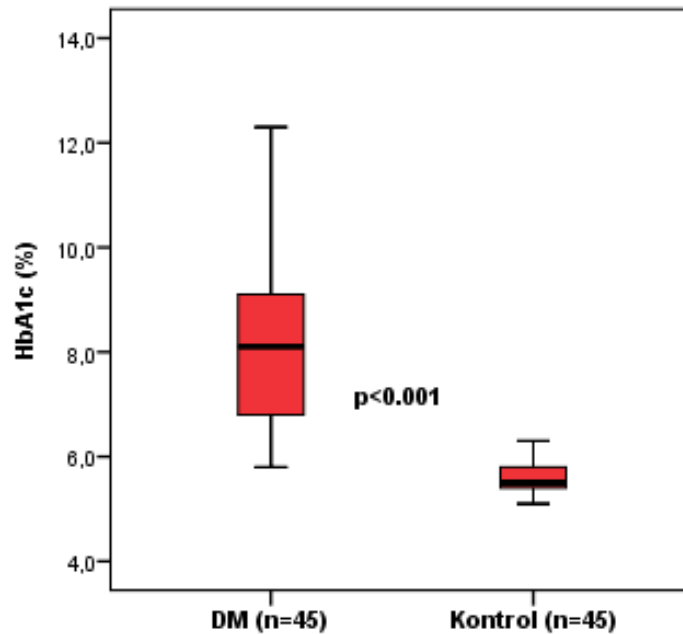
#### 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında diyabetus mellitus (DM) tanılı 45 hasta ve 45 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 90 birey incelendi. DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ( $p > 0,05$ ), HbA1c düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). DM tanılı hastaların HbA1c düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.1; Şekil 4.1**).

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol grupları arasında yaşın ve HbA1c değerinin dağılımı

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	p*
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Yaş (yıl)	53.4±4.2 (44-60)	51.8±4.8 (41-60)	0.097
HbA1c (%)	8.2±1.6 (5.8-12.3)	5.6±0.3 (5.1-6.3)	<0.001

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; \*Mann-Whitney U Testi



**Şekil 4.1.** DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında HbA1c düzeyinin dağılımı

DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında sağ ve sol göze ait speküler mikroskopi ölçüm değerlerinin dağılımı Tablo 4.2’de sunulmuştur.

DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında sağ göz endotelyal hücre dansitometresi (ECD), standart deviasyon (SD) ve coefficient varyant (CV) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla;  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.025$ ) hegzogonalite (6A) ve santral korneal kalınlık (CCT) değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). DM tanılı hastaların sağ gözlerine ait ECD ölçümleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük iken SD ve CV değerleri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.2; Şekil 4.2-4).

Aynı şekilde hasta ve kontrol grupları arasında sol göze ait ECD, SD ve CV ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla;  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.046$ ), 6A ve CCT ölçüm değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). DM tanılı hastaların sol gözlerine ait ECD ölçümleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük iken SD ve CV değerleri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.2; Şekil 4.2-4).

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol grupları arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

		Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	p**
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
<b>SAĞ</b>	ECD	2409.4±199.1 (2012-2903)	2589.1±183.6 (2035-2895)	<b>&lt;0.001</b>
	SD	169.5±34.2 (116-248)	148.0±24.4 (111-214)	<b>0.001*</b>
	CV	41.1±5.0 (32-53)	38.6±5.4 (30-52)	<b>0.025</b>
	6A	44.6±5.2 (33-59)	46.6±6.9 (27-59)	0.134
	CCT	543.3±29.5 (489-617)	536.1±26.6 (468-597)	0.226
<b>SOL</b>	ECD	2434.2±197.2 (2059-2896)	2575.7±176.6 (2089-2895)	<b>0.001</b>
	SD	165.4±26.8 (109-233)	149.0±20.6 (116-201)	<b>0.001*</b>
	CV	40.8±4.7 (27-52)	38.7±4.9 (26-49)	<b>0.046</b>
	6A	43.9±5.9 (21-53)	45.9±5.4 (35-57)	0.148*

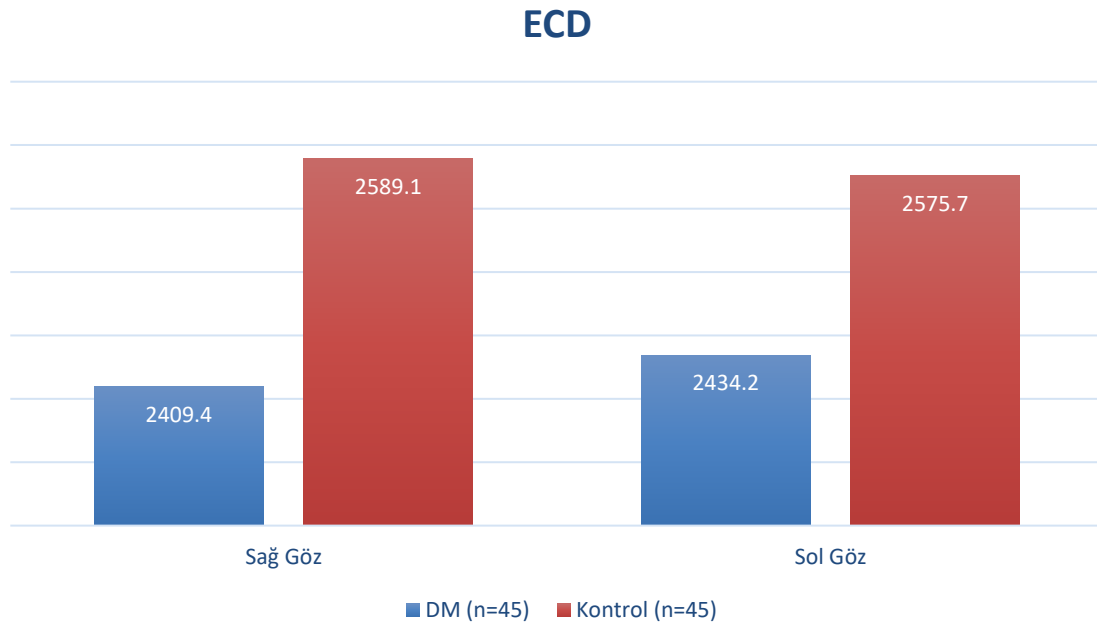
CCT

534.6±29.6 (473-618)

