



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNAL İÇ TABAKA DİSORGANİZASYONU İLE RETİNAL FONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. EZGİ BARBARUS

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sema DÜNDAR

AYDIN – 2020

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

**DIYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA
RETİNAL İÇ TABAKA DİSORGANİZASYONU
İLE RETİNAL FONKSİYON ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EZGİ BARBARUS

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sema DÜNDAR

AYDIN – 2020

ÖNSÖZ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, gerek hasta yaklaşımında gerekse tez sürecimde her zaman yol gösterici olan, disiplini ile örnek aldığım tez danışmanı değerli hocam Prof. Dr. Sema DÜNDAR'a, eğitimime katkıda bulunan ve bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Seyhan Bahar ÖZKAN'a, Doç. Dr. Tolga KOCATÜRK'e, Doç. Dr. Harun ÇAKMAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İpek AKYÜZ ÜNSAL'a, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez hazırlama dönemimde desteğini esirgemeyen, güler yüzüyle beni rahatlatan görme alanı hemşiremiz Hatice Ayhan ÇELİK'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde çok emekleri olan, ayrıca bu zorlu süreçte beni fedakarlık ve sabırla destekleyen sevgili aileme sonsuz minnet ile teşekkürü borç bilirim.

Uzakta bile yanımda gibi hissettiğim, neşemde, derdimde ortağım olan sevgili eşim Dr. Emin BARBARUS'a, hayat enerjim, canım oğlum Giray BARBARUS'a tüm kalbimle sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ezgi BARBARUS

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLO DİZİNİ.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Retina.....	3
2.1.1. Retina Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Retinanın Histolojisi Fizyolojisi ve Anatomisi	3
2.1.2.1. Bruch membranı	3
2.1.2.2. Retina Pigment Epiteli.....	3
2.1.2.3. Fotoreseptörler.....	4
2.1.2.4. Dış Limitan Membran	5
2.1.2.5. Dış Nükleer Tabaka	5
2.1.2.6. Dış Pleksiform Tabaka	5
2.1.2.7. İç Nükleer Tabaka	5
2.1.2.8. İç Pleksiform Tabaka.....	5
2.1.2.9. Gangliyon Hücre Tabakası	6
2.1.2.10. Sinir Lifi Tabakası	6
2.1.2.11. İç Limitan Membran.....	6
2.1.3. Retinanın Topografik Anatomisi	6
2.1.3.1. Santral Retina (Makula)	7
2.1.3.2. Periferik Retina.....	8

2.1.4. Retinanın Kan Dolaşımı	8
2.1.5. Kan Retina Bariyeri	10
2.1.6. Koroid.....	10
2.2. Diyabetik Retinopati.....	10
2.2.1. Epidemiyoloji	10
2.2.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri.....	11
2.2.3. Patogenez.....	12
2.2.3.1. Biyokimyasal Değişiklikler	13
2.2.3.2. Vasküler ve Hemodinamik Değişiklikler	14
2.2.3.3. İnflamasyon	15
2.2.3.4. VEGF ve Diğer Büyüme Faktörleri	15
2.2.3.5. Nörodejenerasyon.....	15
2.2.4. Diyabetik Retinopatide Klinik Bulgular.....	16
2.2.4.1. Mikroanevrizma.....	16
2.2.4.2. İntraretinal Hemoraji	16
2.2.4.3. Sert Eksuda	16
2.2.4.4. Yumuşak Eksuda	17
2.2.4.5. İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA).....	17
2.2.4.6. Venöz Boncuklanma.....	17
2.2.4.7. Neovaskülarizasyon.....	17
2.2.5. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma	17
2.2.5.1. Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR).....	18
2.2.5.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR).....	19
2.2.6. Diyabetik Retinopati Tanısı.....	20
2.3. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	23

2.3.1. Optik Kohorens Tomografinin Çalışma Prensipleri	23
2.3.2. Optik Kohorens Tomografi Çeşitleri	24
2.3.3. Diyabetik Retinopatide OKT Bulguları	25
2.4. Görme Alanı	30
2.4.1. Terminoloji	30
2.4.2. Güvenilirlik Kriterleri	32
2.4.3. Test Sonuçlarının Bilgisayarlı Analizi	32
2.4.4. Global Göstergeler	33
2.4.5. Humphrey Bilgisayarlı Otomatik Perimetre (HFA)	34
2.4.6. Standart Otomatize Perimetri (SAP)	35
2.4.7. Kısa Dalga Boylu Otomatize Perimetri (SWAP)	35
2.4.8. Frekans Çiftleştirme Teknolojisi Perimetrisi (FDT)	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Optik Kohorens Tomografi Görüntüleme	38
3.2. Fundus Fotoğraflama	39
3.3. Görme Alanı	39
3.4. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1. Demografik Veriler	41
4.2. OKT Bulguları	43
4.2.1. İnflamatuvar Belirteçler	43
4.2.2. RNFL Kalınlık Değerleri	48
4.2.3. GCC Kalınlık Değerleri	50
4.3. Görme Alanı Değerleri	54
5. TARTIŞMA	62

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	75
ÖZET	78
ABSTRACT	80
KAYNAKLAR.....	82



TABLO DİZİNİ

Tablo I. Global Göstergeler	34
Tablo II. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların Cinsiyet, Hipertansiyon, Dislipidemi, Sigara İçme Durumu, DR Şiddeti, DM Tipi.....	41
Tablo III. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların Yaş, DM Süresi, Görme Keskinliği Değerleri	42
Tablo IV. Hafif Düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların Yaş, DM Süresi, Görme Keskinliği Değerleri	42
Tablo V. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki DRIL, ELM Hasarı, EZ Hasarı, HRN, PAMM Mevcut Olan Olguların Yüzdeleri	43
Tablo VI. Diyabetik Retinopati Şiddeti Hafif Olan ve DR Şiddeti Orta ve Üstü Olan Gruplardaki DRIL, ELM Hasarı, EZ Hasarı, HRN, PAMM Mevcut Olan Olguların Yüzdesi.....	45
Tablo VII. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların Koroid Kalınlıkları ..	46
Tablo VIII. Hafif Düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların Koroid Kalınlıkları	46
Tablo IX. Hafif düzey DR, orta ve üstü düzey DR ve kontrol grubundaki olguların DRIL boyutu, ELM hasarı boyutu, EZ hasarı boyutu, HRN sayısı ve PAMM boyutu.....	47
Tablo X. DRIL Mevcut Olan ve Olmayan Gruptaki Olguların Görme Keskinliği, ELM Hasarı Boyutu, EZ Hasarı Boyutu, HRN Sayısı, PAMM Boyutu, Koroid Kalınlığı.....	47
Tablo XI. DRIL Mevcut Olan ve Olmayan Gruptaki Olguların ELM Hasarı, EZ Hasarı, PAMM Yüzdeleri	48
Tablo XII. Hafif Düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların RNFL INF, RNFL SUP, RNFL NAS, RNFL TEMP Değerleri.....	50

Tablo XIII. Hafif Düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların GCC INF, GCC INF TEMP, GCC INF NAS, GCC SUP, GCC SUP NAS, GCC SUP TEMP Değerleri.....	54
Tablo XIV. Hafif düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT FT, FDT MD, FDT PSD Değerleri	60
Tablo XV. DRIL Mevcut Olan ve Olmayan Gruptaki Olguların SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT FT, FDT MD, FDT PSD Değerleri	61



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Diyabetik Retinopati Grubundaki Olguların DR Şiddeti, DRIL, ELM Hasarı, EZ Hasarı, HRN, PAMM Yüzdeleri	44
Şekil 2. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların RNFL INF, RNFL SUP, RNFL NAS, RNFL TEMP Değerleri	49
Şekil 3. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların GCC INF, GCC INF TEMP, GCC INF NAS, GCC SUP, GCC SUP NAS, GCC SUP TEMP Değerleri.....	52
Şekil 4. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların SAP FT, SAP MD, SAP PSD Değerleri	56
Şekil 5. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD Değerleri	57
Şekil 6. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların FDT FT, FDT MD, FDT PSD değerleri.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µm	: Mikrometre
AGEs	: Advanced Glycation End Products (İleri glikasyon son ürünleri)
BDNF	: Brain-Derived Neurotrophic Factor
CNTF	: Ciliary Neurotrophic Factor
CPSD	: Corrected Patern Standart Deviasyon (düzeltilmiş patern standart sapma)
dB	: Desibel
DM	: Diyabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Makuler Ödem
DR	: Diyabetik Retinopati
DRIL	: Disorganization of Retinal Inner Layers (İç Retinal Tabaka Disorganizasyonu)
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM	: External Limiting Membrane (Eksternal Limitan Membran)
ERM	: Epiretinal Membran
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EZ	: Elipsoid Zon
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FDT	: Frequency Doubling Technology (Frekans Çiftleştirme Teknolojisi Perimetrisi)
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
FT	: Foveal Threshold (Foveal Eşik)
GCC	: Ganglion Cell Complex (Ganglion Hücre Kompleksi)
GCC-IPL	: Ganglion Cell complex-Inner Plexiform Layer (Gangliyon Hücre-İç Pleksiform Tabaka)

GİB	: Göz İçi Basıncı
GK	: Görme Keskinliği
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HFA	: Humphrey Field Analyzer (Humphrey Bilgisayarlı Otomatik Perimetre)
HRN	: Hiperreflektif Nokta
IFN-α	: İnterferon alfa
IGF-1	: Insulin-Like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
IL-1	: İnterlökin 1
ILM	: Inner Limiting Membrane (İç Limitan Membran)
INL	: Inner Nuclear Layer (İç Nükleer Tabaka)
IPL	: Inner Plexiform Layer (İç Pleksiform Tabaka)
IS/OS	: Inner and Outer Segment (Fotoreseptör İç-Dış Segment Çizgisi)
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
kg/ m²	: Kilogram / Metrekare
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
LGN	: Lateral Genikulat Nükleus
m/sn	: Metre/Saniye
MD	: Mean Deviation (Ortalama Sapma)
mm	: Milimetre
mmHg	: Milimetre Civa
NADH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
Na-K ATPaz	: Sodyum Potasyum Adenosin Trifosfat
NFkB	: Nuclear Factor kappa B
NGF	: Nerve Growth Factor

NPDR	: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
NV	: Neovaskularizasyon
NVD	: Neovascularization Of The Disc
NVE	: Neovascularization Elsewhere
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OKTA	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OPL	: Outer Plexiform Layer (Dış Pleksiform Tabaka)
OSB	: Optik Sinir Başı
PAMM	: Paracentral Acute Middle Maculopathy (Parasantral Akut Orta Makulopati)
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor)
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PED	: Pigment Epitel Dekolmanı
PEDF	: Pigment Epithelium Derived Factor
PSD	: Pattern Standard Deviation (Patern Standart Sapma)
RAGE	: Receptor of Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Son Ürün Reseptörü)
RAS	: Renin Angiotensin Aldosterone System (Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi)
RK	: Retinal Kalınlık
RNFL	: Retinal Nerve Fiber Layer (Retina Sinir Lifı Tabakası)
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SAP	: Standard Automated Perimetry (Standart Otomatize Perimetri)
SD-OKT	: Spektral Domain OKT
SF	: Short-Term Fluctuation (Kısa Dönem Değişim)
SITA	: Swedish Interactive Threshold Algorithm

SLD	: Superluminescent Diod Laser
SS-OKT	: Swept Source OKT
SWAP	: Short Wavelength Automated Perimetry (Kısa Dalga Boylu Otomatize Perimetri)
TGF	: Transforming Growth Factor (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
VMT	: Vitreomaküler Traksiyon
WESDR	: The Wisconsin Epidemiologic Study of. Diyabetic Retinopathy

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait Hafif Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati Fundus Fotoğrafı	18
Resim 2. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait Orta Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati Fundus Fotoğrafı	19
Resim 3. Çalışmamızdan Bir Kontrol Hastasına Ait OKT’de Normal Bir Gözde Retinal Tabakalar	21
Resim 4. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait OKT Görüntüsünde Hiperreflektif Noktalar....	27
Resim 5. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait OKT Görüntüsünde ELM ve EZ Hasarı	28
Resim 6. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait OKT Görüntüsünde DRIL	29
Resim 7. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait OKT Görüntüsünde PAMM	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) insülin hormonunun olmaması, yetersiz olması veya dokular tarafından kullanılamamasına bağlı kronik hiperglisemiyle seyreden çoklu organ tutulumu olan bir hastalıktır. 2035 yılındaki tahmini DM'li hasta sayısının yaklaşık 592 milyon olacağı öngörülmektedir (1).

Diyabetik retinopati (DR), DM hastalığının en sık rastlanan mikrovasküler komplikasyonudur (2). Diyabetik retinopati dünyada yasal körlüklerin en sık nedenidir (3). Dünyada 40 yaş üstü DM hastalarında DR prevalansı %34,6 olarak belirtilmiştir (4,5).

Diyabetik retinopati için önerilen ilk muayene zamanı Tip 1 DM'de tanıdan beş yıl sonra Tip 2 DM'de ise tanı anındadır (6-8). Diyabetik hastaların göz muayenelerinin yeterli ölçüde yapılamamasından dolayı körlüğe kadar varabilen komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonları önleyebilmek için daha fazla hastaya daha erken ulaşmak gerekmektedir. DR'li hastalar iyi bir görme düzeyine sahip olsalar bile takip muayenelerine gelmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Diyabetik retinopatiji önlemek için glisemik kontrol değiştirilebilir risk faktörü olarak önemli bir yere sahiptir (9-11). Dislipidemi ve hipertansiyonun kontrol altına alınmasının da retinopatiji yavaşlatabileceği saptanmıştır (12,13).

Görme kaybından önce gelen retina değişikliklerinin tanımlanması, diyabetik retinopati patofizyolojisi hakkındaki anlayışımıza daha fazla açıklık kazandırabilir. Optik koherens tomografi (OKT) dokulardan yüksek çözünürlükte kesitler alabilen bir görüntüleme yöntemidir. Retinal kalınlık ölçümlerinin yanı sıra DR'de görülen morfolojik değişikliklerin saptanmasında son derece önemli bir yere sahiptir. İç retinal tabaka disorganizasyonu (DRIL), eksternal limitan membran (ELM) hasarı, elipsoid zon (EZ) hasarı, hiperreflektif noktalar (HRN), parasantral akut orta makulopati (PAMM) gibi biyobelirteçleri göstererek DR tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde bize yardımcı olur (14,15,16). Hangi bireylerin mevcut tedavilere cevap verip vermeyeceğini ileriye dönük olarak belirleme şansı, terapötik seçime yardımcı olacak ve bu tedavilerin etkisiz olduğu hastalar için invaziv ve külfetli tedavi programlarının etkisini azaltacaktır.

Diyabetik retinopatinin patogenezinde retinal vasküler değişiklikler önemli rol oynar. Bununla birlikte, koroidal vasküler hasarın da önemli rolü olduğu bilinmektedir. DR'li gözlerde Doppler flowmetri kullanılarak proliferatif olmayan ve proliferatif DR'li gözlerde koroid kan akımında ve koroid hacminde azalma olduğu gösterilmiştir (17). Son yıllarda yapılan çalışmalarla DR'nin retinanın sadece vasküler yapısını değil bütün katmanlarını etkileyen ilerleyici bir hastalık olduğu ortaya konmuştur. İç retinal nöronlarda ve uzantılarında, Müller hücresi ve astrositlerde bozulmalara neden olduğu, mikroglia aktivasyonu ve pigment epitel dejenerasyonu yaptığı çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında saptanmıştır (18). Retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve ganglion hücre kompleksi (GCC) kalınlık değişikliklerinin DR'nin hem preklinik evrelerinden hem de fundus bulguları minimal olan erken evrelerinden itibaren gözlenmesi de bu görüşü desteklemektedir.

Diyabetik retinopatide retinada morfolojik değişiklikler başlamadan önce fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. Görme keskinliği standart görsel fonksiyon testidir ancak birçok çalışma göstermiştir ki perimetrik testler de retinadaki fonksiyonel değişiklikleri göstermede alternatif yöntemlerdir (19,20,21). Standart otomatik perimetri (SAP) görsel yolların seçici olmayan bir testidir, frekans çiftleştirme teknolojisi perimetrisi (FDT) ve kısa dalga boyu otomatik perimetri (SWAP) seçici testler olup iç retina fonksiyonu hakkında bize bilgi verir. Gözle görülür değişiklikler olmadan erken safhada fonksiyonel değişikliklerin tespit edilmesi ve önlemlerin alınması çok önemlidir.

Çalışmamızda maküler ödemi olmayan diyabetik retinopatili hastalarda diyabetle alakalı OKT biyobelirteçlerinin araştırılması, koroid, RNFL ve GCC kalınlıklarının ölçülmesi, üç farklı görme alanı testi ile nöral fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve bunların retinopatili hastaların evreleri arasında ve diyabetik olmayan kontrol hastaları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca hem diyabette görülen OKT biyobelirteçleri hem de görme alanı testleri DRIL olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılmış böylece DRIL'in hastalığın prognozu üzerine etkisi araştırılmıştır. Bütün bunları birleştirdiğimizde çalışmamız bu kadar farklı parametreyi aynı anda inceleyen ilk çalışmadır. Diyabetik retinopati hastalarında ödem oluşmadan hastalığa ait ipuçlarını yakalayıp tanı koymaya yardımcı olmak ve hastalığın prognozunu tayin etmek açısından klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina

2.1.1. Retina Embriyolojisi

Retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu gelişmektedir. İntrauterin birinci ayda optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve lens vezikülü belirir. Eş zamanlı olarak optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış gömleği retina pigment epitelini (RPE), iç gömleği de retinanın diğer katlarını oluşturur (22).

2.1.2. Retinanın Histolojisi Fizyolojisi ve Anatomisi

Retina katmanları dıştan içe doğru şu şekilde sıralanabilir:

2.1.2.1. Bruch membranı

Bruch membranı koryokapillaris ve RPE'yi birbirinden ayırır. Dış katı koriokapillarisin bazal membranıdır ve ince bir kat kollajenden oluşmaktadır. Merkezde bir kat elastik doku lifleri vardır, onun etrafında ise iç ve dışta birer kat olacak şekilde kollajen lifler bulunmaktadır.

2.1.2.2. Retina Pigment Epiteli

Nöral retina ile koroid arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır ve fotoreseptör tabaka için önemli rolü vardır. RPE'nin en önemli görevleri;

1. Dış kan-retina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak
 2. A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek
 3. Elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu sağlamak
 4. Fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu sağlamak
 5. Subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamaktır
- (23).

Retina pigment epitel hücreleri maküla bölgesinde çap olarak daha küçük iken (10-14 milimikron) periferde hücreler düz ve daha geniş çapa sahiptir (60 milimikron). Fotoreseptör hücrelerinin yoğunluğu retina içinde değişiklik gösterir ancak ortalama her bir retina pigment epitelinde 45 adet fotoreseptör bulunur.

Retina pigment epiteli apikal ve bazal bölümlere ayrılır. Apikal kısmında fotoreseptörlerin dış segmenti ile bağlantılı uzun mikrovilliler vardır ve bu kısımda melanin granülleri yoğun olarak bulunur. Hücrenin orta kısmında çekirdek, golgi, endoplazmik retikulum ve lizozom mevcuttur. Bazal kısımda ise maddelerin emilim ve sekresyon alanını arttırıcı katlantılar bulunur.

Retina pigment epiteli vücutta pigmente olan ilk dokudur. Yaşam boyu bir miktar daha melanin yapmaya devam eder. Yaşlılıkta melanin granülleri lizozomlarla birleşip parçalandığı için fundus daha az pigmente görülmektedir. Retina pigment epitelinin diğer major pigmenti lipofusindir. Yaş ilerledikçe retina pigment epitel hücrelerinde birikir. Lipofusinin retina pigment epitel hücreleri tarafından emilen ışıkla veya oksidasyonla zarar görmüş membran parçacıklarındaki yağlardan köken aldığı düşünülmektedir. Yaşlılıkta retina pigment epitelinin parçalanmasıyla drusenler oluşmaktadır. Retina pigment epitel atrofisinde ve koroidal neovaskülarizasyonda aşırı lipofusin birikimi retina pigment epiteline zarar vermektedir (24).

2.1.2.3. Fotoreseptörler

Koni ve basil olarak iki tip fotoreseptör vardır. Fotoreseptörler RPE ile dış limitan membran arasında yer almaktadır. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki bölümü vardır. Işığa duyarlı dış segment, RPE apikal uzantıları ile temas halindedir.

Basiller: Çapları 2–5 μm , boyları 100–120 μm 'dir. Alacakaranlıkta ve gece görmeden sorumludurlar. Basiller foveada hiç bulunmaz ve perifere doğru sayıları artar, uç periferde ise sayıları hafifçe azalır.

Koniler: Boyları 65–75 μm olan, kalınlıkları 5–8 μm ve foveada 1,5 μm olan silindir şeklinde hücrelerdir. Toplam sayıları 6.3-6.8 milyon kadardır. Parlak ışıktaki görme, renkli görme ve keskin görmeden sorumludurlar (25).

2.1.2.4. Dış Limitan Membran

Müller destek hücrelerinin uzantılarından oluşmaktadır. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basil hücreleri bu membranı delerek geçerler. Periferik retinada ora serrata pigment epiteli ile birleşir. Bazı büyük moleküllerin geçişini zonula adherens ile engelleyen metabolik bir bariyerdir (26).

2.1.2.5. Dış Nükleer Tabaka

Koni ve basil hücre nükleuslarından oluşur. Foveada en kalın iken temporalde en incedir.

2.1.2.6. Dış Pleksiform Tabaka

Hücre nükleusundan yoksun, retinanın birinci sinaps tabakasıdır. Bu tabakada koni ve basillerin aksonları ile bipolar ve horizontal hücrelerin dendritleri sinaps yapar. Maküla bölgesinde basil ve koni aksonları daha oblik ve uzun olduğu için dış pleksiform tabaka daha kalındır. Bu tabaka içinde kesikli çizgi şeklinde, süreklilik göstermeyen orta limitan membran bulunmaktadır. Bu membran retinal dolaşım ağının sınırını göstermektedir (25).

2.1.2.7. İç Nükleer Tabaka

Bipolar hücre, horizontal hücre, amakrin hücre ve müller destek hücre nükleuslarının bulunduğu tabakadır. Horizontal hücre nükleusları dış pleksiform tabakaya komşudur ve dendritleri bu tabaka ile sinaps yapar. Amakrin hücrelerin nükleusları ise iç pleksiform tabakaya komşudur ve dendritleri bu tabakada son bulur. Bipolar hücrelerin dendritleri dış pleksiform tabakada iken; aksonları iç pleksiform tabakada bulunmaktadır. İnterpleksiform nöronlar, iç pleksiform tabakadan aldığı bilgileri dış pleksiform tabakaya iletir. Retinal derin kapiller ağ bu tabakada yer almaktadır.

2.1.2.8. İç Pleksiform Tabaka

Bipolar hücre aksonları ile ganglion hücre dendritleri bu tabakada sinaps yapar. Amakrin hücre dendritleri de bu tabakada yer almaktadır. Bu tabaka S1-S5 olarak beş kısımda incelenir. Basil bipolar hücreleri S5 de sonlanırken, koni bipolar hücreleri S1-4 de

sonlanır. Görsel yolaktaki ikinci ve üçüncü nöronlar arasındaki sinaps bu tabakada yer alır. Hareketin, kontrast değişimlerinin tespit edilmesi ve renklerin tanınması bu tabakada başlar (27,28).