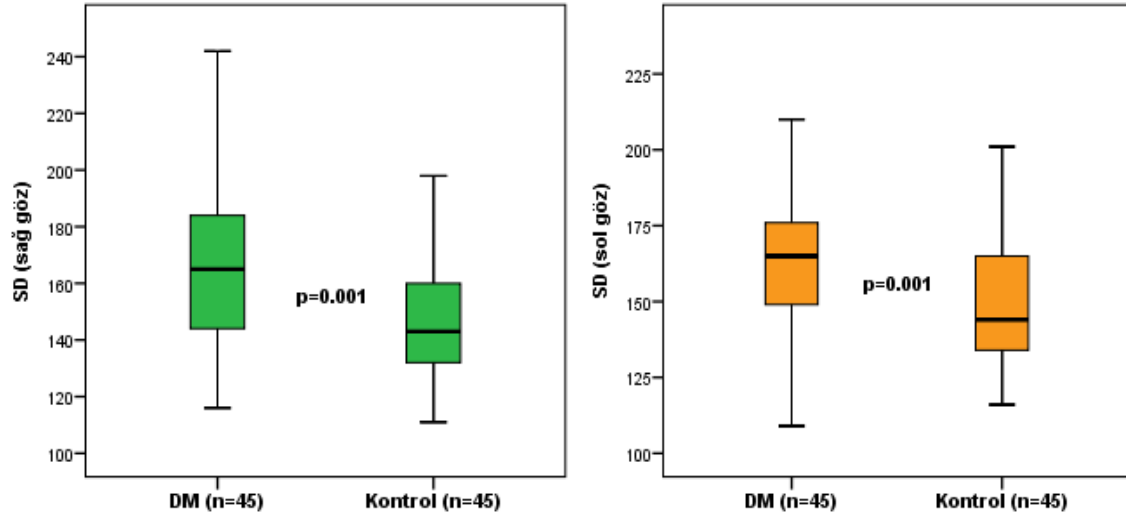
519.1±46.5 (259-584)

0.062

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; \*Mann-Whitney U Testi; \*\*Student's T Testi

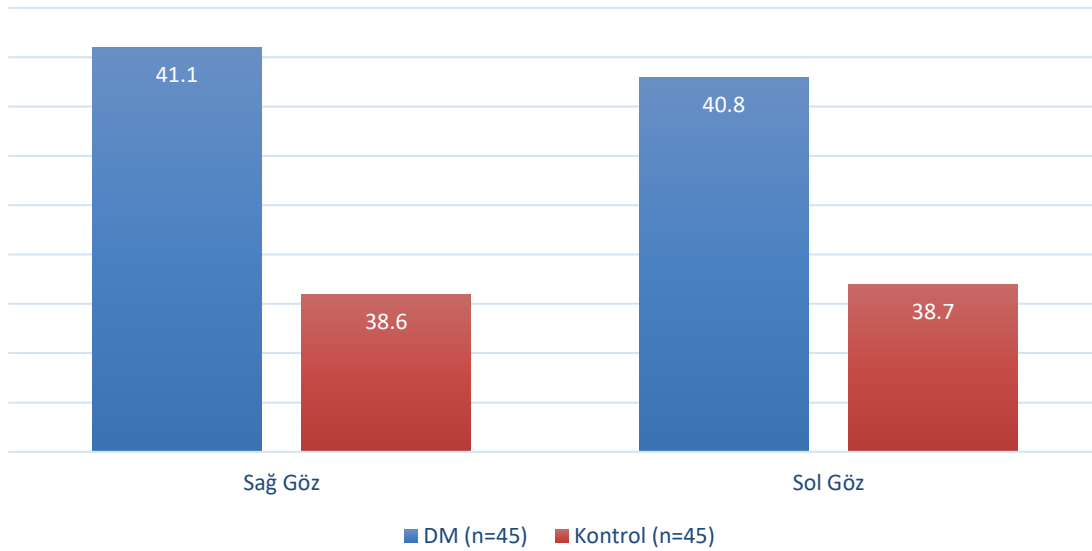


**Şekil 4.2.** DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında sağ ve sol göze ait ECD ölçüm değerinin dağılımı



**Şekil 4.3.** DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında sağ ve sol göze ait SD ölçüm değerinin dağılımı

CV



**Şekil 4.4.** DM tanılı hastalarla kontrol grubu arasında sağ ve sol göze ait CV ölçüm değerinin dağılımı

*Araştırma kapsamında incelenen 45 DM hastasının 25'inde (%55.6) non-proliferatif retinopati (NPDR) mevcut iken geriye kalan 20'sinde (%44.4) proliferatif retinopati (PDR)*

mevcuttu. NPDR ve PDR hastaları arasında yaşın, DM süresinin ve HbA1c değerinin dağılımı **Tablo 4.3**'te sunulmuştur.

NPDR ve PDR tanılı DM hastaları arasında HbA1c ve DM süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla;  $p<0.001$ ,  $p=0.005$ ) yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). PDR tanılı DM hastalarının HbA1c düzeyi ve DM süresi NPDR tanılı DM hastalarından anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.3**).

**Tablo 4.3.** NPDR ve PDR hastaları arasında yaşın, DM süresinin ve HbA1c değerinin dağılımı

	NPDR (n=25)	PDR (n=20)	P*
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
<b>Yaş (yıl)</b>	52.9±4.8 (44-60)	54.0±3.2 (48-59)	0.372**
<b>HbA1c (%)</b>	7.4±1.4 (5.8-11.0)	9.2±1.3 (7.6-12.3)	<0.001
<b>DM Süresi (yıl)</b>	8.0±3.0 (4-15)	10.6±3.6 (3-18)	0.005

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; \*Mann-Whitney U Testi; \*\*Student's T Testi; NPDR: Non-Proliferatif diyabetik retinopati PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

NPDR ve PDR hastaları arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı **Tablo 4.4**'te sunulmuştur.

NPDR ve PDR tanılı DM hastaları arasında sağ göze ait ECD ve SD ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla;  $p<0.001$ ,  $p=0.042$ ). NPDR tanılı DM hastalarının sağ gözlerine ait ECD ölçüm değeri PDR tanılı DM hastalarından anlamlı olarak yüksek iken SD ölçüm değerleri anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.4**).

Diğer taraftan NPDR ve PDR tanılı DM hastaları arasında sağ göze ait CV, 6A ve CCT ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.4**).

Hastaların sol göze ait ölçümlerine bakılacak olursa; NPDR ve PDR tanılı DM hastaları arasında sol göze ait ECD ve SD ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla;  $p<0.001$ ,  $p=0.044$ ). NPDR tanılı DM hastalarının sol gözlerine ait ECD ölçüm değeri PDR tanılı DM hastalarından anlamlı olarak yüksek iken SD ölçüm değerleri anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.4**).

Diğer taraftan NPDR ve PDR tanılı DM hastaları arasında sol göze ait CV, 6A ve CCT ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.4.** NPDR ve PDR hastaları arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

		NPDR (n=25)	PDR (n=20)	p**
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
<b>SAG</b>	ECD	2508.4±178.0 (2199-2903)	2285.6±150.9 (2012-2522)	<b>&lt;0.001</b>
	SD	159.8±26.2 (122-245)	181.6±39.4 (116-248)	<b>0.042*</b>
	CV	39.7±4.8 (32-53)	42.9±4.7 (33-52)	0.030
	6A	45.5±6.0 (33-59)	43.6±3.9 (35-49)	0.204
	CCT	546.0±31.6 (489-617)	539.8±27.1 (504-610)	0.398*
<b>SOL</b>	ECD	2543.2±159.2 (2155-2896)	2297.9±151.1 (2059-2641)	<b>&lt;0.001</b>
	SD	157.6±16.1 (127-188)	175.0±34.0 (109-233)	<b>0.044</b>
	CV	39.8±3.8 (33-49)	41.9±5.5 (27-52)	0.148
	6A	43.0±6.8 (21-53)	45.0±4.5 (35-53)	0.397*
	CCT	533.0±31.0 (473-601)	536.6±28.3 (492-618)	0.693

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; \*Mann-Whitney U Testi; \*\*Student's T Testi; ECD: Entotelyal hücre dansitometrisi; SD: Standart deviasyon; CV: Coefficient varyant; 6A: Hekzogonalite; CCT: Santral korneal kalınlık; NPDR: Non-Prolifertif diyabetik retinopati PDR: Prolifertif diyabetik retinopati

NPDR ve PDR hastalarının kendi içinde yaş, HbA1c ve DM süresi ile sag göz speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı **Tablo 4.5**'te sunulmuştur.

NPDR tanılı DM hastalarının yaşı ile sag göze ait ECD ölçüm değeri arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ( $r= -0.63$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Bunun dışında; NPDR tanılı DM hastalarının yaşı, HbA1c düzeyi ve DM süresi ile sag göze ait speküler mikroskopi ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

PDR tanılı DM hastalarına bakılacak olursa; yaş ile sag göze ait ECD ölçüm değeri arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ( $r= -0.53$ ), HbA1c düzeyi ile sag göze ait SD ve CV ölçüm değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla;  $r=0.46$ ,  $r=0.48$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Bunların dışında; PDR tanılı DM hastalarının yaşı,

HbA1c düzeyi ve DM süresi ile *sağ* göze ait speküler mikroskopi ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.5.** NPDR ve PDR hastalarının kendi içinde yaş, HbA1c ve DM süresi ile *sağ* göz speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

<i>SAĞ</i>			Yaş (yıl)	HbA1c (%)	DM Süresi (yıl)
NPDR (n=25)	ECD	r	-0.628	-0.223	0.177
		p	<b>0.001</b>	0.284	0.398
	SD	r	0.318	0.037	-0.170
		p	0.121	0.861	0.416
	CV	r	-0.064	-0.114	-0.174
		p	0.759	0.589	0.406
	6A	r	-0.173	-0.069	0.171
		p	0.407	0.743	0.413
	CCT	r	0.091	0.262	-0.007
		p	0.664	0.206	0.972
PDR (n=20)	ECD	r	-0.526	-0.089	-0.241
		p	<b>0.017</b>	0.709	0.306
	SD	r	0.406	0.462	0.286
		p	0.076	<b>0.040</b>	0.221
	CV	r	0.213	0.480	0.103
		p	0.366	<b>0.032</b>	0.665
	6A	r	0.177	-0.184	-0.347
		p	0.456	0.437	0.134
	CCT	r	0.028	-0.021	-0.061
		p	0.907	0.931	0.799

r: Spearman korelasyon katsayısı; ECD: Entotelyal hücre dansitometrisi; SD: Standart deviasyon; CV: Coefficient varyant; 6A: Hekzagonalite; CCT: Santral korneal kalınlık; NPDR: Non-Prolifertif diyabetik retinopati PDR: Prolifertif diyabetik retinopati; DM: Diyabetes mellitus

NPDR ve PDR hastalarının kendi içinde yaş, HbA1c ve DM süresi ile *sol* göz speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı **Tablo 4.6**'da sunulmuştur.