2.1.2.9. Gangliyon Hücre Tabakası

Ganglion hücreleri görme aksının üçüncü sıra nöronlarıdır. Periferden makülaya doğru ganglion tabaka sayısı artar, foveaya doğru tekrar azalır ve foveada tamamen kaybolur. Ganglion hücreleri multipolar hücrelerdir, dendritleri bipolar hücreler aksonları ve amakrin hücreler ile sinaps yapar (29).

2.1.2.10. Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur ve sinir lifleri myelinsizdir. Retinal yüzeye paralel seyrederek ve optik diski oluşturup lamina cribrosa'dan geçerek gözü terk eder. Maküler bölgeden optik diske uzanan liflere makulopapiller demet adı verilir.

Yüzeysel kapiller ağ dâhil retinal damarlar esas olarak sinir lifi tabakasında bulunur. Ayrıca müller hücrelerinin uzantıları damar ve sinir liflerini sarmak üzere bu tabakada yer alır. Sinir liflerinin konumlanmasından dolayı bu tabakadaki kanamalar mum alevi şeklinde görülür. İç nükleer tabakadaki kanamalar ise yuvarlak şekilde görülür ve nokta-leke biçiminde kanama olarak isimlendirilir.

2.1.2.11. İç Limitan Membran

Retinanın en iç katında bulunan gerçek bir membrandır. Retinayı vitreustan ayırır. Retinanın yüzeyini optik diskin üzeri dahil olmak üzere kaplar. Vitreus ile bu tabaka arasındaki bağlantılar net olarak ortaya konulamamıştır ve biyokimyasal düzeyde olduğu düşünülmektedir. Vitreus yüzeyinde iç limitan membran (ILM) düz seyrederken retinal tarafta Müller hücrelerinin yüzeyine uygun dalgalanmalar gösterir (30,31).

2.1.3. Retinanın Topografik Anatomisi

Retina genellikle vorteks venlerinin skleraya girdiği yere göre periferik ve santral retina olarak ikiye ayrılır. Periferik retina hareket ve kabaca şekilleri tanırken, santral retina

keskin görmeden sorumludur. Santral retinada kon hücreleri yoğunluktadır ve alan başına düşen gangliyon hücreleri en yüksektir.

2.1.3.1. Santral Retina (Makula)

Makula, optik diskten 3,5 mm lateralde ve 1 mm altta yer alan yaklaşık 5.5 milimetrelik bir bölgedir. Burada bulunan RPE hücreleri daha uzun ve daha pigmentlidir fakat pigment yoğunluğu kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca buradaki koroidal kapiller yatak daha kalındır (32). Makula lutea, içerdiği lutein ve zeaksantin gibi ksantofil pigmentlerinden dolayı santral retinada koyulaşmış sarımsı bir bölge olarak görülür. Morötesi ışınlarla bağlı hasarı önleyerek antioksidan etkinliğe sahiptir, ayrıca düşük dalga boylu ışıkları geçirmeyerek kromatik aberasyonu azaltır (33). Yenidoğanlarda çok az miktarda bulunurken, yaşamın ilerleyen yıllarında beslenme ile retinada birikir. En yoğunluklu bulundukları yer fotoreseptör iç lifleridir (34). Makuler alan; foveola, fovea, parafoveal alan ve perifoveal alandan oluşur.

Fovea: Makuler bölgenin santralindeki sığ deprese alana denir. Bu depresyonun sebebi bu bölgedeki sadece fotoreseptörlerin kalmış olmasıdır. İnsan gözünde ortalama derinliği 0,25 mm'dir. İkinci ve üçüncü nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur. Horizontal çapı ise 1,5 mm'dir. Foveanın ortasında yaklaşık 0,4-0,5 mm çapında kapiller olmayan bir bölge mevcuttur. Burada kan damarları olmadığı için ışık fotoreseptörlere herhangi bir engelle karşılaşmadan ulaşmaktadır. Görme alanında 1 dereceye denk gelen rod hücreleri olmayan bu bölge yaklaşık 0,57 mm çapındadır. Foveada sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka yer almamaktadır.

Foveola: Sadece konilerin yer aldığı 350 milimikron çaplı ve 150 milimikron kalınlığında foveadaki çukurluktur. Merkezinde çapı yaklaşık 150-200 milimikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Foveola avaskülerdir ve kapillerlerin oluşturduğu 250-600 milimikron çapında bir halka ile çevrelenmiştir. Bu damarlar iç nükleer tabaka seviyesindedir.

Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar laterale doğru yer değiştirdiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederekler (25,35).

Foveanın çevresi içte parafoveal ve dışta perifoveal alan olarak ikiye ayrılır. Parafoveal alanda bipolar ve gangliyon hücrelerinden oldukça fazladır. Perifoveal alanda ise gangliyon hücreleri dört sıra olarak başlar ve tek sıraya kadar azalarak devam eder (36).

2.1.3.2. Periferik Retina

Yakın perifer ve uzak perifer olarak iki bölge halinde incelenmektedir.

Ekvator: Yakın perifer 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında ekvator olarak adlandırılan, yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir.

Ora serrata: Uzak periferin ekvator ile pars plana arasındaki bölgedir. Nöral retinanın sonlanım yeri, silyer cisim ile retinanın birleşim yeridir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli siliyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitans membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşmüştür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir ve limbusun ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir böylece retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenmiş olur. Ora serratada 20-30 adet retinal uzantılar testere dişi görünümü oluşturur.

Pars plana: Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasında bulunmaktadır (25).

2.1.4. Retinanın Kan Dolaşımı

Retinal Arterler

Arteria karotis internanın ilk dalı olan oftalmik arterden santral retinal arter köken alır. Santral retinal arter retinanın 2/3'lük iç kısmını besler. Retina pigment epiteli ve fotoreseptörleri içeren dıştaki 1/3'lük kısım ise difüzyon yoluyla koroidden beslenir.

Santral retinal arter oftalmik arterin dalıdır. Optik diskten 1 cm geride optik sinire girer. Optik disk merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retina dağılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitan membran katında ilerler. Perifere doğru arterler, arteriol ve kapillerlere dönüşürler. Santral retinal arterden sonra kısa ve uzun arka siliyer arterler çıkarak optik sinirin etrafından göze girerler. Kısa arka siliyer arterler koryokapillarisin posteriorunu, uzun arka siliyer arterler ve ön siliyer arterler ise anteriorunu besler (37,38).

Siliyoretinal arter bazen posterior siliyer arterin direkt dalı olarak çıkar bazen de peripapiller koroidal bölgeden çıkar. Retinaya genellikle optik diskin temporalinden girer. Yapılan bir çalışmada siliyoretinal arter varlığı % 6-25 arasında saptanmıştır.

Retinal Venler

Venler ekvatordan itibaren arterlerin yanında seyrederek ve optik diskte birleşerek santral retinal veni oluştururlar. Santral retinal ven oftalmik vene, oftalmik ven de kavernoöz sinüse dökülür. Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler yoluyla kavernoöz sinüse olmaktadır. Venler arterlerden çap olarak daha geniştir. Çaplarının birbirine oranı 2/3'tür. Arter ve venler çaprazlaşma yerlerinde ortak kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda ve hipertansiyonda arter vene baskı uygular (Gunn belirtisi) .

Retinal Kapillerler

Retinal kapiller ağ ikiye ayrılır. Derin kapiller ağ, iç nükleer tabakada, yüzeyel kapiller ağ ise sinir lifi tabakası veya gangliyon hücre tabakasında bulunur. Dış pleksiform tabakanın dışındaki retina bölümü avaskülerdir. Dış nükleer tabaka hem retinal hem de koroidal damarlardan beslenir. Retinal damarların etrafında ve foveada kapillerin olmadığı bir alan vardır. Retinal kapiller damarlar tek sıra penceresiz endotel etrafında bazal membran ve perisitlerden oluşur. Perisitler kasılabilme özelliği ile kan akımını regüle edebilirler (39).

2.1.5. Kan Retina Bariyeri

Kan retina bariyeri ikiye ayrılır. Birincisi retinal kapillerler arasındaki lipid ve proteinlerin sızmasını önleyen non-fenestre retinal vasküler endotel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantılar ve bunları çevreleyen astrosit ve Müller hücresi ağından oluşan iç kan-retina bariyeridir. İkincisi ise retina pigment epiteli (RPE) hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan meydana gelen dış kan retina bariyeridir (32).

2.1.6. Koroid

Koroid uveal traktusun arka kısmını oluşturur. Koroidin en önemli görevi retinanın dış tabakalarının (retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar) besin ve oksijen ihtiyacını sağlamaktır. Aynı zamanda koroidin termoregülasyon, refraktif adaptasyona katkı, atık ürünlerin taşınması, büyüme faktörlerinin salgılanması ve optik sinirin ön kısmının beslenmesi gibi başka fonksiyonlarının da olduğu saptanmıştır (40,41). Koroid kalınlığının normal bireylerde 200-300 µm arasında olduğu düşünülmektedir. Fovea altında en kalın olup temporale doğru inceler, nazalde ise en incedir (42). Yaşlanmayla birlikte ve miyopi derecesi arttıkça koroid kalınlığı azalmaktadır. Koroidin beslenmesi uzun ve kısa siliyer arterler yoluyla olur. Venöz drenajı ise vortex ven yoluyla olur. Koroidal katmanlar RPE'den skleraya doğru; bruch membranı, koryopakillaris, orta büyüklükteki koroid damarları (Sattler tabakası) ve büyük koroid damarları (Haller tabakası) şeklindedir (43).

2.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati hiperglisemi ya da insülin yokluğu, etkisizliği gibi sebeplerle retinanın damarlarını tutarak körlüğe kadar varan birçok komplikasyona sebep olan bir hastalıktır. Erken tanı ile büyük oranda komplikasyonlar önlenabilir olduğundan ve son zamanlarda gittikçe artan prevalansından dolayı birçok ülkede tanı değeri artmıştır (44,45).

2.2.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada DM hastalarının oranı % 1.5- 2.5 olarak bildirilmiştir.2013 yılında DM hastalarının sayısı yaklaşık 382 milyon iken 2035 yılında 592 milyona çıkabileceği yani %55 artabileceği düşünülmektedir (46).

‘The Wisconsin Epidemiologic Study of 2 Diabetic Retinopathy’ (WESDR)’e göre 30 yaşın altında tanı konulanlarda ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda DR oranı % 17 iken, diyabet süresi 15 yıl ve üstündekilerde % 97.5 saptanmıştır. 30 yaş ve üstünde DR tanısı konan diyabetlilerde ise 5 yılın altında tanısı olanlarda % 28.8, 15 yılın üstünde olanlarda % 77.8 olarak saptanmıştır (47,48).

2.2.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

Hiperglisemi

Hiperglisemi ileri glikasyon son ürünlerinin ve serbest oksijen radikallerinin birikimine yol açarak ve hücrel fonksiyonları bozar. Oksidatif strese bağlı hücrel disregülasyon ve apoptozis meydana gelir (49). Yapılan bir çalışmada HbA1c (Glikolize hemoglobin) seviyelerinde her %1’ lik artışta DMÖ (diyabetik maküler ödem) sıklığında 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu saptanmıştır (50). Başka bir çalışmada konvansiyonel tedaviye karşın sıkı insülin tedavisi gören hastalarda 3 yıllık DR ilerleme hızı büyük oranda daha az bulunmuştur (51).

Diyabetin Süresi

Diyabetin süresi uzadıkça hiperglisemiye bağlı meydana gelen retinal hasara maruziyeti süre olarak artar (52). Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması’nda DR insidansında diyabetin süresi arttıkça artış olduğu saptanmıştır (53).

Hipertansiyon

Renin-anjiotensin-aldosteron (RAS) sistemi ile kan şekerinin hormonal kontrolü arasında iki yönlü etkileşim bulunmaktadır. Diyabetli hastalarda RAS’ın artmasına bağlı hipertansiyon görülme sıklığı artarken hipertansiyonlu hastalarda ise diyabetin gelişim oranları artmaktadır. Aynı zamanda damar duvarında inflamasyonu arttırarak DR progresyonu üzerinde olumsuz etki göstermektedir (52). United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında hedef kan basıncı 140/90 mmHg’den düşük olduğunda DR’nin progresyonunda %35 azalma olduğu gözlenmiştir (54).

Hiperlipidemi

Diyabetik maküler ödem tanılı hastalarda total kolesterol, LDL ve serum trigliserit seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca yüksek kolesterol ve lipit düzeyleri, yüksek oranda sert eksuda oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (55).

Obezite

Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışma grubu geç başlangıçlı diyabet hastalarının bulunduğu bir seride beden kitle indeksi $>20 \text{ kg/ m}^2$ olan grupta normal kilolu olan gruba göre retinopati riskinin üç kat fazla olduğunu bildirmiştir (56).

Kronik Böbrek Hastalığı

Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemi hem glomerüllerde hem de retinada mikrovasküler hasara yol açar bu nedenle dokularda yetersiz perfüzyon olmaya başlar. Yapılan bir çalışmada diyabet ve hipertansiyonun süresinden bağımsız olarak düşük glomerüler filtrasyon hızının DR'nin şiddetiyle korele olduğunu göstermiştir (57).

Diğer Risk Faktörleri

Sigara, alkol, glitazon içerikli oral anti diyabetikler, oral kontraseptif ilaçlar, genetik faktörler, menopoza, puberte, anemi, uyku apne sendromu, glokom ve katarakt cerrahisi gibi birçok faktör de DR için risk faktörleri arasında yer almaktadır (58-61).

2.2.3. Patogenez

Diyabetik retinopatide de nefropatide olduğu gibi temel olarak mikroanjiopatiye bağlı oluşan değişiklikler izlenmektedir ve patogenez multifaktöriyeldir.

Kronik hiperglisemi

Kronik hipergliseminin DR patogenezinde primer neden olduğu düşünülmektedir (62). Diğer nedenler; insülin direnci, hiperinsülinemi, yağ asidi ve protein metabolizmasındaki bozulmalar, hipertansiyon olarak sayılabilir. Hipergliseminin genetik ve çevresel faktörler ile vücutta bir takım biyokimyasal değişiklikleri başlattığını, oluşan

son ürünlerinin organ ve dokularda fonksiyonel hasar oluşturduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır (50).

Diabetik Kontrol ve Komplikasyon Çalışma Grubu'na göre insülin tedavisi HbA1C seviyelerini düşürerek konvansiyonel tedaviye göre diyabetik retinopati insidansını düşürmüştür (63).

2.2.3.1. Biyokimyasal Değişiklikler

İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

Glikozillenmiş son ürünlerin (advanced glycation end products-AGEs) artışı bu biyokimyasal değişikliklerde önemli rol oynar. Yüksek konsantrasyonda glikoz molekülleri lizin moleküllerinin amino grubuyla bağlanır. Bu glikolize proteinler ise birbirleriyle çapraz bağlanarak “ilerlemiş glikozilasyon son ürünü” (AGEs) adı verilen yapıyı meydana getirir. Bu enzimatik olmayan geri dönüşümsüz glikasyon proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olur.

İleri glikasyon son ürünleri, AGE reseptörleri (RAGE) ile bağlanarak mikrovasküler hemostazı bozar. Bu birleşim diabetik retinopatide nörodejenerasyon, inflamasyon ve mikrovasküler hasarın nedenlerinden biridir (64). İleri glikasyon son ürünleri, retinada perisit hasarı, damarlarda endotel hasarı ve mikroanevrizma oluşumunda önemli rol oynar. Pimagedin adlı AGE inhibitörü olan bir madde ile retinopatide ilerlemenin kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır (65).

Sorbitol Yolu

Lens, endotel, nöron gibi glikoz alımı insülininden bağımsız olan dokularda glikoz sorbitole dönüştürülerek kullanılabildiği için polyol (sorbitol) yolunun aktivitesi artar. Aldoz redüktaz ile glikoz sorbitole çevirilir. Sorbitolün sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza çevirilmesi yavaş gelişen bir reaksiyon olduğu için sorbitol konsantrasyonu hücre içinde artar (66). Buna bağlı hücre içi artmış olan ozmolarite, oksijen taşınmasını bozarak hiperglisemik psödohipoksi denilen ve iskeminin hücrede neden olduğu bozukluklara benzer değişikliklere sebep olur. Hücre içinde artan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP), serbest oksijen

radikallerinin yapım artışı ve diabetik retinopatinin patogeneğinde rol oynadığı düşünölen pek çok reaksiyonun oluşmasına neden olur.

Protein Kinaz C

Hiperglisemi ile hücre içi sorbitol konsantrasyonunun artmasıyla protein kinaz C aktivitesinin arttığı ve Na-K ATPaz aktivitesinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (67). Buna bağılı olarak serbest oksijen radikali üretiminde artış, prostaglandin metabolizmasında bozukluk, nitrik oksit sentezinde azalma gibi diyabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarına neden olabilecek bozukluklar oluşmaktadır.

Oksidatif Hasar

Serbest oksijen radikallerinin birikimi bazal membran kalınlaşması, endotel ve perisit hücre kaybı gibi değişikliklere sebep olur. Oksidatif stres proinflatuvar sitokinlerin salınımını ve lökosit adezyonunu artırır. Nökleik asit ve protein hasarı ile nöronal, endotelyal, perisit hücre kaybına ve kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açar (68).

Antioksidan tedavinin diyabetik ratlarda interlökin 1 (IL-1) ve NFkB aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (69).

2.2.3.2. Vasküler ve Hemodinamik Değişiklikler

Shear stres, hareket sırasında sıvının içindekiler arasındaki koordinasyon bozukluğına bağılıdır ve sıvının viskozitesiyle orantılıdır ve bu durum herhangi bir patoloji olmasa bile endotele zarar verebilir. Diyabetik hastalarda, serum albümin konsantrasyonlarının azalması, alfa globulin seviyelerinin artması ve glikozilasyona bağılı eritrositlerde ortaya çıkan değişikliklerle vizkozite arttığı için ‘shear stres’ de artmıştır. Diyabette, hücre membranları glikolizasyona uğradığı için eritrositlerin şekil değiştirme yeteneğı azalır ve kapiller kan akımı azalarak tromboz gelişme riski artar. Aynı zamanda perisitlerin kaybına bağılı damarların kontraksiyonunu ve dilatasyonu bozulur, bu kontrol kaybı kan akımının fazla olduğu makulada ödeme yol açar. Hipertansiyon, DR insidansını ve gelişimini artırır. Sistemik kan basıncındaki artış, retinal vasküler ağda perfüzyon

basıncının artmasına neden olarak endotel tabaka üzerindeki ‘shear stres’in artmasına neden olur.

2.2.3.3. İnflamasyon

Diyabetik retinopatinin düşük evreli bir inflamatuvar hastalık olduğu, inflamatuvar süreçlerin DR ile ilişkili moleküler değişikliklerin uyarılmasına katkı sağladığı kabul edilmektedir (70). Yapılan hayvan çalışmalarına göre diyabetik hayvanların retinalarında proinflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı ortaya konmuştur ve bundan dolayı da antiinflamatuvar tedavi erken evre diyabetik retinopati bulgularının ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir (71).

2.2.3.4. VEGF ve Diğer Büyüme Faktörleri

Anjiogenezis vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve anjiotensin tarafından uyarılmakta, alfa interferon (INF α), anjiostatin ve endostatin tarafından baskılanmaktadır.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, diabette retina perfüzyon bozukluğuna neden olarak PDR’nin gelişiminde büyük rolü olan bir büyüme faktörüdür. Deneysel olarak vitreus içine VEGF verildiğinde retinada iskemi ve mikroanjyopati olduğu görülen çalışmalar mevcuttur. Retinada perisit ve endotel hücrelerinde spesifik bağlanma reseptörleri bulunur. Bu reseptörlerin inhibisyonu neovaskülarizasyonu baskılar (72).

Proliferatif diyabetik retinopatili hastalardan alınan vitreus örneklerinde VEGF düzeyi kadar PDGF ve IGF-1 düzeyleri de artmış olarak bulunmaktadır. Platelet kaynaklı büyüme faktörü, RPE hücre ve glial hücre göçü ve proliferasyonunu uyarak mikrovasküler yapıda anjiogenezis yapar (73).

2.2.3.5. Nörodejenerasyon

“Diyabetik retinopati bir mikrovasküler hastalıktır” ifadesi tam olarak yeterli değildir çünkü diyabet retinanın bütün hücrelerini etkiler. İç retina nöronlarının ve uzantılarının kaybı, Müller hücre ve astrositlerin disfonksiyonu, mikrogliya aktivasyonu ve pigment epitel dejenerasyonu diyabetin damarsal hasar dışında neden olduğu değişikliklerdir.

Nörodejenerasyonun patofizyolojisi ise diyabette hücre dışında glutamatın artması ve buna bağlı nörotoksisite ve apoptozis görülmesi ve diabetin insülin, PEDF, CNTF, NGF ve BDNF gibi nörotrofik faktörlere etkisiyle açıklanmaktadır. Vasküler hasarın nöron ve glial hücrelerden açığa çıkan histamin ve VEGF gibi faktörlerin kapiller sıkı bağlantılar üzerindeki etkileriyle açığa çıktığı düşünülmektedir. Diabetik farelerde intraoküler BDNF ile nörodejenerasyonun azaltılabileceği saptanmıştır (74).

2.2.4. Diyabetik Retinopatide Klinik Bulgular

2.2.4.1. Mikroanevrizma

Diyabetik retinopatinin ilk fundoskopik bulgusudur. Yaklaşık 25-100 µm çapında tek başına veya küme halinde parlak kırmızı noktalar olarak görülürler. Çoğunlukla arka kutupta izlenirler fakat retinanın tüm alanlarında görülebilirler. Mikroanevrizmalar, retinadaki endotel hücreleri üzerindeki proliferatif ve anti-proliferatif faktörlerin dengesinin bozulması ve buna bağlı endotel hücre hasarı, kapiller lümeni içinde basıncın artması ve kapiller duvarlarında mekanik zayıflık sonucu olmaktadır. Fundus floresein anjiyografide (FFA), arteriyövenöz geçiş fazından itibaren, sızıntının geç dönemde eşlik ettiği veya etmediği hiperfloresan noktalar olarak görünürler.

2.2.4.2. İntraretinal Hemoraji

Mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılmasına meydana gelirler. Şekilleri retinada yerleştikleri yere göre değişir. Dış pleksiform ve iç nükleer tabakalardaki kanamalar yuvarlak veya pençe şeklinde görülürken, sinir lifi tabakasındakiler alev şeklinde görülmektedir. Fundus floresein anjiyografide koroid floresansının önünde engel oluşturduğu için hipofloresan görülürler.

2.2.4.3. Sert Eksuda

Dış pleksiform tabakaya yerleşen keskin sınırlı sarı-beyaz renkli serum lipoproteinleridir. Küçük noktacıklar veya vasküler geçirgenliğin arttığı sahalarda halka şeklinde sert eksuda kümesi (Sirsine retinopati) halinde bulunabilir. Fundus floresein anjiyografide koroid floresansının engellenmesi ile hipofloresans oluşturur (75).