NPDR tanılı DM hastalarının yaşı ile *sol* göze ait ECD ölçüm değeri arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ( $r= -0.59$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Bunun dışında; NPDR tanılı DM hastalarının yaşı, HbA1c düzeyi ve DM süresi ile *sol* göze ait speküler mikroskopi ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.6**).

PDR tanılı DM hastalarının yaşı ile *sol* göze ait ECD ölçüm değeri arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ( $r= -0.61$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Bunun

dışında; PDR tanımlı DM hastalarının yaşı, HbA1c düzeyi ve DM süresi ile *sol* göze ait speküler mikroskopi ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** NPDR ve PDR hastalarının kendi içinde yaş, HbA1c ve DM süresi ile *sol* göz speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

<i>SOL</i>			Yaş (yıl)	HbA1c (%)	DM Süresi (yıl)	
NPDR (n=25)	ECD	r	-0.592	-0.118	-0.095	
		p	<b>0.002</b>	0.573	0.651	
	SD	r	0.149	-0.186	0.235	
		p	0.479	0.373	0.258	
	CV	r	-0.395	-0.134	0.066	
		p	0.051	0.523	0.755	
	6A	r	0.192	0.024	0.071	
		p	0.358	0.910	0.737	
	CCT	r	0.151	0.294	-0.108	
		p	0.470	0.153	0.608	
	PDR (n=20)	ECD	r	-0.606	0.054	-0.278
			p	<b>0.005</b>	0.820	0.235
SD		r	0.376	0.327	0.217	
		p	0.103	0.159	0.359	
CV		r	0.273	0.228	0.157	
		p	0.244	0.333	0.508	
6A		r	-0.243	-0.283	-0.080	
		p	0.301	0.227	0.736	
CCT		r	0.100	-0.160	-0.043	
		p	0.674	0.501	0.857	

r: Spearman korelasyon katsayısı; ECD: Entotelyal hücre dansitometrisi; SD: Standart deviasyon; CV: Coefficient varyant; 6A: Hekzogonalite; CCT: Santral korneal kalınlık; NPDR: Non-Proliferatif diyabetik retinopati PDR: Proliferatif diyabetik retinopati; DM: Diyabetes mellitus

Hasta ve kontrol gruplarının kendi içinde sağ ve sol göz arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Hasta grubunun kendi içinde sağ ve sol göz arasında CCT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). Sağ gözün CCT değeri sol gözden anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan hasta grubunda yer alanların sağ ve sol gözleri arasında ECD, SD, CV

ve 6A değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.7**).

Kontrol grubunda yer alanların kendi içinde de sağ ve sol göz arasında CCT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). Sağ gözün CCT değeri sol gözden anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan kontrol grubunda yer alanların sağ ve sol gözleri arasında ECD, SD, CV ve 6A değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.7**).

**Tablo 4.7.** Hasta ve kontrol gruplarının kendi içinde sağ ve sol göz arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

		Sağ	Sol	p**
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
<b>HASTA</b> (n=45)	ECD	2409.4±199.1 (2012-2903)	2434.2±197.2 (2059-2896)	0.100
	SD	169.5±34.2 (116-248)	165.4±26.8 (109-233)	0.548*
	CV	41.1±5.0 (32-53)	40.8±4.7 (27-52)	0.577
	6A	44.6±5.2 (33-59)	43.9±5.9 (21-53)	0.573*
	CCT	543.3±29.5 (489-617)	534.6±29.6 (473-618)	<b>&lt;0.001</b>
<b>KONTROL</b> (n=45)	ECD	2589.1±183.6 (2035-2895)	2575.7±176.6 (2089-2895)	0.421
	SD	148.0±24.4 (111-214)	149.0±20.6 (116-201)	0.499*
	CV	38.6±5.4 (30-52)	38.7±4.9 (26-49)	0.817
	6A	46.6±6.9 (27-59)	45.9±5.4 (35-57)	0.308*
	CCT	536.1±26.6 (468-597)	519.1±46.5 (259-584)	<b>0.007</b>

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; CV: Coefficient varyant; 6A: Hekzogonalite; CCT: Santral korneal kalınlık

\*Wilcoxon İşareti Sıralar Testi; \*\*Eşleştirilmiş Örneklem T Testi

NPDR ve PDR hastalarının kendi içinde sağ ve sol göz arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı Tablo 4.8’de sunulmuştur.

İncelenen hastalardan NPDR tanılı olanların kendi içinde sağ ve sol göz arasında CCT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). Sağ gözün CCT değeri sol gözden anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan NPDR tanılı hastaların sağ ve sol gözleri arasında ECD, SD, CV ve 6A değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.8**).

PDR tanılı hastaların kendi içinde ise sağ ve sol gözleri arasında ECD, SD, CV, 6A ve CCT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.8**).

**Tablo 4.8.** NPDR ve PDR hastalarının kendi içinde sağ ve sol göz arasında speküler mikroskopi ölçümlerinin dağılımı

Hasta Grubu		Sağ	Sol	p**
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
NPDR (n=25)	ECD	2508.4±178.0 (2199-2903)	2543.2±159.2 (2155-2896)	0.108
	SD	159.8±26.2 (122-245)	157.6±16.1 (127-188)	0.696*
	CV	39.7±4.8 (32-53)	39.8±3.8 (33-49)	0.842
	6A	45.5±6.0 (33-59)	43.0±6.8 (21-53)	0.053*
	CCT	546.0±31.6 (489-617)	533.0±31.0 (473-601)	<0.001
PDR (n=20)	ECD	2285.6±150.9 (2012-2522)	2297.9±151.1 (2059-2641)	0.561
	SD	181.6±39.4 (116-248)	175.0±34.0 (109-233)	0.262
	CV	42.9±4.7 (33-52)	41.9±5.5 (27-52)	0.342
	6A	43.6±3.9 (35-49)	45.0±4.5 (35-53)	0.148
	CCT	539.8±27.1 (504-610)	536.6±28.3 (492-618)	0.191*

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ECD: Entotelial hücre dansitometrisi; SD: Standart deviasyon; CV: Coefficient varyant; 6A: Hekzogonalite; CCT: Santral korneal kalınlık; NPDR: Non-Proliferatif diyabetik retinopati PDR: Proliferatif diyabetik retinopati; \*Wilcoxon İşareti Sıralar Testi; \*\*Eşleştirilmiş Örneklem T Testi

## 5. TARTIŞMA

Diyabetin oluşturduğu kronik hiperglisemi vücutta birçok dokuyu etkilemektedir. Buna bağlı olarak nefropati, nöropati ve retinopati gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Diyabet, gözde sadece retinopatiye yol açmayıp ön segment yapılarını da etkilemektedir. Diyabete bağlı oluşan değişiklikler diyabetin süresi, evresi ve glisemik kontrol ile yakından ilişkilidir.

Schultz ve ark. 1984 yılındaki çalışmalarında, hem tip 1 hem de tip 2 DM'li hastalar ile sağlıklı bireyleri ayrı ayrı karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Tip 1 DM'li hastalarda, kornea endotel hücre değişiklikleri erken dekadlarda görülmektedir. Tip 2 DM'li

hastalarda ECD açısından sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Tip 2 DM'li hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde CV değerinde artma ve hegzagonalitede azalma tespit etmişlerdir<sup>61</sup>. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak kan glukoz düzeyi regüle olmayan hastalar da dahil edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada DRP mevcudiyeti ve şiddeti incelenmemiştir.

Messeliere ve ark. çalışmalarında, DM'li hastalar ile sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. DM'li hastalarda ECD düşük bulunmuş, fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak DM'nin kornea endotel hücrelerini tahrip etmeksizin değiştirdiği sonucuna varmışlardır<sup>62</sup>. Bizim çalışmamızda ise; DM hastalarında retinopati varlığı halinde, kornea endotel hücrelerinde hem sayısal hem de morfolojik olarak olumsuz yönde etkilenme gözlenmiştir.

Matsuda ve ark. çalışmalarında ise sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile tip 2 DM'li hastaları karşılaştırmışlardır. DM hastaları ise DRP'si olmayanlar, background DRP'li ve PDR'li olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. DM hastalarında kontrol grubuna göre ECD değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak saptanmıştır. DRP evresine göre DM'li hasta grupları kendi arasında karşılaştırıldığında da ECD, polimegatizm ve pleomorfizm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. DM süresi ile CV arasında korelasyon gösterilememiştir<sup>63</sup>. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak DM hastalarında retinopati şiddeti arttıkça ECD değerlerinde anlamlı şekilde düşme gözlenmiştir.

Colosi ve ark çalışmalarında 25-35 yaş arası tip 1 DM'li 40-60 yaş arası tip 2 DM'li hastalar ile aynı yaş aralığındaki sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. Hem tip 1 hem de tip 2 DM'li hastalarda ECD değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Özellikle tip 1 DM'li hastalarda ECD'deki azalma daha belirgin bulunmuştur. Tip 1 DM'li hastalarda polimegatizmdeki değişim daha belirgin olmakla birlikte hem tip 1 hem de tip 2 DM'li hastalarda, polimegatizmde anlamlı artış tespit etmişler<sup>64</sup>. Bizim çalışmamızda ise bu çalışma ile benzer olarak DM hastalarında ECD değerlerinde kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir. Ayrıca retinopati şiddeti arttıkça ECD belirgin olarak azaldığı saptanmıştır.

Siribunkum ve ark yaptıkları çalışmada ise, DM'si olan hastalar ile sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. DM tanılı hastalarda anlamlı şekilde ECD değerinde azalma, CV değerinde artış ve hegzagonal hücre yüzdesindeki azalma tespit edilmiştir. DM hastalarında glisemik kontrol ile korneal endotelyal değişiklikler arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir. Bu çalışmada, DM süresi ile polimegatizm ve pleomorfizm arasında pozitif korelasyon saptanmıştır<sup>65</sup>. Bizim çalışmamızda da glisemik kontrol ile kornea endotel hücrelerinde morfolojisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak DM hastalarında, DM süresi ile

kornea endotel hücre parametrelerinde anlamlı değişiklik olmamakla birlikte retinopati şiddetinin artması ile kornea endotel hücre kaybında artış olduğu saptanmıştır.

Sakarya ve ark. çalışmalarında, tip 1 DM'li hastaları DRP'si olmayan, background DRP'si olan ve PDR'si olan olarak 3 gruba ayırarak aynı yaş grubundaki kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. DM'li gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında da ECD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. DM'li hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ECD ve CV açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır<sup>66</sup>. Bizim çalışmamızda ise; DM hastalarında retinopati şiddeti ile korneal endotel sayısı arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

Lee ve ark. çalışmalarında, 23-83 yaş arası tip 1 DM'li hastalar ile sağlıklı bireyleri karşılaştırmıştır. DM'li hastalarda kontrol grubuna göre ECD değerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. DM süresi 10 yıl ve altında olan hastalar ile 10 yıl üzerinde olan hastaları karşılaştırıldıklarında ECD değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. DM süresi 10 yıldan fazla olan grupta CV değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı artış tespit edilmiş olup, hegzagonalitede ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir<sup>67</sup>. Bizim çalışmamızda ise; bu çalışmadan farklı olarak DM süresi ile speküler mikroskopi ölçüm değerlerinde anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni ise; bizim çalışmamızdaki hasta grubunun büyük çoğunluğunun DM süresinin 10 yılın altında olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda retinopati evresinin artması halinde endotel hücre yoğunluğunda belirgin şekilde azalma tespit edilmiştir.