2.2.4.4. Yumuşak Eksuda

Sinir fibrillerindeki küçük infarktlara bağlı atılmış pamuk görünümündeki retinal lezyonlardır. Arteriyel tıkanma veya staza bağlı bölgesel hipoksi oluşur, buna bağlı aksonlardaki iletimin yavaşlaması ile aksonlarda hücre artığı organeller birikir ve kistoid cisimler oluşur. Koroid floresansını engelleyerek FFA'da hipofloresan alanlar olarak kendini gösterir (76).

2.2.4.5. İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA)

İntraretinal mikrovasküler anomaliler, genellikle kapiller perfüzyonun yetersizliğine bağlı arterioller ve venüller arasında görülen genişlemiş ve kıvrımlanma gösteren telenjektatik damarlardır. Damarlarda endotelial proliferasyon ve sonucunda nonperfüze alana doğru şant oluşumunu meydana gelir. Çok sayıda IRMA varlığı NPDR'nin şiddetli dönemini ve kısa sürede hafif neovaskülarizasyon (NV) başlayacağını gösterir.

2.2.4.6. Venöz Boncuklanma

İskemiye bağlı ven duvarlarında incelme, kıvrımlanma artışı ve fokal venöz dilatasyon bölgeleridir. Retina kan dolaşımında yavaşlamanın önemli bir belirtisidir (77).

2.2.4.7. Neovaskülarizasyon

İç retinal katmanlarda iskemiye bağlı olarak retina iç yüzeyi ile iç limitan membran arasında venöz endotelin proliferasyonu sonucu gelişir. Zamanla iç limitan membranı geçerek vitreus boşluğuna doğru ilerler. Özellikle temporal kadranda ve optik disk üzerinde yerleşirler FFA'da geç dönemde artan hiperfloresans oluşturur (78).

2.2.5. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma

'Early Treatment Diabetic Retinopathy' çalışmasında (ETDRS) DR, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

2.2.5.1. Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Neovaskülarizasyonun olmadığı evreye non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) denir. Hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere dörde ayrılır.

1. Hafif NPDR

Retinopatinin başlangıç dönemidir ve sadece mikroanevrizmalar izlenir. Bu gözlerin % 5'inde 1 yıl içerisinde PDR gelişme ihtimali bulunmaktadır.



Resim 1. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait Hafif Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati Fundus Fotoğrafı

2. Orta NPDR

Mikroanevrizmalarla birlikte noktasal hemorajiler, sert eksudalar, venöz boncuklanmalar, yumuşak eksudalar bulunabilir. İntraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) en fazla bir kadranda görülebilir. Orta NPDR'li gözlerin % 15'inde 1 yıl içerisinde PDR gelişmektedir (79).



Resim 2. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait Orta Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati Fundus Fotoğrafi

3. Ağır NPDR

4-2-1 kuralı mevcuttur. 4 kadranda ciddi retinal hemoraji, 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda IRMA bulgularından en az birinin orta NPDR'ye eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. . Bir yıl içerisinde PDR gelişme riski % 52'dir.

Çok ağır NPDR'de ise ağır NPDR bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu gözlerinde %75'inde bir yıl içerisinde PDR gelişme riski bulunmaktadır (80).

2.2.5.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Retina ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir. Optik disk üzerinde veya diske en fazla bir disk çapı mesafesinde (NVD) ve/veya fundusun herhangi bir yerinde (NVE) neovaskularizasyon görülebilir. Proliferatif diyabetik retinopati erken PDR ve yüksek riskli PDR olarak iki grupta değerlendirilir.

Erken PDR: Retinada neovaskularizasyonlar ve minimal fibröz doku proliferasyonu izlenir.

Yüksek riskli PDR: Neovaskularizasyonlar vitreusa doğru yol almıştır. Ek olarak fibrotik dokular belirginleşmiştir. Küçük traksiyonel dekolmanlar, ağır preretinal hemorajiler ve vitreus hemorajileri görülebilir (77).

Ön kamara açısında ve iris ön yüzeyinde de neovaskularizasyonlar gelişebilir. Oluşan fibrovasküler yapılara bağlı aköz humör dışı akımı engellenir ve neovaskuler glokom meydana gelebilir (81).

2.2.6. Diyabetik Retinopati Tanısı

Anamnez ve Fizik Muayene

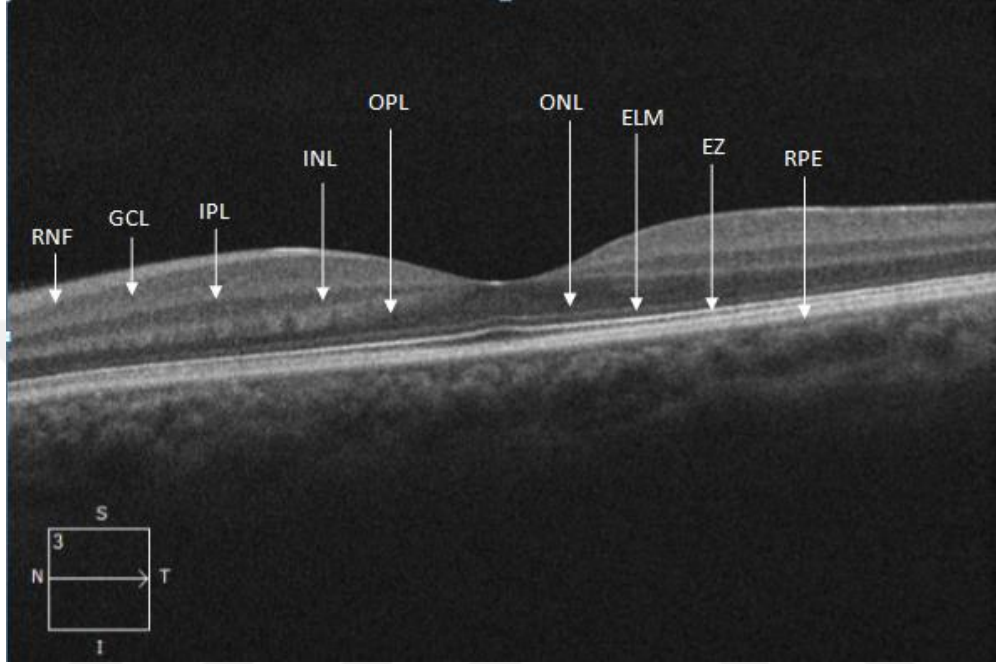
Diyabetik retinopati tanısı koymak için detaylı bir anamnez ve muayene gereklidir. Hastaya diyabetin süresi, HbA1C seviyesi, kullandığı ilaçlar, obezite, sistemik hipertansiyon, serum lipid seviyeleri, gebelik, sigara gibi risk faktörleri sorulmalı ve oküler öykü (oküler enjeksiyonlar, geçirilmiş cerrahi, retinal laser tedavisi, refraktif cerrahi, travma, diğer göz hastalıkları) ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Görme keskinliği, yarık-lamba biyomikroskopisi, göz içi basıncı (GİB), pupil dilatasyonu öncesi gonyoskopi, optik sinir fonksiyon bozukluğunu araştırmak için pupiller inceleme, fundus muayenesinde arka kutup ve periferik retina hemorajiler, mikroanevrizmalar, eksudalar, makula ödemi, NVE, NVD, vitreus hemorajisi gibi DR bulguları yönünden detaylı incelenmelidir. (82).

Optik Kohorens Tomografi (OKT)

Optik kohorens tomografi, vitreoretinal arayüz, retinal tabakalar ve subretinal alanın yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlar. Böylece, maküler ödem, epiretinal membran, vitreomaküler çekintiler gibi DR' de görülen bütün OKT belirteçlerinin tespiti yerleşim yeri ve yaygınlığı için kullanılır (83,84). Yapılan çalışmalarda maküler ödem değerlendirmesi ve takibinde OKT'nin stereoskopik fundus fotoğrafları ve klinik muayeneden daha fazla tercih edildiği belirtilmiştir. (85).

Ayrıca hiperreflektif noktalar gibi aktivasyon göstergesi olan belirteçlerin, eksternal limitan membran hasarı, ellipsoid zon hasarı, retina içi tabakalarda disorganizasyon (DRIL) gibi kötü prognostik faktörlerin tespitinde önemli bilgiler sağlamaktadır (86).



Resim 3. Çalışmamızdan Bir Kontrol Hastasına Ait OKT’de Normal Bir Gözde Retinal Tabakalar

Fundus Floresein Anjiyografi

Floresein anjiyografi, retina ve koroid dolaşımını gösteren, vasküler sızıntı alanlarını saptayan bir görüntüleme tekniğidir. Floresein turuncu renkli mavi ışık ile floresans veren suda çözünen bir boyadır. Kanda %80 oranında proteinlere bağlanır. Serbest kalan %20’ lik kısım ise retina ve koroid dolaşımına geçerek floresansa sebep olur. Vücuttan 24-36 saatte karaciğer ve böbrek yoluyla atılır. (87).

Diyabetik retinopatinin tanısında tanısında, tedavi planlamasında ve takinde en çok kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Diyabetik makula ödeminin (DMÖ) yaygınlığını, sızıntının kaynağını, makula iskemisini, retinal kapiller non-perfüzyon alanlarını gösterir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezler fakat kan-retina bariyerinin bozulduğu, anormal vasküler permeabilite olduğunu alanlarda floresein kaçakları oluşur. Retina ve/veya optik diskteki

neovaskularizasyonlar erken dönemde başlayıp geç dönemde artan sızıntıya bağlı hiperfloresans gösterir. IRMA ise, neovaskularizasyonlardan farklı olarak perfüzyon bozukluğu alanları komşuluğunda sızdırmayan farklı yapıda retina içi damarlar olarak gözlenir. Hipofloresans; iskemi alanlarında dokunun yetersiz perfüzyonuna bağlı, kanama ve sert eksuda varlığında koroid floresansının engellenmesine bağlı gözlenir (83, 88).

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

Damarlardaki eritrositlerin hareket kontrastını yüksek çözünürlükte ölçen, noninvaziv, hızlı, tekrarlanabilir bir görüntüleme yöntemidir. Optik koherens tomografi anjiyografi ile retina, koroid ve optik diske ait yapılar üç boyutlu olarak değerlendirilebilmektedir (89).

En büyük avantajı FFA'nın aksine maküler kapiller pleksusları ayrı ayrı olarak değerlendirmesi ve foveal avasküler zon (FAZ), kapiller nonperfüzyon alanları ve vasküler yapıların yoğunluğu hakkında sayısal veriler sağlayabilmesidir. Öte yandan FFA, sızıntı alanlarının yerini göstermede oldukça başarılı iken OKTA sızıntıyı gösterememektedir (90,91).

Optik koherens tomografi anjiyografi, diyabetik retinopatide arka kutup ve makülaya yakın retinal iskemik alanları gösterebilmektedir. Optik koherens tomografi anjiyografide makula santraline ulaşan, perifoveal mikrovasküler akımdaki bozulma ortaya koyularak FAZ'ın şekli, büyüklüğü ve FAZ değişiklikleri saptanabilmektedir. Ayrıca DR gelişmeden önce de maküler mikrosirkulasyon bozukluğunun tespit edilebileceği bildirilmiştir (92).

Diyabetik retinopatisi olan hastalarda OKTA genişlemiş FAZ, kapiller non-perfüzyon alanları, retinal kapillerlerde kıvrımlanma artışı ve dilatasyon, perifoveal kapillerler arasındaki alanın artışı, mikroanevrizmalar, optik disk ve retinanın diğer alanlarındaki neovaskularizasyonlar gibi bir çok patolojiyi saptayabilir (93).

2.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi, biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü görüntü kesitleri elde edilen bir tanı yöntemidir. İlk kez 1991 yılında Huang ve ark. ları optik

koherens domain interferometri olarak isimlendirilen, retina ve diğer dokularda mikron düzeylerinde çözünürlük oluşturabilen, invazif olmayan yeni bir görüntüleme yönteminden bahsetmişlerdir (94). Dokulara gönderilen ve farklı tabakalardan geri yansıyan infrared ışığın yansıma ve gecikme zamanını ve şiddetini ölçer.

Optik koherens tomografide retina sinir lifi tabakası, optik disk ve makula bölgesi değerlendirilebilmekte aynı zamanda kantitatif ölçümler alınabilmektedir. Bu sebeple optik sinir ve retinayı tutan çeşitli hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Şu anda daha kullanımda olmayan ancak araştırma aşamasındaki yeni OKT sistemleri ile fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesi konusunda da gelecekte ilerlemeler kaydedilecektir (95).

2.3.1. Optik Kohorens Tomografinin Çalışma Prensibi

Optik koherens tomografi ile ultrasonografi benzer methodlara sahiptir. Ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn), OKT’de ise ışık dalgaları (300000 km/sn) kullanılır. Optik koherens tomografide farklı olarak probun dokuya temas etmesine gerek yoktur çünkü ışık havadan dokuya geçebilmektedir. Ayrıca ışığın uzaysal çözünürlüğü daha fazladır çünkü dalga boyu sestten daha kısadır (96).

Optik koherens tomografide görüntü, retinal tabakaların farklı optik yansıtmalarıyla elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre görüntü beyazdan siyaha kadar uzanan gri skala kullanılarak kesitsel görüntüler oluşturulmaktadır. Vitreus ve hüümör aköz gibi düşük yansıtıcı yapılar siyah, retina pigment epiteli ve sinir lifi tabakası gibi yüksek yansıtıcı yapılar beyaz renktedir. Fotoreseptör gibi orta derecede yansıtıcılığı olan yapılar ise gri renkte görünür. Görüntülerin daha iyi yorumlanabilmesi için de bilgisayar yazılımı yardımıyla renklendirme yapılır (97).

Koherent ışık terimi tek dalga boyundaki ışık için kullanılmaktadır. Parsiyel koherent ışık ise dar bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. Optik koherens tomografi bir parsiyel koherens interferometredir. Optik koherens tomografide superluminescent diod laser (SLD) cihazından verilen kızılötesi lazer ışığı kullanılmaktadır. Superluminescent diod laser cihazından göze ~800 nm dalga boyundaki ışık yönlendirilmektedir. Işık, ışın ayırıcı olarak adlandırılan yarı saydam bir aynadan geçerken

ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gelmektedir. Farklı uzaklıklardaki farklı göz içi yapılardan geri yansıyan ışıkla referans aynadan yansıyan ışık arasındaki zamansal farklılıklar ölçülür. Elde edilen kesitsel görüntüler aksiyel ve transvers taramalarla iki boyutlu veri serisine çevrilir (98).

2.3.2. Optik Kohorens Tomografi Çeşitleri

Time Domain OKT

Zamansal farklılıkları ölçerek kesitler alındığı için bu sistem Time-domain olarak isimlendirilmiştir. İlk ticari formlar olan OKT-1 ve 2’de saniyede 100 A-tarama elde edilip aksiyel çözünürlük 12-15 μm iken, OKT-3’te saniyede 400 A-tarama elde edilip aksiyel çözünürlük 8-10 μm olmuştur (99). Çekim hızının yavaş olması, göz hareketlerine bağlı artefaktların oluşması, santral fiksasyonu olmayan kişilerde foveada santralizasyonun sağlanamaması nedenlerine bağlı yeni cihazlar geliştirilmiştir (96).

Spektral Domain OKT

2006 yılında ise ilk yüksek çözünürlüklü, yüksek hızlı OKT olan Fourier domain OKT (Spektral domain OKT) kullanılmaya başlanmıştır. (100) Spektral domain OKT (SD-OKT) terimi diğerine göre daha çok tercih edilmektedir. SD-OKT’nin farkı gözden ve referans aynasından gelen ışık fotodedektör yerine yüksek kapasiteli bir spektrometre tarafından analiz edilir. Bu sebeple Time domain OKT saniyede 400 A tarama yaparken Spektral domain OKT 14.600-29.200 A tarama görüntü alabilir. Spektral domain OKT ile saniyenin 1/29’unda yüksek hız ve çözünürlükteki 2 boyutlu görüntüler elde edilir (101). Cihazların ikisi de süperluminesan diod ışık kaynağı kullanır. Fakat SD-OKT’nin spektral bandı daha geniş olduğundan Time domain OKT’den daha ayrıntılı kesitler sağlar, her bir retina tabakasının ve fotoreseptörlerin daha detaylı incelenmesini sağlar (102). Görüntü çözünürlüğü 5-6 μm ’ye kadar artmıştır bu yüzden hareket artefaktları en aza indirilmiştir. Daha önce sadece total kalınlık ölçümü yapılabilen makula bölgesi SD-OKT ile segmentlerine ayrılarak ayrıntılı incelenmeye başlanmıştır. Böylelikle glokomun erken tanı ve takibinde büyük önemi olan ganglion hücre kompleksi (GCC) daha detaylı incelenebilmeye başlanmıştır.

Swept Source OKT

Henüz yeni yaygınlaşmaya başlamış olan Swept Source OKT (SS-OKT), 1050 nm dalga boyuna ve saniyede 100000 A-tarama hızına sahiptir. Hızlı bir şekilde vitreus, retina, koroid ve skleraya inebilmektedir. Spektral domain OKT'ye göre daha yüksek tarama hızı, daha iyi kayıt ve daha iyi örnekleme sağlamaktadır. Ayrıca yüksek çözünürlük özelliği ve daha derin dokulara nüfuz edebilmesinden dolayı normal hastalarda, patolojik miyopide arka stafilom görüntülenmesinde, derin retinal, koroidal ve koroido-skleral arayüz yapıların değerlendirilmesinde SD-OKT'ye göre daha üstündür. Yüksek sinyal-gürültü oranı nedeniyle özellikle makula bölgesi taramalarında yüksek çözünürlük sağladığı bildirilmiştir. Bunlara ek olarak geniş bir alanda (12x12 mm) tarama yaparak yüksek kalitede geniş açılı (makula ve optik diskin bir arada olduğu) görüntüler elde edebilir (103).

2.3.3. Diyabetik Retinopatide OKT Bulguları

Diyabetik retinopatinin bütün bulgularının teşhisinde tek başına yeterli olmasa da fundus floressein anjiyografi (FFA), renkli fundus fotoğrafı ile beraber değerlendirildiğinde tanı ve takipte önemli yer tutmaktadır. Sert eksudanın seviyesini belirleme seröz makula dekolmanının tespiti, epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon gibi arayüz patolojilerinin belirlenmesinde FFA'ya üstünlüğü bulunmaktadır. Ek olarak fotoreseptör iç-dış segment çizgisinin (IS/OS bandı) düzenliliği, iç retinal tabaka disorganizasyonu (DRIL) gibi tedavinin etkinliğini belirleyen durumların takibinde de oldukça yararlıdır (104).

Makula Ödemi

Diyabetik retinopatide en sık rastlanan OKT bulgusudur. Optik kohorens tomografi bulgularına göre ilk DMÖ sınıflandırmalarından biri 1999 yılında Otani ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Diffüz süngerimsi kalınlaşma, kistoid maküler ödem ve seröz retinal dekolman olmak üzere üç çeşide bölünmüştür (105).

Diffüz retinal ödem; retinada kistik boşluklar görülmeden kalınlık artışı olmasıdır. Retina yüzeyinde fibrotik değişiklikler ve sekonder epiretinal membran daha sık görülmektedir. Diffüz retinal ödemli hastalarda tedaviye yanıt daha düşüktür.

Kistoid maküler ödem; foveada düzleşme ve kalınlık artışına yol açan hiporeflektif kistoid kavitelerle karakterizedir. Kistler daha çok dış retinada (Henle tabakası, dış pleksiform tabaka) görülür fakat iç pleksiform tabakada da yer alabilir.

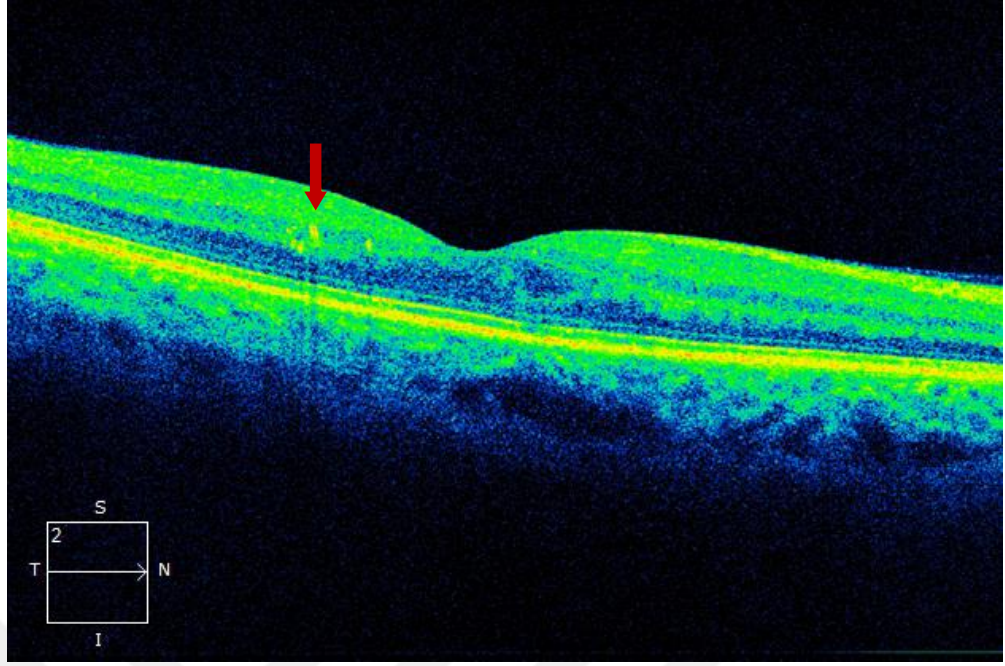
Kombine tip ödemde retina içi kistik boşluklarla diffüz kalınlaşma birlikte görülmektedir ve diffüz kalınlaşmaya göre daha sık rastlanmaktadır.

Kistoid makula dejenerasyonu; kist sayısının ve kistoid kavitenin daha az olması, kist dışında kalan retinal alanın az olması, fovea bölgesinde büyükçe bir kist bulunması ile kistoid maküler ödemden ayrılır. Genellikle uzun süren ya da sık nüks eden kistoid makula ödeminde görülen bir kalınlaşma biçimidir. Görme prognozu açısından daha kötüdür.

Seröz makula dekolmanı; fovea altında tepesini genelde fovea çukurluğun oluşturduğu, içinde yansıma bulunmayan, tavanını retina tabanındaki yüksek yansıma çizgisinin oluşturduğu yapıdır. Kistoid boşluklarla değil tek tip hiporeflektif boşluk ile seyredir. Sadece diyabetik makülopatiye özgü bir bulgu değildir, makula ödeminde sebep olan birçok patolojide oluşabilmektedir. Tanısı FFA ile konulamadığından OKT tanı koymamıza olanak sağlar (104).

Retina İçi Hiperreflektif Noktalar

Boyut olarak küçük, punktat ve dağınık yerleşimli yapılardır. Bu nedenle renkli fundus fotoğrafları ve FFA'da görülememektedirler. İnflamatuvar hücre birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lipid sızıntısına bağlı sert eksudaların öncü lezyonları veya fotoreseptör dış segment birikintisi olduğunu düşünenler de vardır. Damarların aksine daha çok derin katmanlarda yer alırlar. Diyabetik retinopatide prognostik faktör olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (106). Hiperreflektif noktaların DR'nin aktivitesi hakkında bilgi verici olduğu savunulmaktadır.