Parekh ve ark. çalışmalarında, 18-72 yaş arası, tip 1 ve 2 DM'li hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. DM'li grupta ECD anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. DM süresini 5 yıldan küçük, 5-7 yıl, 8-10 yıl ve 10 yıldan büyük olarak gruplayarak karşılaştırmışlardır. DM süresinin artması ile ECD değerinde azalma tespit etmişlerdir. Bu çalışmada DRP evresi ile ECD arasındaki ilişki incelenmiştir. ECD değeri, DRP'si olan hasta grubunda kontrol grubuna göre ECD açısından bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lazer tedavisi alan ciddi DRP'si olan hastalarda ECD değerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>68</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DRP evresi ile ECD arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda, hasta gruplarının yaş dağılımı 40-60 arasındadır ve DM hastaları tedavi almamıştır. Ayrıca çalışmamızda, DM süresi ile ECD değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu farklılık hasta grubumuzun DM sürelerinin çoğunlukla 10 yıl altında olmasından kaynaklanabilmektedir.

Al Muniri ve ark çalışmalarında, tip 2 DM'li hastalar ile sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. DM'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ECD'

de azalma polimegatizm değerinde artış tespit edilmiştir. Tip 2 DM’li DRP’si olmayan hastalara göre DRP’si olan hastalarda ECD açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir<sup>69</sup>. Bizim çalışmamızda; sadece retinopati varlığı değil DM hastalarında retinopati şiddetinin artması halinde de kornea endotel hücre sayısında anlamlı şekilde azalma olduğu tespit edilmiştir.

Sudhir ve ark. çalışmalarında tip 2 DM ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. ECD değeri DM’li hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük çıkmıştır. CV ve hegzagonalite açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır<sup>70</sup>. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre CV değerinde anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda DM hastalarında retinopati varlığı ve şiddetinin kornea endotel hücreleri üzerindeki etkisi de incelenmiştir.

Bakbak ve ark. çalışmalarında DM tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. DM’li hastalarda kontrol grubuna göre ECD değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. DM süresi 10 yıldan az olan hastalar ile 10 yıldan fazla olan hastalar arasında ECD değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Diyabetik hastaların retinopati varlığına göre yapılan karşılaştırmada retinopatisi olmayan hastaların hastaların retinopatisi olan hastalara göre ECD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır<sup>71</sup>. Bizim çalışmamızda DM hastalarındaki ECD değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır. Bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak konfokal mikroskopisi kullanılmıştır. Ayrıca bu çalışmaya proliferatif retinopati bulguları olan DM hastaları alınmamıştır.

Storr-Paulsen ve ark. çalışmalarında aynı yaş aralığındaki tip 2 DM hastaları ve sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. ECD, CV ve hegzagonalite açısından diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır<sup>72</sup>. Bu çalışmada DM hastalarında retinopati incelenmemiştir. Ayrıca çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması bizim çalışmamızdan daha yüksektir. Bundan dolayı bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark çıkmamış olabilir.

El-agami ve ark. çalışmalarında 40-80 yaş arasında tip 2 DM’li hasta ile aynı yaş grubundaki sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. DM’li hastalar DRP olmayan, NPDR olan ve PDR olan şekilde üç gruba ayrılmıştır. Diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde ECD değerinde azalma CV değerinde artış tespit edilmiştir. DM süresi 10 yıldan az olan hastalarda ECD , CV ve hegzagonalite ölçümlerinde DM süresi 10 yıldan fazla olan hastalardan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. HbA1c düzeyi 7,5% altında olan hastalarda ECD değeri HbA1c düzeyi 7,5% üzerinde olan hastalardan yüksek bulunmuştur ancak

istatistiksel olarak anlamlı değildir<sup>73</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DM hastalarında ECD anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. DM süresi ve HbA1c düzeyi ile speküler mikroskopi ölçüm değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada, 40-60 yaş arasındaki diyabetli hastalarda, retinopati evresi, diyabet süresi ve HbA1c düzeyi ile ilişkili olarak, speküler mikroskopi ile kornea endotel morfolojisindeki değişiklikler, 40-60 yaş arasındaki sağlıklı bireyler ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu çalışmada, birçok çalışmayla benzer sonuçlar saptanmış olsa da bazı çalışmalardan farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar hasta ve kontrol grubunun seçimi, kornea endotel morfolojisini değerlendirmede kullanılan metodlar, çalışma popülasyonunun coğrafi ve etnik durumundan kaynaklanmış olabilir.



## 6. SONUÇ

DM esas olarak vasküler dokuları etkileyen mikrovakülopati olsa da kornea gibi avasküler dokuları da etkileyebilmektedir. Bu çalışmada da DM hastalarında kontrol grubuna göre kornea ECD, SD, CV değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Retinopatili DM hastalarında HbA1c ve DM süresi ile speküler mikroskopi ölçüm değerlerinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. PDR varlığı halinde NPDR'ye göre kornea endotel hücre kaybının anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak DM, DRP varlığı ve DRP evresinin artmasıyla birlikte kornea endotel hücre morfolojisinde de olumsuz yönde değişikliklere yol açmaktadır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Kalantzis G, Angelou M, Pouloukou E. Diabetic retinopathy: An historical assessment. *Hormones* 2006;5:72-5.
2. Bağrıaçık N. Diyabetes Mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflandırması ve sıklığı. İ.Ü: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu 1997:9-19.
3. Rosenblatt B.J. Benson W.E. Diabetic retinopathy İn: Yanoff M, Duker JS, Editor. *Ophthalmology İkinci Basım* 2004 Mosby, 117. Kısım. s: 877-886.
4. Richter, B. and E. Kohner. "Medical interventions for diabetic retinopathy." İn: Wormald R., L. Smeeth, K. Henshaw. *Evidence-Based Ophthalmology*. London: BMJ Books; 2004:331-40.
5. Karaçorlu M: Diyabetik Retinopati. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Diyabetes Mellitus Sempozyumu 18-19 Aralık 1997 İstanbul s:61-7.
6. Ferris FL. How effective are treatments for diyabetic retinopathy? *J Am Med Assoc* 1993;269:1290-1.
7. Anna M. Roszkowska, Carmelo G. Tringali, Pietro Colosi, Carlo A. Squeri, Giuseppe Ferreri, Corneal Endothelium Evaluation in Type I and Type II Diabetes mellitus. *Ophthalmologica* 1999;213:258-61.
8. Gekka M, Miyata K, Nagai Y, Nemoto S, Sameshima T, Tanabe T, Maruoka S, Nakahara M, Kato S, Amano S. Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. *10. Cornea* 2004;23:35-7.
9. Farjo A.A. Soong H.K. Kornea Epiteli İn: Yanoff M, Duker JS, Editor. *Ophthalmology İkinci Basım* 2004 Mosby, 56. Kısım s:413-21.
10. Bayraktar M.Z. Yıldırım R.C. Tip II diabetes mellitus hastalarında gözyaşı fonksiyonları. *Retina Vitreus* 2001;9:37-44.
11. Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol.* 2004;18:168-74.
12. Wylegala E, Mocko L, Woyna-Orlewicz A, Teper S, Orzechowska-Wylegala B .Diabetic complications within ocular surface. *Pol Merkur Lekarski* 2006;21:495-7.
13. Zghal-Mokni I, Nacef L, Letaief I, Mahjoub S, Bouguila H, Blouza S, Jeddi A, Ocular manifestations of diabetes: 285 cases Tunis *Med* 2008;86:1004-7.
14. Yildirim Z, Yildirim F, Ucgun NI, Kilic N. The evaluation of the oxidative stress parameters in nondiabetic and diabetic senile cataract patients. *Biol Trace Elem Res* 2009;128:135-43.
15. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia *Ophthalmology* 1997;104:712-8.
16. Nielsen NV. The prevalence of glaucoma and ocular hypertension in type 1 and 2 diabetes mellitus. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster, Denmark. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61:662-72.

17. Regillo C, Brown G, Savino P. Diabetic Papillopathy: Patient Characteristics and Fundus Findings. *Arch Ophthalmol*.1995;113:889-95
18. Douglas J.R. Mark F.P. The Wills Eye Manuel Türkçe, 3. Baskı s:308,452-8
19. Arnold A.C. İskemik Optik Nöropati, Diyabetik Papillopati ve Papilloflebit İn: Yanoff M, Duker JS, *Ophthalmology İkinci Basım 2004 Mosby*, 191. Kısım s: 1268-74.
20. Klein B, Klein R. Epidemiology of proliferative diyabetic retinopathy. *Diyabetes Care* 1992; 1 5: 1875-91.
21. Klein BE, Klein R, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74.
22. Klein BE, Klein R, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diyabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999;1 17: 1487 - 95.
23. Bresnick GH, Background diabetic retinopathy. In Ryan SJ(ed.) *The retina*. Mosby, St Louis, pp 327-366
24. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993; 2: 29-46.
25. Klein BE, Klein R, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diyabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991 ;98: 1261 - 5.
26. Chew EY, Ferris FL, Klein ML, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diyabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 1 14:1079- 84.
27. Damico DJ, Miller JW. Proliferative Diyabetic Retinopathy. *Principles and Practice of Ophthalmology* 1985:760-782.
28. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophtmalol*. 1988;32:219-238.
29. Ajalla LM, Baker RS, Krolewski AS, Maki T, Rand LI, Warram JH, .. Multiple factors in the perdition of risk of proliferative diyabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985;313:143-8.
30. Burton TC, Khun E, Jaffe GJ et al. Progression of nonproliferative diyabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J of Ophthalmol* 1 992;114:448-456 Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. Central Corneal endothelial cell changes over a ten-yeer period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:779-82.
31. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985; 5: 5 -10.
32. Jalkh AE, Lopes De Faria JM, Mc Meel JW, Trempe CI. Diyabetic macular edema, Risk factors and concomitants; *Acta Ophthalmol* 1999;77(2): 170-5.
33. Akar S, Özkan Ş. Diyabetik retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği 2000;s:11-5
34. Yenigün M. Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diyabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001;s:315-75.
35. Brownlec M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diyabetes mellitus. *Annu Rev Biochem* 1981 ;50: 385-432.

36. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes. *J Mol Med* 1998;76: 21-3.
37. Banskota NK, King LG. Mechanisms of diabetic microvascular complications. *Joslin's Diabetes*. Chapter 37: 631-41.
38. Foster DV, Unger RH. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DV, Kronenberg HM, Larsen PD (ed). *Williams Textbook of Endocrinology*. USA W: B: Saunders Company 1998;21: 1014-24.
39. Engerman RL, Wallow IHL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16: 447-60.
40. Aiello LM: Diagnosis, management and treatment of nonproliferative
41. diabetic retinopathy and macular edema. Albert DM and Jakobiec FA. ed *Principles and Practice of Ophthalmology*, WB. Saunders Company 1994:747-760.
42. Ariadna S-L, Guillermo A-U. Diabetic Retinopathy. *Textbook of Ophthalmology*. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. New Delhi 2002;4: 2560-80.
43. Bengisu Ü. Kornea. *Göz Hastalıkları*. 4. Basım Palme Yayıncılık 1998 5. Bölüm s:69-73.
44. David Miller, Edmond H. Thall, Neal H. Oftalmik Aletler, Pakimetri, Speküler Mikroskopi İn: Yanoff M, Duker JS, Editor. *Ophthalmology İkinci Basım* 2004 Mosby, 2. Bölüm, 13. Kısım. s:92-5.
45. Chris P, Richard Y, Ronald L. Specular Microscopy İn: Krachmer, Mannis, Holland Editor. *Cornea Second edition Vol. One A*. Elsevier Mosby 2005. Part II, section 4, chapter 19 s:261-81.
46. Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. Central Corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:779-82.
47. Jesper K, Peterlsager M. Comparison of endothelial cell density estimated by Contact and non-contact specular microscopy. *Acta ophthalmologica* 2002;78:1:42-44.
48. Teuro Nishida, Cornea. İn: Krachmer, Mannis, Holland Editor. *Cornea Second edition Vrl. One A*. Elsevier Mosby 2005. Part I section 1, chapter 1 s:3-27.
49. Edelhauser HF, Matsuda M, Schultz KJ, Schultz RO, Yee RW. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus section 2, chapter 16 s :232-3.
50. Amona S, Araie M, Iwase A, Oshika T, Oki K, Sakabe I, Suzuki S. Corneal thickness measurements: scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refr Surg* 2003;29: 1313-18.
51. Yaylalı V, Kaufman HE. Korneanın İn vivo konfokal mikroskopi ile incelenmesi. *MN Oftalmoloji* 2000;7: 227-9.
52. Auran JD, Bomann JS, Kleiman NJ, Koester CJ, Rapaport R, Wirotko BM et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea. *Ophthalmology* 1995; 102: 33-41.

53. Bourne WM, Erie JC, McLaren JW, Nau CB. Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:391;391-2.
54. Fagerholm P, Gan L, Palmblad J. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and its receptor VEGFR-2 in the regulation of corneal neovascularization and wound healing. *Acta Ophthalmol Scand.*2004;82: 557-563.
55. Bakri SJ, Pulido JS, Reid JM, Singh RJ, Snyder MR. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab(Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855 -859.
56. Küçümen RB. Özçetin H. Ön segment OKT'inde Temel Bilgiler. I: Hikmet Özçetin Editör. *Optikal Koherens Tomografi 2007 Pozitif matbacılık 1.Baskı, Kısım III, Bölüm 3. 1 S:25-8.*
57. Baykara M. Özçetin H. Stratus OCT ile Ön Segment Görüntülenmesi. 1: Hikmet Özçetin Editör. *Optikal Koherens Tomografi 2007 Pozitif matbacılık 1 .Baskı, Kısım III, Bölüm 3. 3 S:45-52.*
58. Ehlers N, Hjordal JO, Nissen J, et al. A clinical comparison of optical and ultrasonic pachymetry. *Acta Ophthalmol* 1991;69: 659-63.
59. Bovellet R, Hikaru H, Hilary W, Stephen CK, Thompson S. Corneal Thickness Measurements with the Topcon SP-2000P Specular Microscope and an Ultrasound Pachymeter. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:868- 870.
60. Amona S, Araie M, Iwase A, Oshika T, Oki K, Sakabe I, Suzuki S. Corneal thickness measurements: scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refr Surg* 2003;29: 1313-18.
61. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984;98:401-10.
62. Messeliere S, Renard G The corneal endothelium of diabetic patients. A study using specular microscopy. *J Fr Ophtalmol* 1987;10:647-55.
63. Matsuda M, Ohguro N, Ishimoto I, Fukuda M. Relationship of corneal endothelial morphology to diabetic retinopathy, duration of diabetes and glycemic control. *Jpn J Ophthalmol.* 1990;34:53-6.
64. Colosi P, Ferreri G, Roszkowska AM, Tringali CG, Squeri C. Corneal endothelium evaluation in type I and type II diabetes mellitus . *Ophtalmologica* 1999;213:258-61.
65. Siribunkum J, Kosrirukvongs P, Singalavanija A. Corneal abnormalities in diabetes. *J Med Assoc Thai* 2001;84:1075-83.
66. S Samet Ermiş, Osman Ş Arslan, Yaşar Sakarya, İsmet Doğan. İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitusda Kornea Endotel Morfolojisinin Diyabetik Retinopati İle İlişkisi. *Oftalmoloji Dergisi* 2002;9:33-36.
67. Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM, Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye* 2006;20:315-8.
68. Rajesh Parekh, K.N.Ranganath, K.P.Suresh. Corneal Endotelium count and thickness in diabetes mellitus. *Int. J. Diab.Dev. Ctries March* 2006;26:24-6.

69. Al Muniri A, Bialasiewicz A, Khandekar R, Shenoy R, , , Corneal endothelium in patients with diabetes mellitus: a historical cohort study *Eur J Ophthalmol* 2009; 1 9: 369-75.
70. Sudhir R, Raman R, Sharma T. Changes in the corneal endothelial cell density and morphology in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based study, Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy and Molecular Genetics Study (SN-DREAMS, Report 23). *Cornea*. 2012; 31(10):1119–1122
71. Bakbak B, Gedik Ş, Gönül Ş, Köktekir BE. Diabetes mellitus olgularında kornea endotelinin in vivo konfokal mikroskopi ile değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Ophtalmol* 2012;21(3):145-51.
72. Storr-Paulsen A, Singh A, Jeppesen H, Norregaard J, Thulesen J. Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2013;92(2):158–160.
73. El-Agami A, Elsubaie S corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus *Clinical ophtalmology* 2017;11 481-486