Resim 4. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait OKT Görüntüsünde Hiperreflektif Noktalar

Eksudalar

Optik koherens tomografide yüksek yansıma özelliğine sahip, altlarında gölgelenme kordorları oluşturan iyi sınırlı alanlar olarak görülürler. Eksudaların yerini (retina içi veya retina altı) göstermede OKT faydalı bir tanı yöntemidir. Eksudalar birleşip plak oluşturlarsa pigment epitel dekolmanı (PED) ile karışabilirler (107).

Vitreomaküler Ara Yüzey Bozuklukları

Vitreomaküler traksiyon (VMT) , epiretinal membran (ERM), maküler hole ve lameller maküla defekti gibi vitreomaküler patolojiler DRP’de sıkça izlenmektedir.

Vitreomaküler adezyonda periferdeki vitreus ayrılmış, maküler kısım intaktır. Vitreomaküler traksiyonda ise anormal arka vitreus ayrılması nedeniyle anatomik distorsiyona neden olan foveal traksiyon mevcuttur. Optik koherens tomografinin anlamlı maküler traksiyona bağlı diyabetik maküler ödemi saptaması oldukça önemlidir çünkü bu olgularda vitrektomi sırasında vitreomaküler traksiyonun serbestleştirilmesi gerekmektedir (108).

Epiretinal membran, erken dönemde ince ve distorsiyona yol açmıyorsa sadece OKT ile görüntülenebilir. Optik koherens tomografide ise retina yüzeyinde ince hiperreflektif bir çizgi olarak görülür. Primer ERM'de retinada sadece diffüz kalınlaşma görülürken DRP'ye bağlı gelişen sekonder ERM'de ise kistik boşluklara sıkça rastlanmaktadır (109).

Fotoreseptör Elipsoid Zon Bozuklukları

Elipsoid zon (EZ), fotoreseptör iç ve dış segment (IS/OS) bandındaki yüksek hiperreflektif kısma karşılık gelmektedir. Bu tabakalardaki bozulma ve düzensizlikler DR'nin şiddeti ile doğru orantılı olup tedaviye yanıt açısından önemli veri sağlayacağını gösteren çalışmalar mevcuttur. Elipsoid zon hasarının görsel prognozu olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (110).

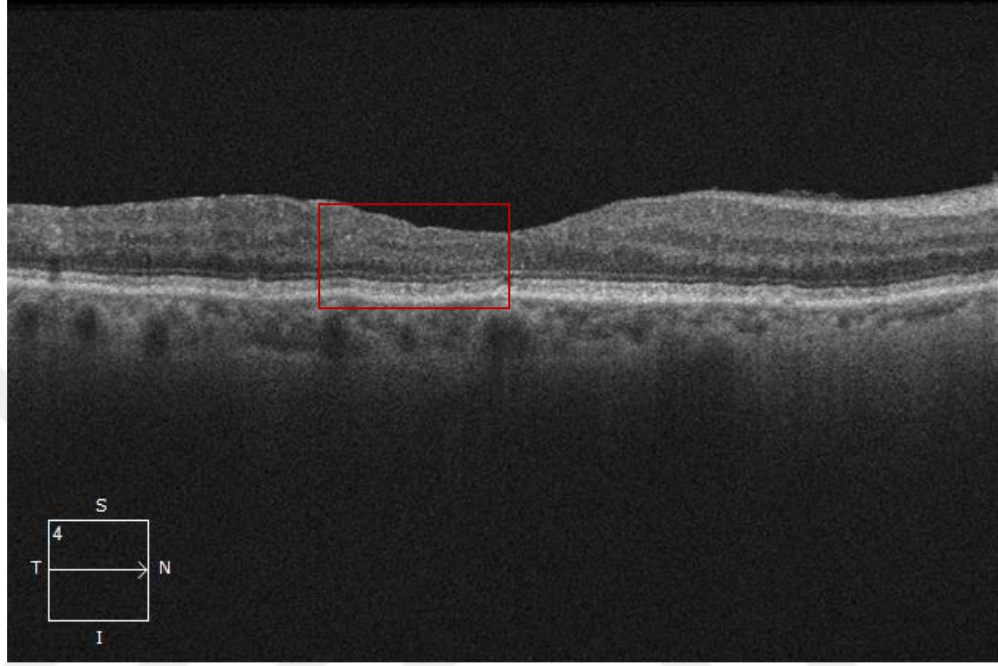


Resim 5. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait OKT Görüntüsünde ELM ve EZ Hasarı

DRIL (Disorganization of Retinal Inner Layers)

İç retinal tabaka dezorganizasyonu yeni tanımlanan bir OKT bulgusu olup, mikrometre cinsinden ölçülen, yatay planda gangliyon hücre-iç plexiform tabaka (GCC-IPL), iç nükleer tabaka ve dış plexiform tabakanın sınırlarının ayırt edilemediği retinal alanlardır. İç retinal tabaka dezorganizasyonu, retinal ödem, intraretinal kist veya herhangi

başka bir patolojiden etkilenmeden bağımsız olarak değerlendirilmektedir. İç retinal tabaka dezorganizasyonunun merkezi tutan maküler ödemde görsel prognoza etki ettiğini, foveal DRIL'in ise daha kötü görme keskinliğine eşlik ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (111,112).



Resim 6. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait OKT Görüntüsünde DRIL

Parasantral Akut Orta Makulopati (PAMM)

Parasentral akut orta makulopati (PAMM) ilk olarak 2013 yılında Sarraf ve arkadaşları tarafından adlandırılmış ve akut maküler nöroretinopatilerden biri olarak kategorize edilmiştir (113). Parasantral akut orta makulopati, retinal kapiller iskemi ve spesifik olmayan kalıcı skotomlu hastalarda görülen bir optik koherens tomografi bulgusudur. İzole bir bulgu olarak görülebilse de genelde altta yatan bir retinal vaskülopati veya sistemik hastalığın karmaşık bir özelliği olarak ortaya çıkar. Optik kohorens tomografide iç nükleer tabaka (INL) seviyesinde görülen plakoid hiperreflektif bant benzeri, çoklu veya izole, fokal veya diffüz lezyonlarla karakterizedir. Fundus otofloresansında hipootofloresans gösterir.

Klinik tanı, başka hiçbir görsel veya oküler semptomu olmayan akut başlangıçlı skotom öyküsüne dayanır. Funduskopik muayenede belirgin anormallikler ortaya

çıkımayabilir ya da retina içinde daha derin ince beyazımsı parafoveal lezyonlar olarak görülebilir (114,115).



Resim 7. Çalışmamızdan Bir Hastaya Ait OKT Görüntüsünde PAMM

2.4. Görme Alanı

Görme alanı göz bir noktaya fiks olmuştan itibaren görebildiği tüm alan olarak tanımlanır. Normal bir insanda görme alanı fiksasyon noktasından superiorda ve nazalde 60, inferiorda 70, temporalde 90-100 derecelik bir alanı içermektedir. Görme alanında fiksasyon noktasının 15 derece temporalinde yer alan kör nokta foveanın 15 derece nazalinde yer alan optik sinire karşılık gelir.

2.4.1. Terminoloji

Fiksasyon: Görme alanında fovea santraline denk gelen kısımdır.

Santral alan: Fiksasyon noktasının etrafındaki 30°lik bölgedir.

Periferik alan: Santral alanın dış sınırından itibaren görme alanının sınırlarına kadar olan bölgedir.

Eşik değeri: Bir noktada verilen uyarının %50'den fazlasının farkedilebildiği ışık şiddetidir. Eşik objeye ait bir özelliktir. Eşik üstü obje eşik değerinden daha parlaktır ve görülmesi gerekir. Teste başlarken santral bölgede dört yerde eşik değerleri saptanır.

Retinal duyarlılık: Desibel (dB) olarak isimlendirilir. Eşik ile duyarlılık arasında ters bir bağlantı vardır. Belli bir noktadaki eşik değerin yüksek olması hassasiyetin düşük olması anlamına gelir. Makula en düşük uyarana en yüksek duyarlılık gösteren retinal alandır, periferde doğru ışık şiddeti artacak hassasiyet azalacaktır. Duyarlılık üst görme alanında alta göre daha düşüktür.

Depresyon: Bir noktada kişinin yaşına tekabül eden değerin 5 dB' den daha fazla düşüş göstermesidir. Genel depresyon, görme alanının tamamında retinal duyarlılık azalmasıdır. Katarakt, pupil çapı, refraksiyon kusurları ve glokoma bağlı meydana gelebilir.

Minimum defekt: Beklenen değerden 10 dB veya daha üstü depresyon gösteren bir nokta, 8-9 dB depresyon gösteren iki nokta veya 5-6 dB depresyon gösteren üç veya daha fazla noktanın bulunmasıdır.

Skotom: Görme alanındaki lokalize bir defekt veya depresyonu gösterir.

- Rölatif skotom: Uyarının büyüklüğü veya şiddeti artırıldığında kaybolan görme alanı defektidir.
- Absolü skotom: Maksimum miktarda uyarın verilmesine rağmen kaybolmayan görme alanı defektidir.

Görme alanı (perimetri) hesaplanırken statik ve kinetik olarak iki farklı ölçüm yöntemi mevcuttur. Günümüzde artık görme alanı defektlerini ölçerken statik perimetrelere başvuruyoruz. Sabit bir uyarının sabit bir zemin aydınlatmasına sahip bir alanda kontrast farkı algılanıncaya kadar parlaklığı değiştirilerek yapılır. Test sırasında obje hareketsizdir ve çapı değişmez. Değişik ışık duyarlılıklarının eşik ölçümleri için uyarın ışık aynı noktadayken başta parlaklığı az olan ışığın şiddeti fark edilene kadar artırılır. Tersine teste parlak ışıkla başlayıp farkedilmeyinceye kadar şiddeti azaltılabilir. Görme alanında birçok test noktasının eşik değeri uyarının büyüklüğü değiştirilmeden şiddeti değiştirilerek test

edilir. Bu yöntem kinetik perimetriden daha duyarlıdır. Statik perimetrelerde bulunan algoritmalar sayesinde hastaya ışık uyaranları otomatik olarak gönderilmekte, ortaya çıkan sonuçlar normal bireylerin değerleriyle kıyaslamaktadır (116-117).

2.4.2. Güvenilirlik Kriterleri

Fiksasyon kaybı: Heijl-Krakau metodu ile önceden belirlenmiş olan kör noktaya uyaran verilerek test edilir. Eğer uyaran hasta tarafından görülürse fiksasyon kaybı olarak değerlendirilir. Testin güvenilir olması için fiksasyon kaybının % 20'den az olması gerekir. Kayıp oranı % 20'nin üzerindeyse fiksasyon kaybının yanında XX işareti ve "Low Patient Reliability" şeklinde yazı olur. Yüksek fiksasyon kaybı yüksek yanlış pozitif oranına bağlıdır ve hastanın görme alanını olduğundan daha iyi olarak yansıtır.

Yalancı pozitif cevap: Işık uyarını gönderilmemesine rağmen hastanın perimetrenin sesine cevap vermesidir. Sonucun olduğundan daha iyi çıkmasına yol açar. Testin güvenilir olması için yalancı pozitif cevaplar %33'ten az olmalıdır.

Yalancı negatif cevap: Öncesinde hasta tarafından görülen ve eşik değeri saptanan bir noktaya gönderilen eşik üstü uyarana (eşik değerin 9 desibel üstü) hastanın cevap vermemesiyle oluşur. Görme alanının olduğundan daha kötü çıkmasına yol açar. Testin güvenilir olması için yalancı negatif cevaplar %33'ten az olmalıdır (118).

2.4.3. Test Sonuçlarının Bilgisayarlı Analizi

Yaşa Göre Düzeltilmiş Normal Değerlerle Karşılaştırma: Retina hassasiyetinde yaşla beraber azalma olduğu için görme alanı hastanın yaşından beklenen değerlerle karşılaştırılmalıdır. Humphrey perimetrisinde hastanın yaşına göre değerlerin düzeltildiği ve bir noktanın anormal olma olasılığını gösteren olasılık haritaları bulunmaktadır.

Total Deviasyon Haritası: Olasılık sembolleri ile ifade edilen bu harita kişinin test noktalarının yaşına göre eşik değerinin, normal bireylerin eşik değerlerinden dB cinsinden sapmasını yansıtır. Dört desibele kadar olan farklar '0' yani normal sınırlarda kabul edilir. Total deviasyon yaşa göre sapmayı gösterir ancak genel depresyonu ortadan kaldırmaz.

Patern Deviasyon Haritası: Yine olasılık sembolleri ile ifade edilen bu harita ise katarakt ve ortam opasitesi gibi yaygın depresyona neden olan faktörler ortadan kaldırıldıktan sonra, kişinin kendi görme tepesine ve yaşına göre, her test noktasının dB cinsinden sapmasını yansıtır (119).

2.4.4. Global Göstergeler

Ortalama Sapma (Mean Deviation, MD): Her test noktasının yaşa göre düzeltilmiş normal değerlerden sapmasının ortalamasıdır. Normalde 0-2 dB arasındadır. Generalize görme alanı depresyonunu yansıtır. Ortalama sapma görme alanının bozukluğu, zaman içinde bozulması veya düzelmesi hakkında bize yardımcı olur fakat bozukluğun paterni hakkında fikir sahibi olamayız. Ortam opasiteleri, yaygın kayıp ya da belli bir bölgeye sınırlı ciddi kayıp, normalden daha düşük retinal duyarlılık koşullarında MD artar (120).

Patern Standart Sapma (Pattern Standard Deviation, PSD): Her test noktasındaki eşik değer ile o noktada beklenen normal eşik değer arasındaki farklılıkların standart sapmasıdır. Yaygın depresyon yapan nedenler ortadan kaldırıldıktan sonra hastanın görme alanının yaşa göre düzeltilmiş değerlerden ne kadar saptığını gösterir. Patern standart sapma değeri ne kadar fazla ise lokalize defekt o kadar fazla demektir. Yüksek ortalama sapmaya (md) rağmen düşük psd değerlerinin çıkması görme alanı defektinin yaygın olduğunu, ancak lokalize defekt tespit edilemediğini gösterir (121).

Kısa Dönem Değişim (Short-Term Fluctuation, SF): Cevap değişkenliğinin bir ölçüsüdür. Test edilen 10 veya daha fazla noktadaki değişiklik miktarını tespit edip istatistiksel analizini çıkarılır. Desibel (db) cinsinden ölçülür. Glokomatöz hasar alanlarında daha yüksektir. SF değerinin 3,5 db üzerinde olması görme alanını anormal ve güvenilirmez kılar. Kısa dönem değişim testi, test süresi boyunca hastanın uyumunu gösterir (119).

Düzeltilmiş (Corrected) Patern Standart Deviasyon (CPSD): Tümüyle lokalize görme alanı defektlerine özgüdür. Patern standart deviasyonun SF'den etkilenen kısmı çıkarılarak elde edilir. Yüksek bir CPSD, yüksek bir SF varlığında gerçek lokalize görme alanı defektinin olduğunu ortaya koyar (122).

Ortalama sapma değeri yüksek, PSD ve CPSD değeri normal ise görme alanında diffüz bir kayıp vardır. Ortalama sapma değeri normal, PSD ve CPSD değeri yüksek ise lokalize bir defekt veya artefakt vardır. Hem MD hem de PSD ve CPSD değeri yüksek ise lokalize kayıplarla birlikte diffüz kayıp da vardır.

Tablo I. Global Göstergeler

MD yüksek	PSD normal	CPSD normal	= Diffüz görme alanı defekti
MD normal	PSD yüksek	CPSD yüksek	= Lokalize görme alanı defekti
MD yüksek	PSD yüksek	CPSD yüksek	= Lokalize + Diffüz görme alanı defekti

2.4.5. Humphrey Bilgisayarlı Otomatik Perimetre (HFA)

Statik otomatize bilgisayarlı perimetredir. Uyarılar hastaya 0,2 sn. gösterilmekle birlikte büyüklüğü ve yoğunluğu ayarlanabilmektedir. Uyarının rengi standart olarak beyazdır, kırmızı ve mavi de olarak da ayarlanabilir. Eşik ve tarama testleri olmak üzere iki çeşit test yapılabilmektedir. Tarama testleri görme alanında kayıp olup olmadığını kısa sürede kabaca tespit eder. Eşik (Threshold) testlerinde kayıp derecesini tespit etmek için noktaların duyarlılığı tek tek ölçülür ve normalden ne derece saptığı belirlenir bu yüzden daha ayrıntılı testlerdir.

Humphrey bilgisayarlı otomatik perimetrede farklı eşik test programları bulunmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan test tipi hastanın uyumunu diğerlerine göre daha çok arttıran SITA standart test stratejisidir. 24-2 veya 30-2 eşik testleri bulunmaktadır. Ek olarak şüphelenilen hastalık, glokomun evresi ve retinal harabiyetinin şiddetini saptamak için değişik teknikler de seçilebilir (123). 30-2 testinde merkezi 10 derecelik alan 6 derecelik aralıklarla ve az sayıda uyarı ile taranır. 10 derecelik merkezi eşik testi ise bu bölgeyi 2 derecelik aralıklarla ve daha fazla sayıda uyarı ile daha ayrıntılı incelemektedir. İleri glokomlu olgularda 10-2 eşik testi hastalığın gidişatı ile ilgili daha detaylı yol gösterebilmektedir.

2.4.6. Standart Otomatize Perimetri (SAP)

Görme alanı değerlendirilmesinde klinikte standart olarak kullanılmakla birlikte, bazı kısıtlamalara sahiptir. Beyaz zemin üzerinde küçük beyaz ışık kullanarak, ışığı ayırt etme durumunu değerlendirir. Bu uyarıya tüm retinal ganglion hücre tipleri yanıt vermesinden dolayı, SAP seçici olmayan bir testtir.

Erken retinal değişikliklerin saptanmasında SAP yeterli hassasiyeti sahip olmayabilir. Bazı hastalarda SAP fonksiyonel kaybı tespit etmeden önce önemli miktarda ganglion hücresi kaybı (%25-50) meydana gelmektedir (124).

Standart otomatize perimetride SITA tekniğinin kullanılması ile daha uzun süreli full-threshold testlere göre onlara yakın bir güvenilirlikle test süresi açıkça kısalmıştır. SITA Standard, full threshold ile kıyaslandığında % 50 oranında bir zaman tasarrufu sağlar. SAP-SITA Humphrey görme alanı testi (HFA) klinik kullanımda standart hale gelmiştir (125).

2.4.7. Kısa Dalga Boylu Otomatize Perimetri (SWAP)

Kısa dalga boylu otomatize perimetri testinde uyarıyı kısa dalga boyuna hassas (mavi) koniler algılar. Kısa dalga boyuna hassas koniler uyarıyı algılayarak, sinyalleri bipolar ve küçük bistratifiye gangliyon hücreleri olan mavi-sarı retina gangliyon hücrelerine iletirler. Retinada dağınık ve az bir şekilde bulunan küçük bistratifiye retina gangliyon hücreleri tüm gangliyon hücrelerinin % 9' unu meydana getirir. Kısa dalga boylu otomatize perimetride erken dönemde kayıp görülmesinin sebebi küçük bistratifiye retina gangliyon hücrelerinin retinal hasarın erken döneminde etkilenmesi değil, bu hücrelerin retinada seyrek dağılmasından dolayı en ufak bir kayıpta erken dönemde bulgu vermesindendir. Bu gangliyon hücreleri parvoselüler hücrelerden farklıdır ve aksonları lateral geniculat nükleustaki (LGN) ayrı bir tabakaya projeksiyon gönderir.

Kısa dalga boylu otomatize perimetride kısa dalga boyuna hassas yolun ayrıştırılması için parlak sarı ($\geq 530\text{nm}$) arka plan kullanılır. Parlak sarı renkli arka plan diğer iki tip koni türünü (orta ve uzun dalga boyuna duyarlı koniler) ve rodları adapte ederek onların aktivitesini engeller. Böylece perimetrenin 440 nm dalga boyuna sahip mavi ışık uyarısına sadece kısa dalga boyuna duyarlı koniler cevap verir.

Kısa dalga boylu otomatize perimetri standart perimetriye kıyasla hastalarda görme alanı defektlerini 3-5 yıl önceden tespit eder. SWAP' ın en büyük dezavantajı her göz için 15-20 dakika gibi uzun bir zaman almasıdır (126). Kısa dalga boylu otomatize perimetrinin diğer dezavantajlarından biri de sonuçlarının SAP'a göre oküler ortam opasitelerinden daha fazla etkilenmesidir.

2.4.8. Frekans Çiftleştirme Teknolojisi Perimetrisi (FDT)

Görme alanı defektlerini hızlı bir biçimde saptayabilen taşınabilir bir perimetredir (127). İlk olarak 1997 yılında ilk kuşak FDT piyasaya sürülmüş ve birçok çalışma ile birlikte 2003 yılında klinik deneyimler ikinci kuşak perimetreyi ortaya çıkarmıştır.

Frekans çiftleştirme teknolojisi perimetrisi yapılırken hastaya farklı frekanslarda titreyen siyah beyaz sinüzoidal çubuklar gösterilmekte ve hasta her uyarıyı gördüğünde butona basmaktadır. Frekans çiftleştirme teknolojisi perimetrisi geniş çaplı gangliyon hücrelerinin bir alt grubu olan ve magnosellüler görsel yola uzanan My gangliyon hücrelerinin aktivitesini ölçer. Bu hücreler harekete ve kontrasta duyarlıdır. Aynı zamanda glokomatöz hasara en duyarlı hücrelerdir (128). Bu nedenle erken glokomatöz hasarı tespit etmede FDT yüksek sensitiviteye sahiptir (129). Hatta FDT'nin standart perimetriye göre erken glokomatöz kayba karşı daha hassas olabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (130).

Eşik testi tarama testine göre daha uzun (her bir göz için yaklaşık 4-5 dakika) sürmektedir fakat hastanın görme alanı ile ilgili daha ayrıntılı bilgi verebilmektedir. Tarama programı 45 sn ile 135 sn arasında değişmektedir. Görme alanı defekti arttıkça test süresi de uzamaktadır. Yakın düzeltme gerekmemektedir ve 6D' ye kadar refraksiyon kusurlarından etkilenmemektedir (131,132).

Dezavantajları; santral 30 derecede 17 veya 19 nokta taranmakta, bun bağlı görme alanı defektinin morfolojik şeklinin ortaya çıkarılması zorlaşmaktadır. Birinci jenerasyonlarda fiksasyon monitorizasyonu yoktur. Verilerin depolandığı bir sistem yoktur. Nöro-oftalmik hastalıklara bağlı olan görme alanı değişikliklerinde standart otomatize perimetriye göre sensitivitesi daha düşüktür (133).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmaya, Adnan Menderes Üniversitesinden Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak başlanmıştır. Çalışmaya polikliniğimize başvuran 100 diyabetik retinopatili gönüllü ile 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Diyabetik makuler ödemi olan hastalar, daha önceden diyabetik retinopati için tedavi almış hastalar, gebelik, laktasyon, başka bir nörolojik hastalığa sahip olan hastalar, görmeyi düşürücü herhangi bir ilaç kullanımı olan hastalar, sferik ekivalanı 6 Diyoptri'den fazla olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara, çalışmanın amacı ve yöntemi ile ilgili olarak detaylı açıklamalarda bulunuldu. Tüm hastalardan ve gönüllülerden Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun yazılı onam alındı. Bu çalışmayı kabul etmeyen olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, kaç yıldır DM hastası oldukları, DM tedavisi için kullandıkları ilaçlar ve kullanım süreleri, ek sistemik hastalıkları (hipertansiyon, dislipidemi) sorgulandı.

Çalışmadaki tüm ölçüm ve muayeneler aynı göz hekimi (E.B.) tarafından uygulandı. Olgulara oftalmolojik muayenede;

1. Otofrefraktometre ve non-kontakt göz içi basınç ölçümü (Nidek Tonoref II, Japan)
2. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlendirmesi (Snellen eşeli ile)
3. Yarı lamba biyomikroskopi ile ön segment bakışı
4. Dilatasyonlu fundus bakışı (+ 90 dioptri lens ile) uygulandı.

Fundus dilatasyonu için %0,5'lik tropikamid, %1'lik siklopentolat ve %2,5'luk fenilefrin beşer dakika arayla damlatıldı. Otuz dakika sonra +90 dioptri lens ile yapılan fundus muayenesi sonucunda DR bulguları tek bir hekim (E.B.) tarafından not edildi. DR

için Uluslararası Klinik Hastalık Ciddiyet Ölçeği (134) esas alınarak evreleme yapıldı. Hastaların OKT görüntüleri iki farklı göz hekimi tarafından değerlendirildi.

3.1. Optik Kohorens Tomografi Görüntüleme

Tüm katılımcıların SD-OKT (Cirrus HD-OCT 5000 Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) ile ‘makula haritası’ (macula map) ve ‘disk haritası’ (disc map) ve HD5 Line raster protokolleri kullanılarak iyi kalitede sinyal gücü ≥ 6 olan görüntüleri alındı. Olgu, cihazın otomatik fiksasyon noktasına bakarak fikse olduktan sonra araştırmacı tarafından çekimleri yapıldı. Bu çekimlerden; merkezi retinal kalınlık değerleri, küp volümü ve ortalama küp kalınlığı kaydedildi.

HD5 Line raster protokolünde foveanın 500 μm nazali ve 500 μm temporalı olacak şekilde fovea merkezli 1000 μm ’lik alanda beş kesitin her biri tek tek incelenerek DRIL, elipsoid zon (EZ) hasarı, eksternal limitan membran (ELM) hasarı, hiperreflektif nokta (HRN), parasantral akut orta makulopati (PAMM) varlığına bakıldı. Pozitif saptanan olgularda her kesitte tek tek boyutu ölçülerek beş kesitin ortalaması alındı. Koroidal kalınlık foveanın 500 μm nazalinde, 500 μm temporalinde ve subfoveal alanda ölçüldü. Retina pigment epitelinin arka kenarından koroid / sklera kavşağına dik çizgiler çizilerek elde edilen ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

RNFL ve OSB analizinde 3.46 mm peripapiller tarama halkası cihaz tarafından otomatik olarak yerleştirildi. Optik sinirde ortalanmış bir 6×6×2 mm küp içinde elde edilen 200(yükseklik)×200(genişlik)×1024(derinlik) noktasından alınan bilgiler toplanıp RNFL ölçümleri, yaş uyumlu normatif veri tabanı ile karşılaştırıldı. RNFL kalınlığı (ortalama, superior, nazal, inferior ve temporal) ve OSB parametleri aynı çıktıda otomatik olarak hesaplandı. Macular Cube 512 x 128 yöntemi ile makula ganglion hücre kompleksi taraması uygulandı. GCC, fovea üzerinde ortalanmış bir elipsle (vertikal çapı 2 mm, horizontal çapı 2.4 mm) 6×6×2 mm’lik bir alanı segmentleyerek elde edildi. Ortalama ve minimum GC-IPL kalınlıkları, sektörel haritalar 6 kadranda (superior, süperior nazal, inferior nazal, inferior, inferior temporal ve süperior temporal) hesaplandı ve sapma haritaları gibi diğer spesifik parametreler, normatif yaş eşleşmeli veri tabanı ile karşılaştırıldı. Çıktının orta kısmında görülen kalınlık tablosunda eliptik halka içindeki ortalama ve minimum GC-IPL kalınlıkları belirtildi.

3.2. Fundus Fotoğraflama

Dilate fundus muayenesini takiben tek bir hekim (E.B.) tarafından tüm hastaların renkli fundus fotoğrafları Kowa VX-20 (Kowa Company, Ltd, Aichi, Japan) cihazı ile ETDRS protokolüne uygun bir biçimde çekildi. ETDRS protokolüne uygun çekim yapılabilmesi için kullanılan cihazın 300 veya 350 büyütme ayarı olmalıdır. Standart alanlar tarif edilirken fundus kamerasındaki görüntünün ortasında bir artı işareti kılavuz alınır. Alan 1, artı işareti optik diskin tam merkezindeyken çekilen fundus fotoğrafının içerdiği alan olarak tarif edilir. Alan 2 makulayı içerir ve Alan 1 çekildikten sonra fundus kamerası hafifçe temporale döndürülerek makulayı içeren Alan 2 çekimi yapılabilir. Alan 3 makulanın temporalini içerir. Bu alanın çekimini yapabilmek için görüntünün nazal kenarı makulayı ikiye ayıracak şekilde fundus kamerasının konumlandırılabilir. Alan 4 üst temporal bölgeyi içerir. Fundus kamerasındaki görüntünün alt sınırı optik disk üst sınırında çekilen hayali çizgiye; nazal sınırı ise optik disk ortasından çizilen hayali vertikal çizgiye teğet geçtiğinde kameradaki görüntünün içerdiği alandır. Alan 5 alt temporal bölgeyi içerir. Fundus kamerasındaki görüntünün üst sınırı optik disk alt sınırında çekilen hayali çizgiye; nazal sınırı ise optik disk ortasından çizilen hayali vertikal çizgiye teğet geçtiğinde kameradaki görüntünün içerdiği alandır. Alan 6 üst nazal bölgeyi içerir. Fundus kamerasındaki görüntünün alt sınırı optik disk üst sınırında çekilen hayali çizgiye; temporal sınırı ise optik disk ortasından çizilen hayali vertikal çizgiye teğet geçtiğinde kameradaki görüntünün içerdiği alandır. Alan 7 alt nazal bölgeyi içerir. Fundus kamerasındaki görüntünün üst sınırı optik disk alt sınırında çekilen hayali çizgiye; temporal sınırı ise optik disk ortasından çizilen hayali vertikal çizgiye teğet geçtiğinde kameradaki görüntünün içerdiği alandır. Çekilen renkli fundus fotoğrafları ETDRS protokolüne göre derecelendirildi.

3.3. Görme Alanı

Standardize otomatik perimetri (SAP) ve kısa dalgalı otomatize perimetri (SWAP) testi, Humphrey Field Analyzer 750i (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) cihazında 24-2 eşik programı kullanılarak uygulandı. Refraktif kusuru olan hastaların, en iyi görme düzeyini sağlayan mercekler cihazın mercek tutucusuna yerleştirilmek suretiyle düzeltildi. Gerekiyorsa yaşa uygun yakın ilaveler yapıldı. FDT, Zeiss Humphrey frekans çiftleştirme teknolojisi cihazında 24-2 eşik programı kullanılarak uygulandı. SAP, SWAP ve FDT

görme alanlarının üçünde de foveal eşik (FT) , ortalama sapma (MD), patern standart sapma (PSD) parametreleri değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, minimum ve maksimum kullanılarak gösterildi. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi veya One Way ANOVA, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi veya Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'den küçük saptanması koşulu arandı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya DR' li 100 olgunun 148 gözü, diyabeti olmayan 20 olgunun 40 gözü dahil edildi. DR grubunun %41'i kadın %59'u erkek, kontrol grubunun %75'i kadın %25'i erkekti. Diyabetik retinopati grubunun yaş ortalaması $56,54 \pm 10,68$; kontrol grubunun yaş ortalaması $30,10 \pm 10,40$ 'dı. Diyabetik retinopati hastalarında DM süre ortalamaları $13,49 \pm 8,83$ yıl idi. Diyabetik retinopati grubunun %63'ünde HT, %64'ünde dislipidemi, kontrol grubunun %15'inde HT, %20'sinde dislipidemi mevcuttu. Diyabetik retinopati grubunun %32'si, kontrol grubunun %30'u sigara içmekteydi. En iyi düzeltilmiş görme keskinlik ortalamaları Snellen eşeline göre DR grubunda $0,88 \pm 0,17$, kontrol grubunda $0,98 \pm 0,08$ idi. Hastaların %75'i hafif düzeyde, %25'i orta ve üstü düzeyde DR hastasıydı. Orta ve üstü düzey DR grubunda yalnızca bir tane proliferatif DR hastası bulunmaktaydı. %94'ünde Tip 2 DM, %6'sında Tip 1 DM mevcuttu. Ayrıntılar Tablo I ve Tablo II' de verilmiştir.

Tablo II. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların Cinsiyet, Hipertansiyon, Dislipidemi, Sigara İçme Durumu, DR Şiddeti, DM Tipi

		DR		Kontrol	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	59	59,0	5	25,0
	Kadın	41	41,0	15	75,0
Hipertansiyon	Evet	63	63,0	3	15,0
	Hayır	37	37,0	17	85,0
Dislipidemi	Evet	64	64,0	4	20,0
	Hayır	36	36,0	16	80,0
Sigara	Evet	32	32,0	6	30,0
	Hayır	68	68,0	14	70,0
DR Şiddet	Hafif DR	111	75,0	0	0,0
	Orta ve Üstü DR	37	25,0	0	0,0
DM Tipi	Yok	0	0,0	20	100,0
	Tip 1 DM	6	6,0	0	0,0
	Tip 2 DM	94	94,0	0	0,0

DM: Diyabetes mellitus, DR:Diyabetik retinopati,

Tablo III. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların Yaş, DM Süresi, Görme Keskinliği Değerleri

	DR		Kontrol	
	n	Ortalama± SS	n	Ortalama ± SS
Yaş	100	56,54 ± 10,68	20	30,10 ± 10,40
DM süresi	100	13,49 ± 8,83	20	-
GK	148	0,88 ± 0,17	40	0,98 ± 0,08

DM: Diyabetes mellitus, DR: Diyabetik retinopati, GK: Görme keskinliği

Yaş, DR şiddetine göre değerlendirildiğinde hafif düzeyde DR hastalarının yaş ortalaması 55,78±10,22, orta ve üstü düzeyde DR hastalarının yaş ortalaması 57,86±12,03 idi. Diyabet süre ortalamaları hafif düzeyde DR hastalarında 12,99±8,83, orta ve üstü düzeyde DR hastalarında 16,32±9,12 yıl olarak bulundu. En iyi düzeltilmiş görme keskinlik ortalamaları Snellen eşeline göre hafif düzeyde DR hastalarında 0,89±0,17, orta ve üstü düzeyde DR hastalarında 0,83±0,17 kontrol grubunda 0,98±0,08 idi. Hafif düzey DR, orta ve üstü düzey DR ve kontrol grupları arasında yaş ve görme keskinliği karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmiştir (**p=0,000**, **p=0,000**). Diyabet süresi, hafif düzey DR ve orta ve üstü düzey DR grupları arasında karşılaştırıldığında orta ve üstü düzey DR grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (**p=0,045**). Ayrıntılar Tablo III' te verilmiştir.

Tablo IV. Hafif Düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların Yaş, DM Süresi, Görme Keskinliği Değerleri

	Hafif DR (N=111)	Orta ve Üstü DR (N=37)	Kontrol (N=40)	p
	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	
Yaş ¹	55,78±10,22	57,86±12,03	30,10±10,40	0,000
DM Süresi ²	12,99±8,83	16,32±9,12	.	0,045
GK ³	0,89±0,17	0,83±0,17	0,98±0,08	0,000

DM: Diyabetes mellitus, DR: Diyabetik retinopati, GK: Görme keskinliği

¹ Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,060, Hafif DR- Kontrol p=0,000, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,000

² Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,045

³ Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,012, Hafif DR- Kontrol p=0,000, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,000

4.2. OKT Bulguları

4.2.1. İnflamatuvar Belirteçler

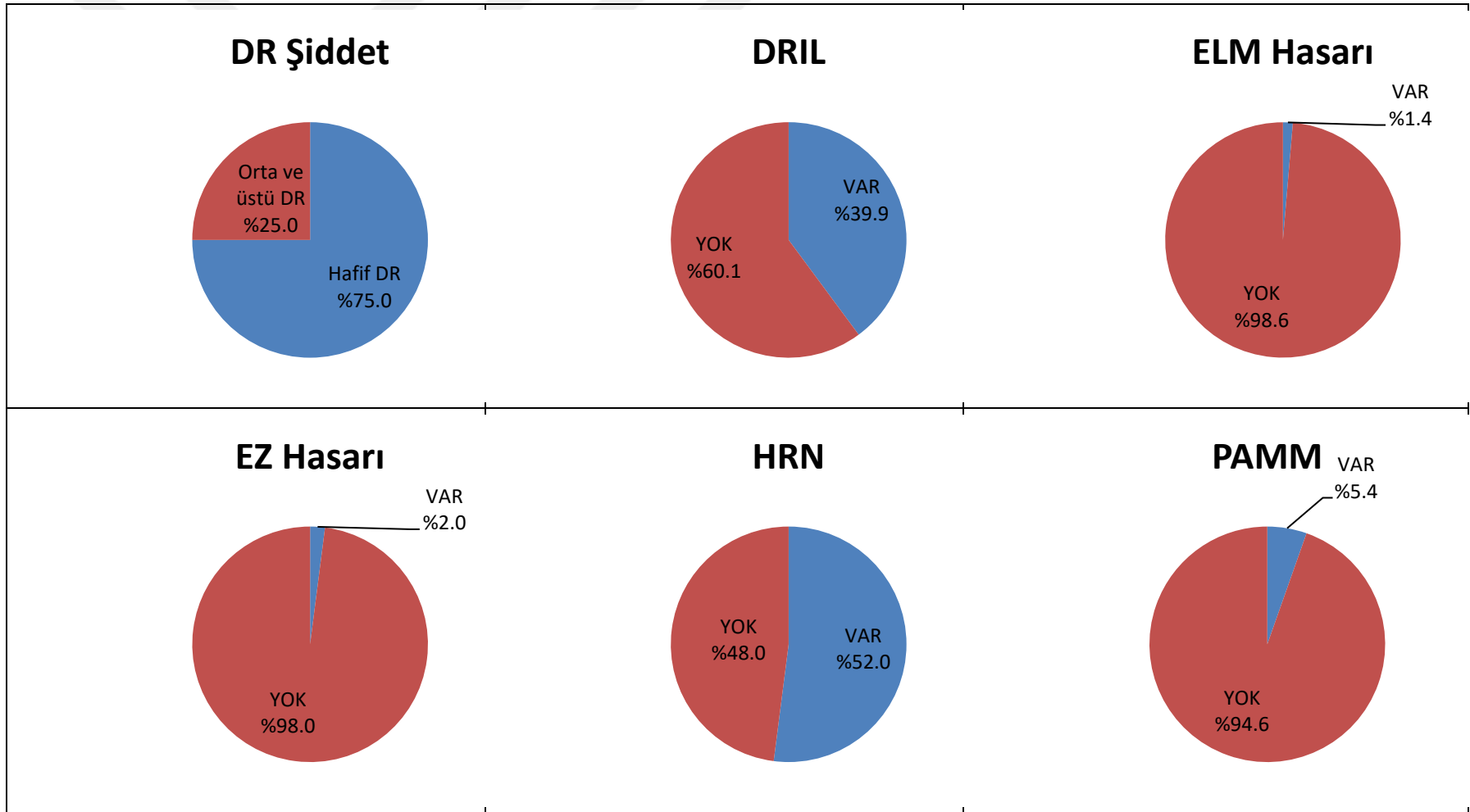
Diyabetik retinopati grubunda hastaların %39,9’unda DRIL, %1,4’ünde ELM hasarı, %2’sinde EZ hasarı, %52’sinde HRN, %5,4’ünde PAMM, kontrol grubundaki olguların %0’ında DRIL, %0’ında ELM hasarı, %0’ında EZ hasarı, %15’inde HRN, %0’ında PAMM mevcut olduğu görüldü. Diyabetik retinopati ve kontrol grubu DRIL, ELM hasarı, EZ hasarı, HRN, PAMM açısından karşılaştırılmış olup, ELM hasarı, EZ hasarı, PAMM açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ancak DRIL, HRN mevcut olan olguların yüzdeleri DR grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi ($p=0,000$, $p=0,000$). Ayrıntılar Tablo IV ve Şekil 1’de verilmiştir.

Tablo V. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki DRIL, ELM Hasarı, EZ Hasarı, HRN, PAMM Mevcut Olan Olguların Yüzdeleri

		DR		Kontrol		p
		N	%	N	%	
DRIL	Evet	59	39,9	0	0,0	0,000
	Hayır	89	60,1	40	100,0	
ELM Hasarı	Evet	2	1,4	0	0,0	0,619
	Hayır	146	98,6	40	100,0	
EZ Hasarı	Evet	3	2,0	0	0,0	0,486
	Hayır	145	98,0	40	100,0	
HRN	Evet	77	52,0	6	15,0	0,000
	Hayır	71	48,0	34	85,0	
PAMM	Evet	8	5,4	0	0,0	0,142
	Hayır	140	94,6	40	100,0	

DRIL: İç retinal tabaka dezorganizasyonu, ELM: Eksternal limitan membran, EZ: Elipsoid zon,

HRN: Hiperreflektif nokta, PAMM: akut orta makulopati



Şekil 1. Diyabetik Retinopati Grubundaki Olguların DR Şiddeti, DRIL, ELM Hasarı, EZ Hasarı, HRN, PAMM Yüzdeleri

Diyabetik retinopati şiddetine göre sınıflandırılıp hafif DR ve orta ve üstü DR olarak iki grup halinde incelenmiştir. DR şiddeti hafif olan grupta hastaların %35,1’inde DRIL, %0.0’ında ELM hasarı, %0.0’ında EZ hasarı, %51,4’ünde HRN, %7,2’sinde PAMM, mevcut iken, DR şiddeti orta ve üzeri olan gruptaki olguların %54,1’inde DRIL, %5,4’ünde ELM hasarı, %8,1’inde EZ hasarı, %52,8’inde HRN, %0.0’ında PAMM mevcuttu. (Bir adet, bir gözünde proliferatif DR’si olan hastamız bulunmaktaydı ve bu hastanın o gözünde DRIL, EZ hasarı, HRN mevcut iken, ELM hasarı ve PAMM gözlenmedi.) Bu iki grup arasında DRIL, ELM hasarı, EZ hasarı, HRN, PAMM mevcut olan olguların oranları karşılaştırılmış olup, ELM hasarı, HRN ve PAMM açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi fakat DRIL ve EZ hasarı oranı orta ve üstü DR’li grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi (**p=0,042, p=0,015**). Ayrıntılar Tablo V’te verilmiştir.

Tablo VI. Diyabetik Retinopati Şiddeti Hafif Olan ve DR Şiddeti Orta ve Üstü Olan Gruplardaki DRIL, ELM Hasarı, EZ Hasarı, HRN, PAMM Mevcut Olan Olguların Yüzdesi

		DR Şiddet				p
		Hafif DR		Orta ve Üstü DR		
		N	%	N	%	
DRIL	Evet	39	35,1	20	54,1	0,042
	Hayır	72	64,9	17	45,9	
ELM Hasarı	Evet	0	0,0	2	5,4	0,061
	Hayır	111	100,0	35	94,6	
EZ Hasarı	Evet	0	0,0	3	8,1	0,015
	Hayır	111	100,0	34	91,9	
HRN	Evet	57	51,4	19	52,8	0,882
	Hayır	54	48,6	17	47,2	
PAMM	Evet	8	7,2	0	0,0	0,094
	Hayır	103	92,8	37	100,0	

DRIL: İç retinal tabaka dezorganizasyonu, ELM: Eksternal limitan membran, EZ: Elipsoid zon,

HRN: Hiperreflektif nokta, PAMM: Parasantral akut orta makulopati

Diyabetik retinopati grubunda koroid kalınlığı ortalaması $246,18 \pm 29,09$ μm iken, kontrol grubunda $264,38 \pm 20,14$ μm ’dir. DR ve kontrol grubundaki olguların koroid kalınlığı açısından karşılaştırılması yapılmış olup, DR grubunda istatistiksel olarak anlamlı incelmeye saptandı (**p=0,000**). Ayrıntılar Tablo VI’da verilmiştir.

Koroid kalınlığı, DR şiddetine göre değerlendirildiğinde ise hafif düzeyde DR hastalarında koroid kalınlığı ortalaması $249,93 \pm 29,27 \mu\text{m}$ iken, orta ve üstü düzeyde DR hastalarında $234,95 \pm 25,80 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $264,38 \pm 20,14 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Hafif düzey DR, orta ve üstü düzey DR ve kontrol grupları arasında koroid kalınlığı karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ($p=0,000$). Hafif DR grubu ile orta ve üstü DR grubu karşılaştırıldığında, orta ve üstü DR grubunda istatistiksel olarak anlamlı incelmeye saptandı. Ayrıca her iki grup kontrol grubu ile teker teker karşılaştırıldığında iki grupta da kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı incelmeye saptandı. Ayrıntılar Tablo VII’de verilmiştir.

Tablo VII. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların Koroid Kalınlıkları

	DR (N=148)	Kontrol (N=40)	p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
KK	$246,18 \pm 29,09$	$264,38 \pm 20,14$	0,000

KK: Koroid kalınlığı DR: Diyabetik retinopati

Tablo VIII. Hafif Düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların Koroid Kalınlıkları

	Hafif DR (N=111)	Orta ve Üstü DR (N=37)	Kontrol (N=40)	p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
KK ¹	$249,93 \pm 29,27$	$234,95 \pm 25,80$	$264,38 \pm 20,14$	0,000

KK: Koroid kalınlığı DR: Diyabetik retinopati

¹ Hafif DR- Orta ve Üstü DR $p=0,011$, Hafif DR- Kontrol $p=0,001$, Orta ve Üstü DR- Kontrol $p=0,000$

DRIL boyutu, ELM boyutu, EZ boyutu, HRN sayısı ve PAMM boyutu, DR şiddetine göre değerlendirildiğinde hafif düzeyde DR hastalarında DRIL boyutu ortalama $554,10 \pm 224,96 \mu\text{m}$, HRN sayısı ortalama $3,42 \pm 2,39$, PAMM boyutu ortalama $400,88 \pm 219,41 \mu\text{m}$, orta ve üstü düzeyde DR hastalarında DRIL boyutu ortalama $601,25 \pm 267,60 \mu\text{m}$, ELM boyutu ortalama $332,50 \pm 300,52 \mu\text{m}$, EZ boyutu ortalama $381,67 \pm 141,80 \mu\text{m}$, HRN sayısı ortalama $3,42 \pm 2,55$ idi. Kontrol grubunda DRIL, ELM hasarı, EZ hasarı ve PAMM saptanmamıştır. DRIL boyutu ve HRN sayısı, hafif düzey DR ve orta ve üstü düzey DR grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmemiştir. Hafif düzey DR, orta ve üstü düzey DR ve kontrol grupları arasında HRN sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıntılar Tablo VIII’de verilmiştir.

Tablo IX. Hafif düzey DR, orta ve üstü düzey DR ve kontrol grubundaki olguların DRIL boyutu, ELM hasarı boyutu, EZ hasarı boyutu, HRN sayısı ve PAMM boyutu

	Grup						p
	Hafif DR		Orta ve Üstü DR		Kontrol		
	N	Ortalama ±SS	N	Ortalama ±SS	N	Ortalama ±SS	
DRIL Boyutu ¹	39	554,10±224,96	20	601,25±267,60	0	-	-
ELM Hasarı Boyutu	0	-	2	332,50±300,52	0	-	-
EZ Hasarı Boyutu	0	-	3	381,67±141,80	0	-	-
HRN ²	58	3,42±2,39	19	3,42±2,55	6	1,83±0,75	0,243
PAMM Boyutu	8	400,88±219,41	0	-	0	-	

DRIL: İç retinal tabaka dezorganizasyonu, ELM: Eksternal limitan membran, EZ: Elipsoid zon,

HRN: Hiperreflektif nokta, PAMM: Parasantral akut orta makulopati

¹ Hafif DR-Orta ve Üstü DR p=0,622

² Hafif DR-Orta ve Üstü DR p=0,903, Hafif DR- Kontrol p=0,097, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,133

DRIL mevcut olan grupta GK ortalaması 0,85±0,20, HRN sayısı ortalaması 4,16±3,04, KK ortalaması 245,49±26,96 µm iken, DRIL mevcut olmayan grupta GK ortalaması 0,89±0,15, HRN sayısı ortalaması 2,76±1,74, KK ortalaması 246,64±30,56 µm olarak bulundu. DR'li olgularda DRIL olanlar ve olmayanlar görme keskinliği, ELM hasarı boyutu, EZ hasarı boyutu, HRN sayısı, PAMM boyutu, koroid kalınlığı karşılaştırılmış olup, HRN sayısı DRIL mevcut olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak tespit edildi(**p=0,043**).Ayrıntılar Tablo IX'da verilmiştir.

Tablo X. DRIL Mevcut Olan ve Olmayan Gruptaki Olguların Görme Keskinliği, ELM Hasarı Boyutu, EZ Hasarı Boyutu, HRN Sayısı, PAMM Boyutu, Koroid Kalınlığı

	DRIL				p
	Evet		Hayır		
	N	Ortalama ± SS	N	Ortalama ± SS	
GK	59	0,85 ± 0,20	89	0,89 ± 0,15	0,371*
ELM Hasarı Boyutu	1	120,00	1	545,00	-
EZ Hasarı Boyutu	2	300,00 ± 14,14	1	545,00	-
HRN	31	4,16 ± 3,04	46	2,76 ± 1,74	0,043*
PAMM Boyutu	2	284,50 ± 304,76	6	439,67 ± 203,96	-
KK	59	245,49 ± 26,96	89	246,64 ± 30,56	0,815

GK: Görme keskinliği, DRIL: İç retinal tabaka dezorganizasyonu, ELM: Eksternal limitan membran,

EZ: Elipsoid zon, HRN: Hiperreflektif nokta, PAMM: Parasantral akut orta makulopati, KK: Koroid kalınlığı

Diyabetik retinopatili olgularda DRIL mevcut olan grupta hastaların %1,7'sinde ELM hasarı, %3,4'ünde EZ hasarı, %3,4'ünde PAMM, DRIL mevcut olmayan gruptaki

olguların %1,1'inde ELM hasarı, %1,1'inde EZ hasarı, %6,7'sinde PAMM mevcuttu. DRIL olanlar ve olmayanlar ELM hasarı, EZ hasarı, PAMM karşılaştırılmış olup, tüm değişkenler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Ayrıntılar Tablo X'da verilmiştir.

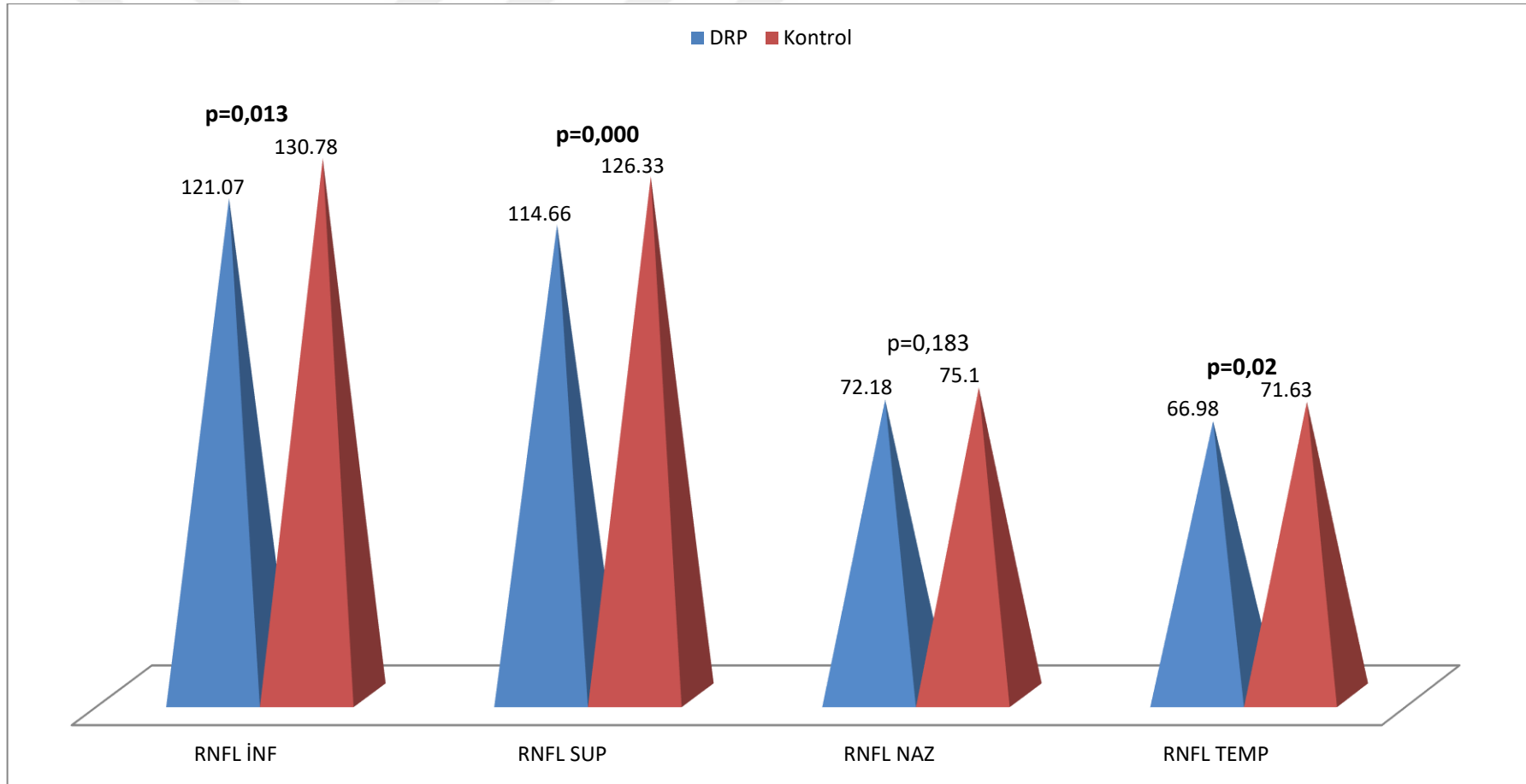
Tablo XI. DRIL Mevcut Olan ve Olmayan Gruptaki Olguların ELM Hasarı, EZ Hasarı, PAMM Yüzdeleri

		DRIL				P
		Evet		Hayır		
		n	%	n	%	
ELM Hasarı	Evet	1	1,7	1	1,1	0,640
	Hayır	58	98,3	88	98,9	
EZ Hasarı	Evet	2	3,4	1	1,1	0,349
	Hayır	57	96,6	88	98,9	
PAMM	Evet	2	3,4	6	6,7	0,312
	Hayır	57	96,6	83	93,3	

ELM: Eksternal limitan membran, EZ: Elipsoid zon, HRN: Hiperreflektif nokta, PAMM: Parasentral akut orta makulopati

4.2.2. RNFL Kalınlık Değerleri

Diyabetik retinopati grubunda RNFL INF ortalaması $121,07 \pm 17,76 \mu\text{m}$, RNFL SUP ortalaması $114,66 \pm 15,64 \mu\text{m}$, RNFL NAS ortalaması $72,18 \pm 11,75 \mu\text{m}$, RNFL TEMP ortalaması $66,98 \pm 12,02 \mu\text{m}$ iken, kontrol grubunda RNFL INF ortalaması $130,78 \pm 19,69 \mu\text{m}$, RNFL SUP ortalaması $126,33 \pm 16,54 \mu\text{m}$, RNFL NAS ortalaması $75,10 \pm 14,02 \mu\text{m}$, RNFL TEMP ortalaması $71,63 \pm 12,19 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Her iki grupta RNFL INF, RNFL SUP, RNFL NAS, RNFL TEMP karşılaştırılmış olup, RNFL NAS açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ancak RNFL INF, RNFL SUP, RNFL TEMP açısından istatistiksel olarak anlamlı incelleme tespit edildi ($p=0,013$, $p=0,000$, $p=0,021$). Ayrıntılar Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların RNFL INF, RNFL SUP, RNFL NAS, RNFL TEMP Değerleri

RNFL INF, RNFL SUP, RNFL NAS, RNFL TEMP, DR şiddetine göre değerlendirildiğinde hafif düzeyde DR hastalarında RNFL INF ortalaması $120,65 \pm 16,10$ μm , RNFL SUP ortalaması $114,77 \pm 15,38$ μm , RNFL NAS ortalaması $72,55 \pm 11,73$ μm , RNFL TEMP ortalaması $66,87 \pm 11,83$ μm , orta ve üstü düzeyde DR hastalarında RNFL INF ortalaması $122,35 \pm 22,21$ μm , RNFL SUP ortalaması $114,35 \pm 16,61$ μm , RNFL NAS ortalaması $71,08 \pm 11,90$ μm , RNFL TEMP ortalaması $67,30 \pm 12,73$ μm , kontrol grubunda RNFL INF ortalaması $130,78 \pm 19,69$ μm , RNFL SUP ortalaması $126,33 \pm 16,54$ μm , RNFL NAS ortalaması $75,10 \pm 14,02$ μm , RNFL TEMP ortalaması $71,63 \pm 12,19$ μm olarak bulundu.

RNFL INF, RNFL SUP, RNFL NAS, RNFL TEMP hafif düzey DR, orta ve üstü düzey DR ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında RNFL NAS, RNFL TEMP açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmemiştir, ancak RNFL INF, RNFL SUP açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmiştir ($p=0,046$, $p=0,000$).Ayrıntılar Tablo XI’de verilmiştir.

Tablo XII. Hafif Düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların RNFL INF, RNFL SUP, RNFL NAS, RNFL TEMP Değerleri

	Hafif DR (N=111)	Orta ve Üstü DR (N=37)	Kontrol (N=40)	p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
RNFL INF ¹	$120,65 \pm 16,10$	$122,35 \pm 22,21$	$130,78 \pm 19,69$	0,046*
RNFL SUP ²	$114,77 \pm 15,38$	$114,35 \pm 16,61$	$126,33 \pm 16,54$	0,000*
RNFL NAS ³	$72,55 \pm 11,73$	$71,08 \pm 11,90$	$75,10 \pm 14,02$	0,339
RNFL TEMP ⁴	$66,87 \pm 11,83$	$67,30 \pm 12,73$	$71,63 \pm 12,19$	0,070*

RNFL INF: Retina nerve fiber layer inferior, RNFL SUP: Retina nerve fiber layer superior, RNFL NAS: Retina nerve fiber layer nasal, RNFL TEMP: Retina nerve fiber layer temporal

¹ Hafif DR- Orta ve Üstü DR $p=0,615$, Hafif DR- Kontrol $p=0,014$, Orta ve Üstü DR- Kontrol $p=0,084$

² Hafif DR- Orta ve Üstü DR $p=0,890$, Hafif DR- Kontrol $p=0,000$, Orta ve Üstü DR- Kontrol $p=0,001$

³ Hafif DR- Orta ve Üstü DR $p=0,512$, Hafif DR- Kontrol $p=0,265$, Orta ve Üstü DR- Kontrol $p=0,181$

⁴ Hafif DR- Orta ve Üstü DR $p=0,959$, Hafif DR- Kontrol $p=0,027$, Orta ve Üstü DR- Kontrol $p=0,063$

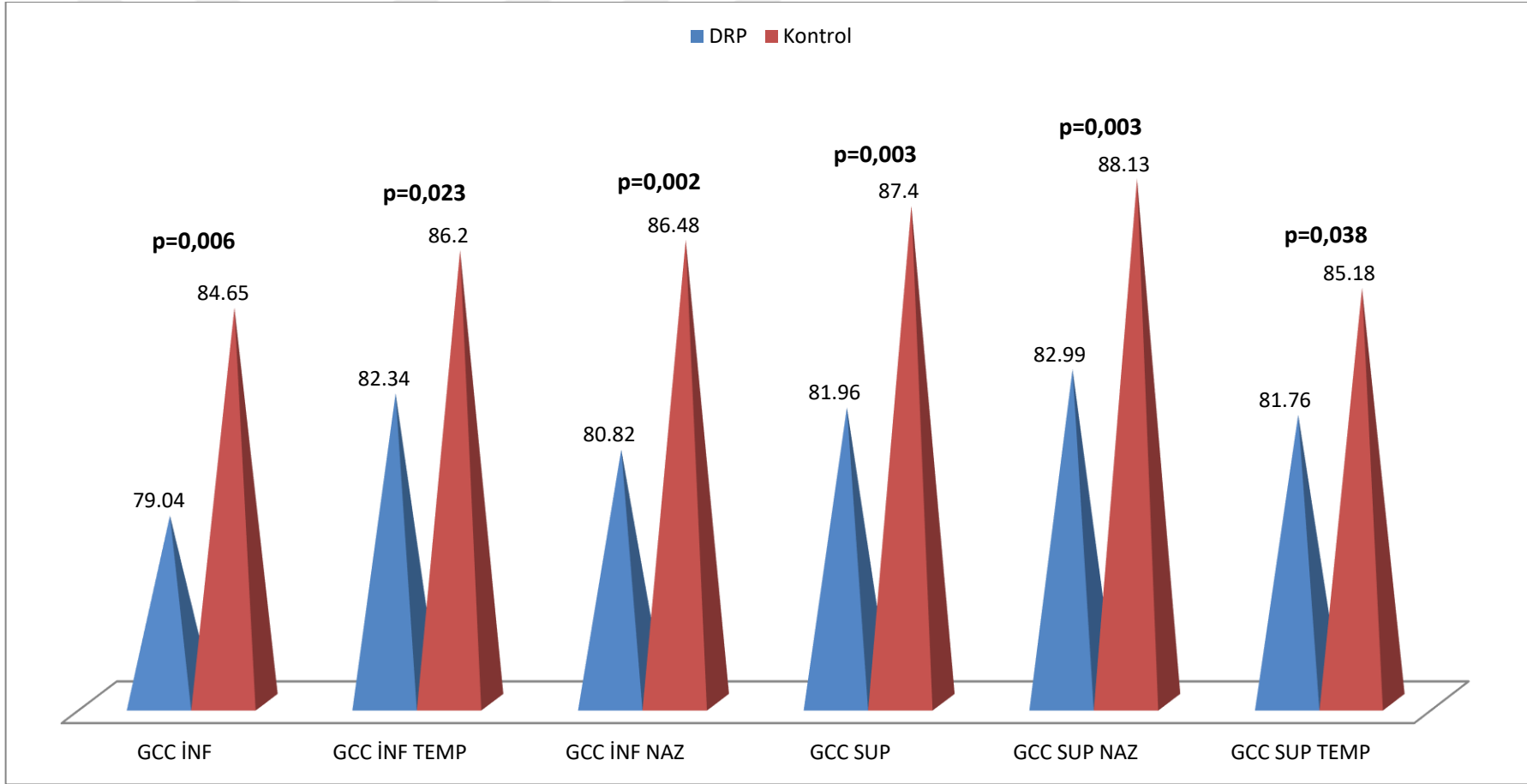
4.2.3. GCC Kalınlık Değerleri

Diyabetik retinopati grubunda GCC INF ortalaması $79,04 \pm 11,86$ μm , GCC INF TEMP ortalaması $82,34 \pm 10,80$ μm , GCC INF NAS ortalaması $80,82 \pm 10,79$ μm , GCC SUP

ortalaması $81,96 \pm 11,65 \text{ } \mu\text{m}$, GCC SUP NAS ortalaması $82,99 \pm 10,54 \text{ } \mu\text{m}$, GCC SUP TEMP ortalaması $81,76 \pm 9,58 \text{ } \mu\text{m}$, kontrol grubunda GCC INF ortalaması $84,65 \pm 7,94 \text{ } \mu\text{m}$, GCC INF TEMP ortalaması $86,20 \pm 6,68 \text{ } \mu\text{m}$, GCC INF NAS ortalaması $86,48 \pm 7,40 \text{ } \mu\text{m}$, GCC SUP ortalaması $87,40 \pm 6,54 \text{ } \mu\text{m}$, GCC SUP NAS ortalaması $88,13 \pm 6,76 \text{ } \mu\text{m}$, GCC SUP TEMP ortalaması $85,18 \pm 7,42 \text{ } \mu\text{m}$ olarak bulundu.

Her iki grupta GCC INF, GCC INF TEMP, GCC INF NAS, GCC SUP, GCC SUP NAS, GCC SUP TEMP karşılaştırılmış olup, tüm değişkenler açısından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (**$p=0,006$, $p=0,023$, $p=0,002$, $p=0,003$, $p=0,003$, $p=0,038$**). Ayrıntılar Şekil 3'te verilmiştir.





Şekil 3. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların GCC İNF, GCC İNF TEMP, GCC İNF NAZ, GCC SUP, GCC SUP NAZ, GCC SUP TEMP Değerleri

GCC INF, GCC INF TEMP, GCC INF NAS, GCC SUP, GCC SUP NAS, GCC SUP TEMP, DR şiddetine göre değerlendirildiğinde hafif düzeyde DR hastalarında GCC INF ortalaması $80,33 \pm 9,77 \mu\text{m}$, GCC INF TEMP ortalaması $82,88 \pm 10,92 \mu\text{m}$, GCC INF NAS ortalaması $81,56 \pm 10,08 \mu\text{m}$, GCC SUP ortalaması $82,74 \pm 10,93 \mu\text{m}$, GCC SUP NAS ortalaması $83,44 \pm 9,90 \mu\text{m}$, GCC SUP TEMP ortalaması $81,80 \pm 9,32 \mu\text{m}$, orta ve üstü düzeyde DR hastalarında GCC INF ortalaması $75,16 \pm 16,21 \mu\text{m}$, GCC INF TEMP ortalaması $80,73 \pm 10,38 \mu\text{m}$, GCC INF NAS ortalaması $78,62 \pm 12,58 \mu\text{m}$, GCC SUP ortalaması $79,62 \pm 13,48 \mu\text{m}$, GCC SUP NAS ortalaması $81,65 \pm 12,30 \mu\text{m}$, GCC SUP TEMP ortalaması $81,65 \pm 10,44 \mu\text{m}$, kontrol grubunda GCC INF ortalaması $84,65 \pm 7,94 \mu\text{m}$, GCC INF TEMP ortalaması $86,20 \pm 6,68 \mu\text{m}$, GCC INF NAS ortalaması $86,48 \pm 7,40 \mu\text{m}$, GCC SUP ortalaması $87,40 \pm 6,54 \mu\text{m}$, GCC SUP NAS ortalaması $88,13 \pm 6,76 \mu\text{m}$, GCC SUP TEMP ortalaması $85,18 \pm 7,42 \mu\text{m}$ olarak bulundu.

GCC INF, GCC INF TEMP, GCC INF NAS, GCC SUP, GCC SUP NAS, GCC SUP TEMP hafif düzey DR, orta ve üstü düzey DR ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında GCC SUP TEMP açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmemiş iken, GCC INF, GCC INF TEMP, GCC INF NAS, GCC SUP, GCC SUP NAS açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmiştir ($p=0,007$, $p=0,033$, $p=0,003$, $p=0,007$, $p=0,011$).Ayrıntılar TabloXII’de verilmiştir.

Tablo XIII. Hafif Düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların GCC INF, GCC INF TEMP, GCC INF NAS, GCC SUP, GCC SUP NAS, GCC SUP TEMP Değerleri

	Hafif DR (N=111)	Orta ve Üstü DR (N=37)	Kontrol (N=40)	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
GCC INF ¹	80,33±9,77	75,16±16,21	84,65±7,94	0,007*
GCC INF TEMP ²	82,88±10,92	80,73±10,38	86,20±6,68	0,033*
GCC INF NAS ³	81,56±10,08	78,62±12,58	86,48±7,40	0,003*
GCC SUP ⁴	82,74±10,93	79,62±13,48	87,40±6,54	0,007*
GCC SUP NAS ⁵	83,44±9,90	81,65±12,30	88,13±6,76	0,011*
GCC SUP TEMP ⁶	81,80±9,32	81,65±10,44	85,18±7,42	0,108*

GCC INF:Ganglion cell complex inferior, GCC INF TEMP:Ganglion cell complex inferior temporal, GCC NAS:Ganglion cell complex nasal, GCC SUP:Ganglion cell complex superior, GCC SUP NAS:Ganglion cell complex superior nasal, GCC SUP TEMP:Ganglion cell complex superior temporal

¹ Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,098, Hafif DR- Kontrol p=0,020, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,004

² Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,184, Hafif DR- Kontrol p=0,059, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,008

³ Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,143, Hafif DR- Kontrol p=0,005, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,002

⁴ Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,290, Hafif DR- Kontrol p=0,008, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,004

⁵Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,461, Hafif DR- Kontrol p=0,007, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,008

⁶Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,690, Hafif DR- Kontrol p=0,052, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,076

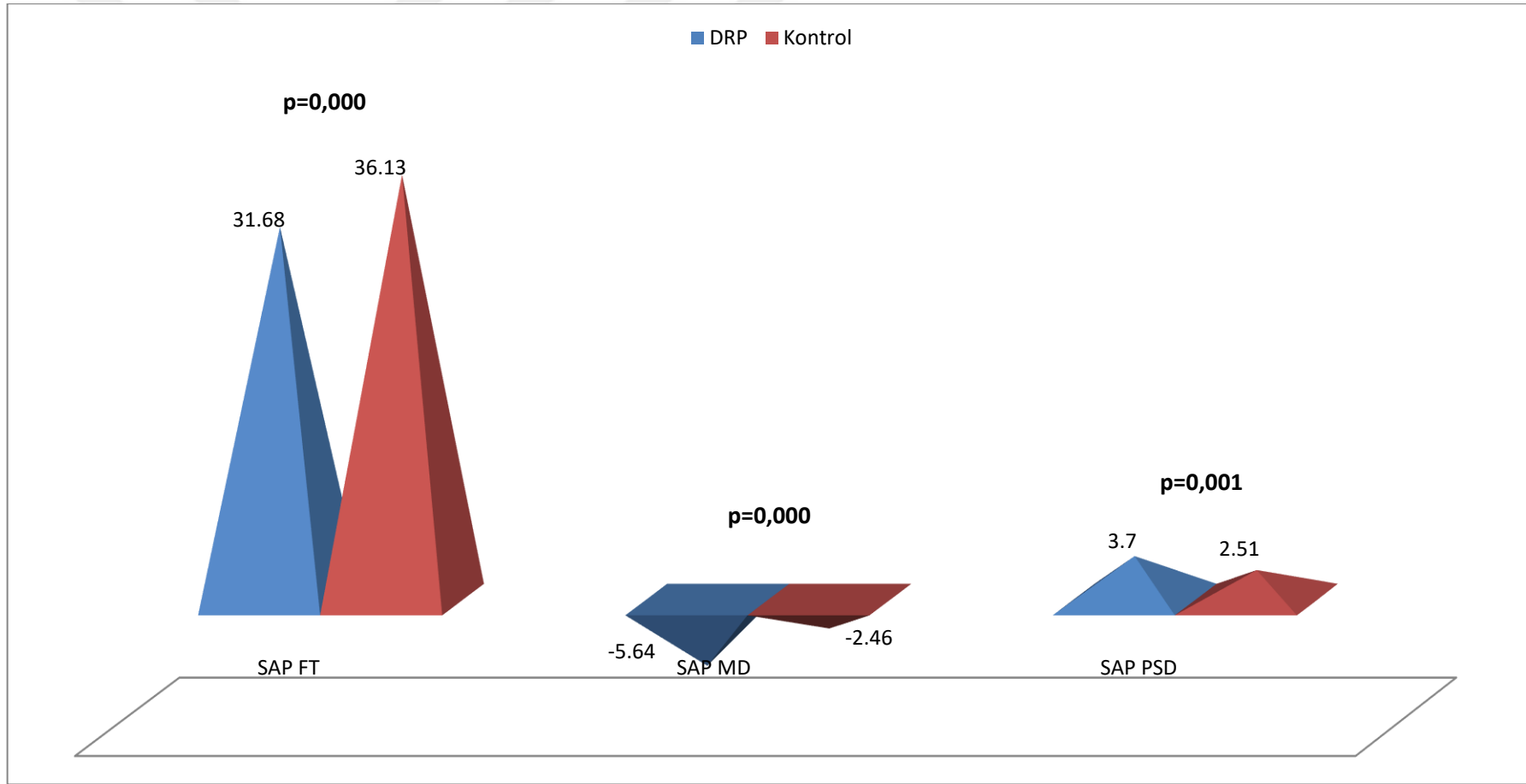
4.3. Görme Alanı Değerleri

Diyabetik retinopati grubunda SAP FT ortalaması 31,68±5,11, SAP MD ortalaması -5,64±5,07, SAP PSD ortalaması 3,70±2,35, SWAP FT ortalaması 16,91±5,79 , SWAP MD ortalaması -8,35±6,03 , SWAP PSD ortalaması 4,61±1,79 , FDT FT ortalaması 27,41±6,79 , FDT MD ortalaması -3,74±4,65, FDT PSD ortalaması 5,25±2,22 iken, kontrol grubunda SAP FT ortalaması 36,13±2,11, SAP MD ortalaması -2,46±1,71 , SAP PSD ortalaması 2,51±1,31 , SWAP FT ortalaması 23,75±3,31 , SWAP MD ortalaması -3,39±2,29 , SWAP PSD ortalaması 2,80±0,64 , FDT FT ortalaması 28,83±3,66 , FDT MD ortalaması -2,76±2,43 , FDT PSD ortalaması 4,48±1,74 olarak bulundu.

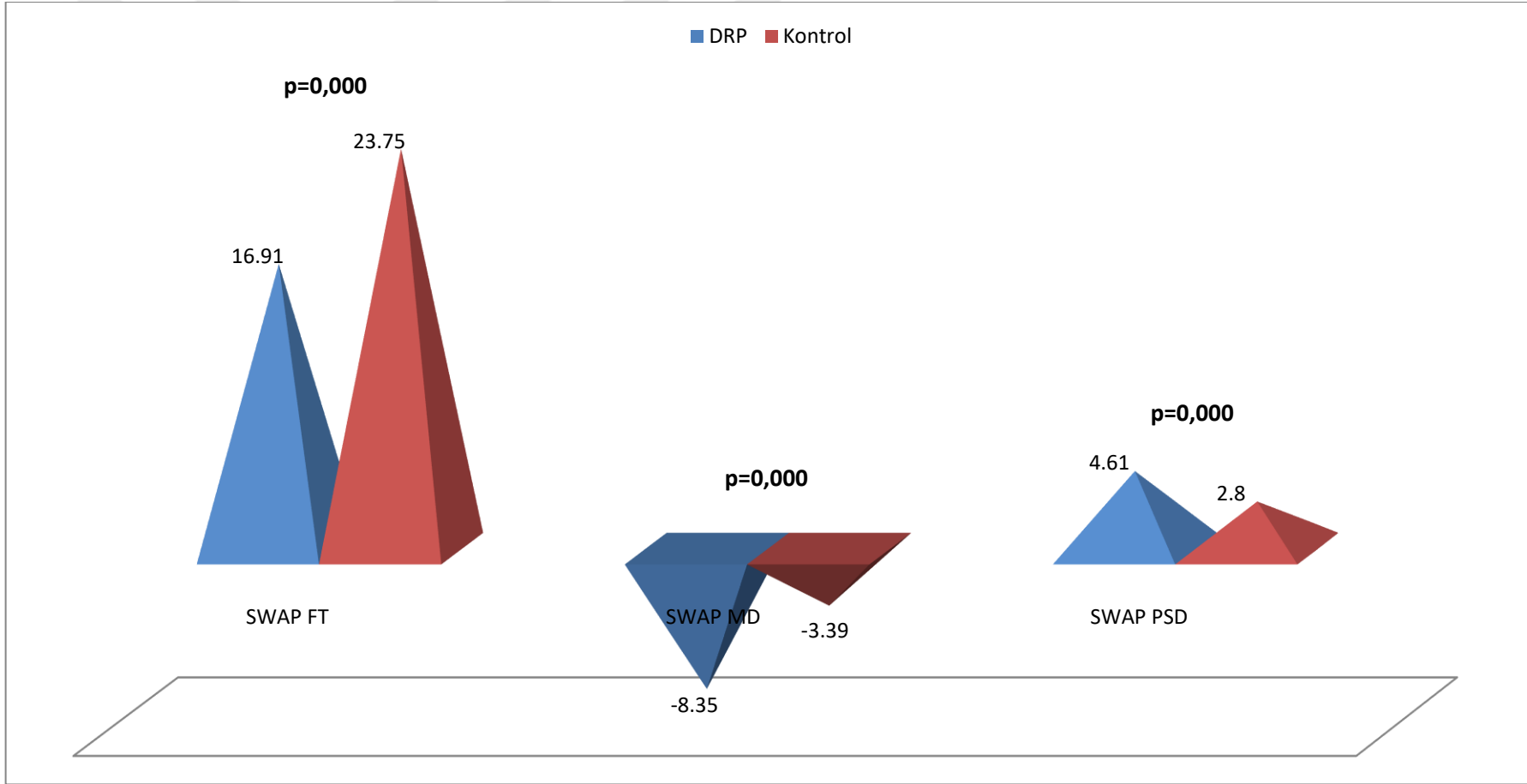
Her iki grupta SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT FT, FDT MD, FDT PSD karşılaştırılmış olup, FDT FT ve FDT MD açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ancak SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT PSD açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,011$). Ayrıntılar Şekil 4, 5, 6’da verilmiştir.

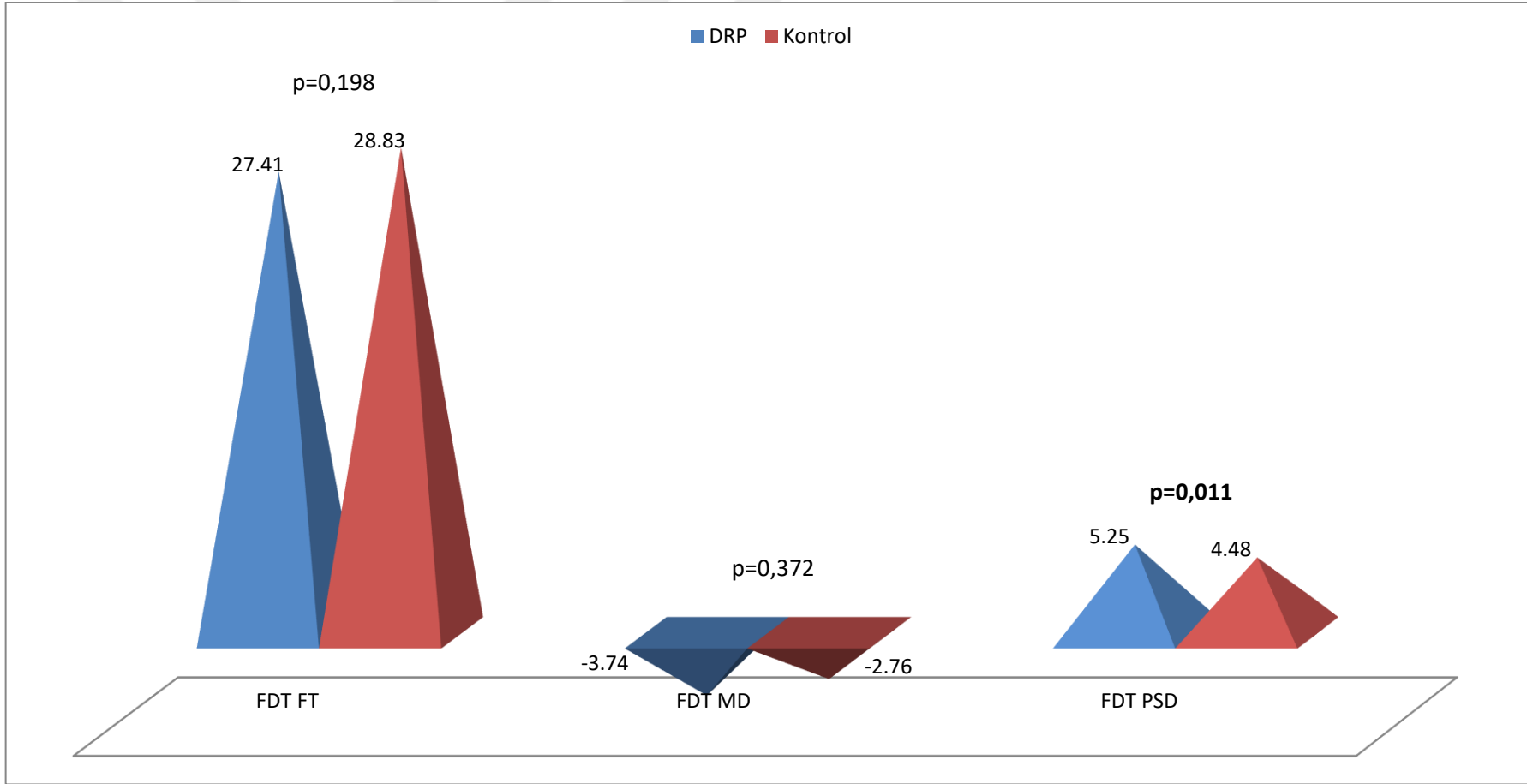




Şekil 4. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların SAP FT, SAP MD, SAP PSD Değerleri



Şekil 5. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD Değerleri



Şekil 6. Diyabetik Retinopati ve Kontrol Grubundaki Olguların FDT FT, FDT MD, FDT PSD değerleri

SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT FT, FDT MD, FDT PSD, DR şiddetine göre değerlendirildiğinde hafif düzeyde DR hastalarında SAP FT ortalaması $31,81 \pm 5,10$ μm , SAP MD ortalaması $-5,63 \pm 5,17$ μm , SAP PSD ortalaması $3,59 \pm 2,31$ μm , SWAP FT ortalaması $17,54 \pm 5,64$ μm , SWAP MD ortalaması $-7,96 \pm 5,87$ μm , SWAP PSD ortalaması $4,36 \pm 1,57$ μm , FDT FT ortalaması $27,52 \pm 7,38$ μm , FDT MD ortalaması $-3,62 \pm 4,89$ μm , FDT PSD ortalaması $5,09 \pm 2,19$ μm , orta ve üstü düzeyde DR hastalarında SAP FT ortalaması $31,27 \pm 5,19$ μm , SAP MD ortalaması $-5,70 \pm 4,79$ μm , SAP PSD ortalaması $4,04 \pm 2,49$ μm , SWAP FT ortalaması $15,03 \pm 5,90$ μm , SWAP MD ortalaması $-9,51 \pm 6,42$ μm , SWAP PSD ortalaması $5,39 \pm 2,18$ μm , FDT FT ortalaması $27,05 \pm 4,70$ μm , FDT MD ortalaması $-4,12 \pm 3,89$ μm , FDT PSD ortalaması $5,74 \pm 2,27$ μm , kontrol grubunda SAP FT ortalaması $36,13 \pm 2,11$, SAP MD ortalaması $-2,46 \pm 1,71$, SAP PSD ortalaması $2,51 \pm 1,31$, SWAP FT ortalaması $23,75 \pm 3,31$, SWAP MD ortalaması $-3,39 \pm 2,29$, SWAP PSD ortalaması $2,80 \pm 0,64$, FDT FT ortalaması $28,83 \pm 3,66$, FDT MD ortalaması $-2,76 \pm 2,43$, FDT PSD ortalaması $4,48 \pm 1,74$ olarak bulundu.

SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT FT, FDT MD, FDT PSD hafif düzey DR, orta ve üstü düzey DR ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında FDT FT ve FDT MD açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmemiş iken, SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT PSD açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmiştir ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,009$). Ayrıntılar TabloXIII'de verilmiştir.

Tablo XIV. Hafif düzey DR, Orta ve Üstü Düzey DR ve Kontrol Grubundaki Olguların SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT FT, FDT MD, FDT PSD Değerleri

	Hafif DR (N=111)	Orta ve Üstü DR (N=37)	Kontrol (N=40)	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
SAP FT ¹	31,81±5,10	31,27±5,19	36,13±2,11	0,000*
SAP MD ²	-5,63±5,17	-5,70±4,79	-2,46±1,71	0,000*
SAP PSD ³	3,59±2,31	4,04±2,49	2,51±1,31	0,002*
SWAP FT ⁴	17,54±5,64	15,03±5,90	23,75±3,31	0,000*
SWAP MD ⁵	-7,96±5,87	-9,51±6,42	-3,39±2,29	0,000*
SWAP PSD ⁶	4,36±1,57	5,39±2,18	2,80±,64	0,000*
FDT FT ⁷	27,52±7,38	27,05±4,70	28,83±3,66	0,367*
FDT MD ⁸	-3,62±4,89	-4,12±3,89	-2,76±2,43	0,432*
FDT PSD ⁹	5,09±2,19	5,74±2,27	4,48±1,74	0,009*

SAP:Standart otomatize perimetri, SWAP:Kısa dalga otomatize perimetri, FDT:Frekans çiftleştirme teknolojisi FT:Foveal eşik, MD:Ortalama sapma, PSD:Patern standart sapma

¹ Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,600, Hafif DR- Kontrol p=0,000, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,000

² Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,966, Hafif DR- Kontrol p=0,000, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,000

³ Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,253, Hafif DR- Kontrol p=0,005, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,001

⁴ Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,025, Hafif DR- Kontrol p=0,000, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,000

⁵Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,079, Hafif DR- Kontrol p=0,000, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,000

⁶Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,010, Hafif DR- Kontrol p=0,000, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,000

⁷Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,599, Hafif DR- Kontrol p=0,304, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,128

⁸Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,359, Hafif DR- Kontrol p=0,549, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,073

⁹Hafif DR- Orta ve Üstü DR p=0,073, Hafif DR- Kontrol p=0,042, Orta ve Üstü DR- Kontrol p=0,003

İç retinal tabaka dezorganizasyonu mevcut olan grupta SAP FT ortalaması 31,69±3,45, SAP MD ortalaması -5,33±3,63, SAP PSD ortalaması 3,76±2,26, SWAP FT ortalaması 15,85±5,54 ,SWAP MD ortalaması -8,74±5,01 ,SWAP PSD ortalaması 4,81±1,62 , FDT FT ortalaması 27,64±5,90 ,FDT MD ortalaması -3,42±3,66 , FDT PSD ortalaması 5,24±2,29 iken, kontrol grubunda SAP FT ortalaması 31,66±5,98 , SAP MD ortalaması -5,85±5,84 , SAP PSD ortalaması 3,67±2,42, SWAP FT ortalaması 17,62±5,87, SWAP MD ortalaması -8,08±6,63, SWAP PSD ortalaması 4,48±1,89, FDT FT ortalaması 27,25±7,35, FDT MD ortalaması -3,95±5,21, FDT PSD ortalaması 5,26±2,18 olarak bulundu. İç retinal tabaka dezorganizasyonu mevcut olan ve olmayan grupta SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT FT, FDT MD, FDT PSD

karşılaştırılmış olup, tüm değişkenler açısından DRIL mevcut olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı performans farkı tespit edilmedi. Ayrıntılar Tablo XIV’de verilmiştir.

Tablo XV. DRIL Mevcut Olan ve Olmayan Gruptaki Olguların SAP FT, SAP MD, SAP PSD, SWAP FT, SWAP MD, SWAP PSD, FDT FT, FDT MD, FDT PSD Değerleri

	DRIL		p
	Evet (N=59)	Hayır (N =89)	
	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	
SAP FT	31,69±3,45	31,66±5,98	0,153
SAP MD	-5,33±3,63	-5,85±5,84	0,596
SAP PSD	3,76±2,26	3,67±2,42	0,677
SWAP FT	15,85±5,54	17,62±5,87	0,096
SWAP MD	-8,74±5,01	-8,08±6,63	0,243
SWAP PSD	4,81±1,62	4,48±1,89	0,113
FDT FT	27,64±5,90	27,25±7,35	0,496
FDT MD	-3,42±3,66	-3,95±5,21	0,605
FDT PSD	5,24±2,29	5,26±2,18	0,831

SAP: Standart otomatize perimetri, SWAP: Kısa dalga otomatize perimetri, FDT: Frekans çiftleştirme teknolojisi FT: Foveal eşik, MD: Ortalama sapma, PSD: Patern standart sapma, DRIL: İç retinal tabaka dezorganizasyonu

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülinin etkisine direnç sebebiyle meydana gelen, tüm dünyada sıklığı giderek artan, kronik seyirli, sistemik bir hastalıktır. Küresel diyabet prevalansı giderek artmaktadır. 2014'te 422 milyon diyabetli olgu varken, 2045'te 629 milyona (küresel nüfusun % 9,9'u) ulaşacağı beklenmektedir (135,136).

Diyabetik retinopati (DR) diyabetin önemli bir komplikasyonudur. Dünya çapında yaklaşık 93 milyon kişi DR'ye sahiptir ve hem çalışma çağındaki bireylerdeki körlüğün hem de önlenabilir körlüğün en sık sebebidir (137-139).

Diyabetin süresi, diyabetik retinopati için değiştirilemez bir risk faktörüdür (140,141). Yapılan çalışmalarda diyabetik retinopati olasılığının hastalık süresi başına yılda $1,07 \pm 0,2$ oranında arttığı bildirilmiştir (142). LALES çalışması, her yıl artan diyabet süresinin diyabetik retinopati riskini % 8 oranında artırdığını tespit etmiştir (143). Bizim çalışmamız hafif ile orta ve üzeri DR hastaları DM süreleri açısından karşılaştırılmış ve orta ve üzeri DR hastalarının DM süreleri istatistiksel olarak anlamlı fazla saptanmıştır.

Diyabetik retinopati, retinanın tüm nörovasküler ünitesini etkiler. Son yıllarda yapılan çalışmalar, DR'nin karakteristik mikrovasküler klinik bulgularından önce meydana gelen nöroretinal hasarlanmadan kaynaklanan retinal disfonksiyon ve yapısal değişiklikleri tanımlamıştır (144-147). Görme kaybından önce oluşan retina değişikliklerinin tanımlanması, diyabetik retinopatinin tanısı ve hastalığın progresyonu hakkında daha erken bilgi sahibi olmamıza olanak sağlayabilir. Hangi bireylerin mevcut tedavilere cevap verip vermeyeceğini erken dönemde belirleyebilme şansı, terapötik seçime yardımcı olabilir ve bu tedavilerin etkisiz olduğu hastalar için invaziv ve külfetli tedavi programlarının oranını azaltabilir.

Retinal kalınlık ölçümlerinin yanı sıra, retinal tabakaların morfolojisi hakkında bilgi veren OKT, DR tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde çok önemli bir tanısal yöntemdir. Sun ve ark. ilk kez 2014 yılında retina iç katmanlarının düzensizliğini (DRIL) , OKT taramalarında ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GCL-IPL) kompleksi, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabaka sınırlarının ayırt edilememesi olarak nitelendirmiştir. Ayrıca fovea merkezli 1 mm genişliğindeki bölgenin % 50'sini veya daha fazlasını

etkileyen retina iç katmanlarının düzensizliği, kötü görme keskinliği ile ilişkilendirilmiştir (148).

Diyabetik retinopatide DRIL'in gelişim mekanizması hakkında iki farklı görüş öne sürülmüştür. İç pleksiform tabaka (IPL) , iç nükleer tabaka (INL) ve dış pleksiform tabaka (OPL), fotoreseptörlerden retinal ganglion hücrelerine nöral iletim için kritik öneme sahiptir. Pelosini ve ark. ödem retina kalınlığını elastik bir sınırın ötesinde arttırırsa, bipolar aksonların yapışabileceğini ve bu tabakalarda görsel bilgi kaybına neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (145). Retina tabakası sınırlarının ayırlanamaması, amakrin, bipolar veya horizontal hücrelerin akson ve çekirdeklerinin kısmi yıkımını gösterir, böylece fotoreseptörler ve gangliyon hücreleri arasındaki iletim yolu kesintiye uğrar. Bu durum, ödem geçmesine rağmen görme keskinliği artmayan veya tersine ödeme rağmen iyi görme keskinliği olan gözlerdeki durumu açıklayabilir (149).

Bir başka görüş ise DRIL'in kapiller non-perfüzyona bağlı iskemiye sekonder geliştiğidir. Nicholson ve ark. FFA'da DRIL'in kapiller non-perfüzyon alanları ile anlamlı ilişkisini göstermiştir (150). Fundus florescein anjiyografi sadece yüzeysel kılcal damarları ortaya çıkarsa da, OKT anjiyografi retinal vasküler pleksusların üç boyutlu yapısını incelenmesine olanak sağlar. Onishi ve ark. geçtiğimiz yıl yaptığı çalışmada ise OKT anjiyografide DRIL'in retinal kapiller non-perfüzyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu durum iskeminin DRIL gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür (151). Bizim çalışmamızda ise ödemsiz DR'li hastalarda DRIL saptandı. Bu nedenle bizim çalışmamız DRIL'in ödeme bağlı hücresel yıkıma değil, kapiller non-perfüzyona sekonder geliştiği görüşünü daha çok desteklemektedir.

Das ve ark. DRIL boyutunda her 100 µm artışta EİDGK'de 4.7 harf azalma olduğunu göstermişlerdir (152). Diyabetik santral makula ödemi olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise ödem çözüldükten sonraki GK değerleri DRIL varlığıyla negatif korelasyon göstermiştir (153). Yine benzer iki çalışmada da foveal DRIL ve GK arasında negatif korelasyon olduğu ortaya koyulmuştur (149,154). Bu sonuçların aksine bizim çalışmamızda DRIL olan ve olmayan gözler arasında görme keskinliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çünkü bizim çalışmamızda ödem gelişmeden diyabetik retinopati saptanan hastalar ele alındığı için hastalarımız çoğunlukla erken evre DR seviyesindedir ve bunların büyük çoğunluğu görme keskinliğinde henüz düşüş yaşanmamış hastalardır.

Nadri ve ark. geçen yıl yaptığı çalışmada DRIL ile DR şiddetindeki artış arasında anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (154). Das ve ark. benzer şekilde DR şiddetiyle DRIL arasında pozitif korelasyon saptamıştır (152). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde orta derece DR hastalarında, hafif DR'ye göre DRIL yüzdesi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda ek olarak ortalama DRIL boyutu ile DR evreleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Orta ve üzeri DR grubunda DRIL boyutu daha uzun çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Literatüre bakıldığında DRIL boyutu ile DR evreleri arasındaki ilişkiyi karşılaştıran başka çalışma tespit edilememiştir. DRIL kötü prognozu gösteren parametrelerden biri olduğuna göre DR evresi ilerledikçe DRIL görülme oranının artması doğal sonuç olarak değerlendirilebilir.

Eksternal limitan membran, Müller hücreleri ile fotoreseptörler arasındaki birleşme kompleksidir. Subretinal boşluk ve iç retina arasında bir difüzyon bariyeri oluşturarak fotoreseptörlerin iç segmentlerinin bütünlüğünü korur. Elipsoid zon, fotoreseptörlerin enerji tüketimini destekleyen yoğun şekilde paketlenmiş mitokondri içeren iç segment elipsoid bölgesidir (155). Yani EZ ve ELM, fotoreseptör fonksiyonunu doğrudan yansıtan retinal tabakalardır. Bu tabakalarda meydana gelen hasarlanmanın görsel prognozu olumsuz yönde etkilediği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Hannouche ve ark. ELM bütünlüğü bozulmuş olan DR'li hastalarda, ELM bütünlüğü korunmuş hastalara göre daha düşük GK tespit edilmiştir (156). Otani ve ark. DMÖ'lü hastalarda görme keskinliğinin ELM bütünlüğü ve santral retinal kalınlık ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Eksternal limitan membran ve EZ bütünlüğünün santral retinal kalınlığa göre görme keskinliği ile daha güçlü bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (157). Shin ve ark. çalışmasında ise DMÖ nedeni intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulanan hastalarda ELM ve EZ bütünlüğü bozulmuş olanların son görme keskinlikleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Eksternal limitan membran ve elipsoid zon foveal fotoreseptör katman bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılan önemli biyobelirteçlerdir ve son GK ile yakından ilişkilidir (158).

Diğer çalışmaların aksine, Sun ve ark. 2015 yılında yayınlanan çalışmasında GK ile ELM ve EZ hasarı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu durum çalışmanın bu ilişkiyi saptayabilmek için yeterli büyüklükte olmamasına bağlanmıştır. Bununla birlikte, aynı çalışmada foveal DRIL ve GK arasında güçlü bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur

(149). Çalışmamızda ise, benzer şekilde hastalarımızın çoğunun erken evre DR'ye sahip olmasına bağlı ELM ve EZ hasarı olan hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Kan retina bariyerinin retina içine ve dışına iyon, protein ve su akışını düzenleyen fizyolojik bir bariyer olduğu ve iç ve dış bileşenlerden oluştuğu bilinmektedir. DR'nin erken aşamalarında, kan retina bariyerinin bozulması meydana gelebilir ve bu süreç ELM ve EZ'ye zarar verebilir (159). Bizim çalışmamızda da erken dönem diyabetik retinopati hastaları ele alınmasına rağmen az da olsa ELM ve EZ hasarı olan hastalarımız mevcuttur.

Saxena ve ark. çalışmasında ilk kez ELM bozulmasının EZ'nin bozulmasından daha önce meydana geldiği gösterilmiştir. Bu, ELM'nin retinal pigment epitel (RPE) hücreleri arasındakine benzer sıkı kavşaklara sahip olduğu gözlemine dayanmaktadır. Bu nedenle, ELM üçüncü dış kan retinal bariyeri gibi davranır ve bozulması diyabetik maküler ödemde sıvı birikmesine katkıda bulunur. EZ'nin bozulması, bozulmuş ELM'ye ikincildir şeklinde görüş bildirilmiştir (160). Bizim çalışmamızda ise EZ bozukluğu olan hasta sayısı ELM bozukluğu olan hasta sayısından fazladır fakat ELM ve EZ hasarlı olgu sayımızın az olması sebebiyle bu konuda yeterli değerlendirme yapılamamaktadır.

Yakın tarihli bir çalışmada Nadri ve ark. yaptığı, diyabetik retinopatide DRIL ile EZ hasarı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada DRIL ve EZ bozulma dereceleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir (154). Das ve ark. çalışmasında da ELM ve EZ'nin bozulması ile DRIL ve diyabetik retinopatinin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (152). Lee ve ark. çalışmasında ise son ziyaretteki DRIL alanı, bozulmuş ELM veya EZ alanı ile anlamlı bir korelasyon gösterilmemiştir (161). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DRIL ile ELM ve EZ hasarı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu sonuç ELM ve EZ hasarı olan hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hiperreflektif nokta OKT'de sinir lifi ile benzer yansıtma gösteren, 20-40 µm büyüklüğünde, iç kan retina bariyeri yıkımına bağlı lipoprotein ekstrasvazasyonu ile meydana geldiği düşünülen yapılardır. İlk kez Bolz tarafından DMÖ'de, intraretinal mikroanevrizma duvarları içinde yer alan ve tüm retinal tabakalara dağılmış, dış pleksiform tabakada konfluent plaklar oluşturan birikintiler olarak tanımlamıştır (162). Madeira ve ark. ise farklı bir yorumda bulunmuşlardır. Artmış oksidatif stres ile

aktifleştirilmiş mikrogial hücreler tarafından salınan proenflamatuar aracılardan nöroenflamasyona katkıda bulunduğunu DR dahil farklı retinal dejeneratif hastalıklarda rapor etmişlerdir. Bu aktifleştirilmiş mikrogial hücreler OKT’de HRN olarak görüntülenmektedir (163). Bizim çalışmamızda da diyabetik retinopatisi olmayan kontrol hastaların bir kısmında HRN gözlenmesi bu çalışmayı desteklemektedir. Yani gözle görülür fundus bulguları olmasa bile bu hastalarda nöroenflamasyon süreci başlamış olabilir.

Vujosevic ve ark. diyabetik retinopatili gözleri , klinik retinopatisi olmayan diyabetik gözleri ve normal gözleri karşılaştırmış ve üç grupta da HRN saptamıştır. Karşılaştırma yapıldığında en yüksek HRN sayısının retinopatili gözlerde olduğu ortaya konulmuştur (164). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hem DR hem kontrol grubunda HRN saptanmış olup DR grubunda sayıca daha fazladır.

Geçtiğimiz yıl yapılan bir çalışmada DR şiddetindeki artış ile HRN sayısındaki artış arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir, ancak sadece orta derece NPDR ve proliferatif DR karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (165). Bizim çalışmamızda ise hafif ve orta derece diyabetik retinopati hastaları karşılaştırıldı orta derece DR’de HRN’li hasta oranı daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. HRN sayısı bakımından karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Lammer ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışmada yüksek çözünürlüklü optik tarayıcı laser oftalmoskopi ile mikroanevrizma duvarlarının üzerindeki hiperreflektif odaklar ölçülmüş ve aynı lokalizasyonda SD-OKT ile DRIL olup olmadığına bakılmış ve ikisi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bu gözlerde görme keskinliğinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, GK düşüşü ile ilişkili vasküler ve nöral patolojiler arasındaki korelasyonu tanımlamaktadır (166). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DRIL ile hiperreflektif noktalar arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Uji ve ark. ağırlıklı olarak dış retinada hiperreflektif odakların, bozulmuş ELM ve EZ ile ilişkisini ortaya koymuştur. Ayrıca bu çalışmada bu tür HRN'ların lokalize mevcudiyetinin hastalık şiddetinin erken dönem göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (167). Benzer şekilde Kang ve ark. dış retina tabakalarındaki HRN’nin fotoreseptörlerdeki

bozulmanın bir sonucu olarak ortaya çıktığını bildirmiştir ve bu hasta grubunda EİDGK, ELM ve EZ hasarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit etmişlerdir (168). Bizim çalışmamızda HRN'lar tüm retinal katmanlarda ölçülüp iç ya da dış diye ayrılmadı. Fakat çalışmamızda HRN'ların DRIL olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptanması HRN'lerin hastalığın şiddetinin göstergesi olabileceği konusunda bu çalışmayı desteklemektedir.

Diyabetik retinopatinin klinik özellikleri ve patogenezi öncelikle retinal vasküler değişikliklerle ilişkilidir ancak koroidal vasküler hasarın da önemli bir rolü olabilir (169). Diyabetik retinopatili gözlerde Doppler flowmetri kullanılarak proliferatif olmayan ve proliferatif DR'li gözlerde koroid kan akımında ve koroid hacminde azalma olduğu gösterilmiştir (170). Koroid kalınlığındaki azalma, koroid kılcal damarlarının kaybı, fovea bölgesindeki koroid akışının azalması, vasküler direncin artması ile açıklanabilir. Bu olaylar, retinal hipoksiyi ve artmış VEGF düzeylerini, kan-retinal bariyerin bozulması sonucu maküler ödemin gelişmesine neden olabilir (171). İndosiyanin yeşili anjiyografi ile yapılan çalışmalar koroidal vasküler dolunda DR'nin şiddetinin artmasıyla daha fazla gecikme olduğunu göstererek bunu desteklemektedir (172). Bu nedenle, bu çalışmalar erken diyabetik retinopatide koroid kalınlığındaki azalmanın, tespit edilemeyecek kadar küçük olan koryopakillaris değişiklikleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Geçtiğimiz yıl yapılan bir çalışmada diyabetik hastalarda ortalama santral, nazal ve temporal koroid kalınlıkları, diyabetik olmayan sağlıklı kişilerden anlamlı derecede daha az saptanmıştır (173). Lee ve ark. SD-OKT kullanarak diyabetik hastalarda koroid kalınlığını değerlendirmişler ve subfoveal koroid kalınlığının NPDR veya PDR'li gözlerde diyabetik olmayan sağlıklı gözlerden daha az olduğunu göstermişlerdir (174). Querques ve ark. diyabetik gözlerde (DR'li ve DR olmayan) koroidde genel bir incelleme olduğunu bulmuşlardır (175). Benzer şekilde birçok diyabetik retinopati çalışmasında koroid kalınlıklarında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (176-178,14). Bizim çalışmamızda da ödemi olmayan nonproliferatif DR hastaları ile diyabetik olmayan sağlıklı bireyler karşılaştırıldı ve DR grubunda koroid kalınlığı anlamlı olarak daha ince saptandı.

Sudhalkar ve ark. farklı DR tiplerinde koroid kalınlığı değişikliklerini araştırmışlardır. DR olan veya olmayan diyabetik hastaların, diyabetik olmayan kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha ince bir koroidi olduğunu göstermişler, ayrıca,

PDR'li hastaların NPDR'li hastalara göre daha ince bir subfoveal koroidi olduğunu bulmuşlardır (179). Başka bir çalışmada ise DR'nin şiddetindeki artışla koroid kalınlığındaki azalma ilişkili bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde orta ve üzeri DR olan grupta hem hafif DR'ye, hem de kontrol grubuna göre; hafif DR olan grupta ise kontrol grubuna göre koroid kalınlığında anlamlı incelme tespit edilmiştir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise DR'si olmayan erişkin tip 1 DM olgularında subfoveal kadrana, tüm nazal kadrana ve 1500 µm temporal kadranda diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı incelme bildirilmiştir (180). Bizim çalışmamızda da diyabetik retinopati grubunda anlamlı incelme saptandı fakat bu çalışmadan farklı olarak subfoveal kadrana sadece 500 µm nazal ve temporal kadrana eklendi ve çalışmaya erişkin tip 1 ve tip 2 DM hastaları karışık olarak alındı.

Bazı araştırmacılar ise diyabetik retinopatili kişilerde koroid kalınlığının arttığını savunmaktadır. Kalınlık artışının, koroid vasküler tabakanın kalınlığını veya vasküler geçirgenliği artıran ve koroid vazodilatasyonuna aracılık eden VEGF veya diğer sitokinlerin üretiminin artmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir (181). Oliveira Ferreira ve ark. subfoveal ve temporal koroid, mikroalbuminüri diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha kalın olarak tespit etmişlerdir (182). Tavares Ferreira ve ark. koroidal kalınlığın diyabetik hastalarda değerlendirilen tüm konumlarda arttığını ve 1500 µm suprafoveal konumda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (171).

Koroid kalınlığının farklı saptanmasında refraksiyon derecesi aksiyel uzunluk gibi bireysel farklılıklar, farklı veri toplama yöntemleri, ölçümlerin bazı çalışmalarda manuel yapılması gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Ayrıca koroidal kalınlığın günün saati gibi diğer değişkenlerden etkilenebileceğini unutmamak gerekir (183,184). Eski nesil OKT cihazları göz izlemesinden yoksundur ve bu durum sinyal-gürültü oranını iyileştirmeyi zorlaştırır ve bu nedenle koroid-skleral sınırın görüntülenmesi de zorlaşır (185). Bu durumda çalışmalarda farklı sonuçlar çıkması farklı cihazlar kullanımıyla da ilişkili olabilir. Bu zorluklar büyük ölçüde yeni sürüm olan Cirrus HD-OCT 5000 ile aşılmıştır (186). Bizim çalışmamızda da kullandığımız cihaz Cirrus HD-OCT 5000 modelidir.

Parasentral akut orta makülopati (PAMM), parafoveal derin retinal kapiller pleksus iskemisi ile karakterize bir hastalıktır. PAMM'li hastaların sıklıkla diyabet, hipertansiyon ve orak hücreli anemi gibi makulada lokal retinal kılcal ağın tıkanmasına ve iskemisine yol açacak sistemik vasküler hastalıklara sahip olduğu bilinirken, idiyopatik olarak gözlenen hastalar da literatürde bulunmaktadır (113,114). OKT'de INL seviyesinde hiperreflektif bant benzeri lezyonları içerir. Bu akut lezyonlarda düzelme olsa da, INL'nin atrofiye uğradığını düşündüren kalıcı bir parasantral görme alanı kusuruna neden olur (187). Parasentral akut orta makülopati için net bir tedavi yoktur fakat PAMM varlığı sistemik hastalığın bir göstergesi olabilir ve nedene yönelik tarama ve tedavi açısından bizi yönlendiren bir belirteçtir.

Literatüre bakıldığında PAMM ile diyabetik retinopatinin beraber görülebileceği söylenmiştir fakat bu konuda birkaç adet olgu raporu bulunmaktadır (188-190). Diyabetik retinopatili hastaları inceleyen örneklem büyüklüğü fazla olan tek bir çalışma bulunmuştur. Bu çalışma proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda vitrektomi sonrası PAMM insidansını araştırmış ve % 3.6 hastada PAMM tespit etmiştir (191). Biz ise çalışmamızda 148 diyabetik retinopati hastasının 8'inde (% 5.4) PAMM tespit ettik. Çalışmamızdaki değer DR'li hastalarda bildirilen en yüksek PAMM yüzdesidir. Bu bilgiler ışığında PAMM'ın diyabette yeni bir OKT belirteci olabileceğini ve OKT'leri incelerken gözden kaçırmamamız gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

Diyabetik retinopati patofizyolojisinde mikrovasküler değişikliklerden önce retinal nöronal disfonksiyon ortaya çıktığı görüşü son yıllarda bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (192,193). Retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve ganglion hücre kompleksi (GCC) kalınlık değişikliklerinin DR'nin hem preklinik evrelerinde hem de fundus bulguları minimal olan erken evrelerinde gözlenmesi de bu görüşü desteklemektedir. Diyabette retinal nöronal hasarlanmada ilk etkilenen hücreler olan santral ganglion hücrelerindeki aksonal kayıp, öncelikli olarak makula perisantralinde ganglion hücre kompleksi, sonrasında ise makula periferinde retinal sinir lifi incelmeye yol açmaktadır (194-196).

Lim ve ark. diyabetin GC-IPL'nin ilerleyen maküler kaybı üzerindeki etkisini değerlendiren 3 yıllık çalışmada, DR olmayan diyabetik hastalarda ve NPDR'si olan hastalarda GC-IPL kaybının kontrol hastalarına göre sırasıyla 2.26 ve 3.56 kat daha hızlı

olduğu saptanmıştır (197). Yine Lim ve ark. tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada ise, ilerlemesine bakılmaksızın hafif DR'li gözlerde RNFL'de 3 yıl boyunca normal gözlerden önemli ölçüde daha fazla azalma olduğunu bildirmişlerdir (198).

Sohn ve ark. yaptığı 4 yıllık bir çalışmada diyabetik retinopatisi olmayan veya minimal diyabetik retinopatisi olan kişilerde nöroretinal kalınlık kaybının (sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka) yılda yaklaşık 0.54 μ m olması dikkat çekicidir. Bu, 10 yıl boyunca 5,4 μ m'lik bir kayıp anlamına gelir ve şiddetli glokomda bulunan kayba eşdeğerdir (146). Gündoğan ve ark. 190 tip1 DM'li ve Carpineto ve ark. 200 tip2 DM'li katılımcıda bireysel retina tabakalarının kalınlık değişikliklerini analiz etmişlerdir. Her iki yazar da katılımcılarda RNFL ve GCC'de anlamlı azalmalar olduğunu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında retinal vasküler değişikliklerin hiç olmadığı veya minimum düzeyde olduğunu bildirmiştir (199,200). Ng ve arkadaşlarının Tip 2 DM'li hastalarda RNFL ve GC-IPL değerlerini incelediği çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında, GC-IPL ve RNFL tüm diyabetik vakalarda daha ince saptanmıştır. Orta veya şiddetli DR olan deneklerde DR olmayan DM'li hastalardan daha ince GC - IPL bulunmuştur (201).

Sugimoto ve ark. , diyabetik retinopatisi olmayan tip 2 DM hastaları ile sağlıklı kişilerin RNFL kalınlıklarını karşılaştırmış; DM'li grupta her kadranda incelme bulunmuştur fakat anlamlı fark sadece superior kadranda bulunmuştur (202). Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DR'nin şiddeti ilerledikçe ortalama, üst, temporal, alt ve nazal makula sinir lifi kalınlığı incelme eğilimi göstermiştir (203).

Demir ve arkadaşları ise, 2014 yılında tip 2 diyabetli hastalarda retinopatinin çeşitli evrelerinde GCC ve RNFL kalınlıklarında incelme gözlemlemiş ancak gruplar içinde ve sağlıklı bireylere göre anlamlı fark saptamamışlardır (204). Benzer şekilde başka bir çalışmada; makulada yapılan GCC kalınlığında retinopatinin ilerleyen evrelerinde kontrollere göre anlamlı incelme görülmesine rağmen; RNFL kalınlıklarında gruplar arası fark bulunmamıştır (194).

Tüm bu çalışmalara bakacak olursak; kronik hiperglisemi varlığının, vasküler bozukluklar henüz mevcut olmasa bile nöroretinal tabakalar üzerinde erken nörodejeneratif bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik retinopati oluştuktan sonra ise

hücre kaybının ilerleyici olarak devam edeceği şeklinde yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda ise DR'si olan hastalarla diyabetik açıdan sağlıklı kontroller karşılaştırıldı. RNFL kalınlıkları dört kadranda da ölçüldü ve nazal kadranda hariç diğer üç kadranda anlamlı olarak incelenme saptandı. Aynı şekilde GCC kalınlıkları da altı kadranda birden ölçüldü ve tüm kadrarlarda kontrol grubuna göre anlamlı incelenme saptandı. Ek olarak DR grubu kendi içinde hafif DR, orta ve üzeri DR ve kontrol grubu olarak sınıflandırılıp karşılaştırıldığında; hafif ile orta ve üzeri DR grubu arasında hem RNFL hem de GCC kalınlıklarında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Görme keskinliği standart görsel fonksiyon testidir, ancak birçok çalışma perimetri testlerinin de retinal nörodisfonksiyona duyarlı olduğunu göstermiştir. Standart otomatik perimetri (SAP) görsel yolların seçici olmayan bir testidir, frekans çiftleştirme teknolojisi perimetrisi (FDT) ve kısa dalga boyu otomatik perimetri (SWAP) baskın olarak magnoselüler, konioselüler ve parvoselüler yolların uyarılmasıyla iç retina fonksiyonuna seçici testlerdir.

Hellgren ve ark. DR'li olguları 4 yıl boyunca SAP ile takip etmiş ve funduslarında mikrovasküler değişiklikler olmamasına rağmen hastaların görme alanlarındaki kötüleşmeyi göstermişler ve bunu nöroretinal fonksiyon kaybına bağlı olarak DR'nin ilerlemesine bağlamışlardır (19). Humphrey Field Analyzer'ın otomatize perimetrisinde analitik STATPAC programı kullanılarak yapılan çalışmada, kontrol hastaları ile retinopatisi olmayan diyabetik hastalar karşılaştırılmış ve diyabetik hastalarda retinal hassasiyet azalması anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada DR hastaları kendi içinde evrelendirildiğinde görme alanı kaybının şiddeti DR'nin ileri evrelerinde anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (205). Bizim çalışmamızda ise bireyler DR ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldığında DR grubunda SAP parametrelerinde anlamlı olarak retinal duyarlılık azalması bulundu fakat DR grubu kendi içinde hafif DR ile orta ve üzeri DR olarak sınıflandırıldığında iki grup arasında SAP parametreleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Afrashi ve arkadaşları retinopatisi olmayan tip 1 diyabet hastalarıyla normal olguları karşılaştırdıklarında SAP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermişlerdir. SWAP'da ortalama sapma (MD) değerleri diyabetik grupta kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunduğu için kısa dalga boyuna duyarlı

konilerin hiperglisemiden gelen hasara karşı daha savunmasız olduğu ve bu etkinin retinopatisiz diyabetik hastalarda sarı üzerine mavi perimetri ile erken tespit edilebileceği sonucuna varılmıştır (206). Abrishami ve ark. yaptığı çalışmada tip 1 diyabetik hastalarda SWAP MD değerleri diyabetik grupta -6,51 dB ve kontrol grubunda -3,0 dB olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (21). Han ve ark. SWAP'ta retinopatisi olan DM hastalarında, retinopatisi olmayan DM hastalarından daha fazla fonksiyonel kayıp tespit etmişlerdir (207). Bizim çalışmamızda ise DR grubu ile diyabeti olmayan kontrol grubu SWAP'ın MD, PSD ve FT parametreleri açısından karşılaştırıldığında, DR grubunda bütün parametrelerde anlamlı hassasiyet azalması tespit edildi.

Tip 1 diyabetli hastalarda erken nöroretinal değişiklikleri ölçmeyi amaçlayan bir çalışmada DR olan hastalarda FDT'nin ortalama sapması, hem DR'si olmayan DM grubu hem de kontrol ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmış olarak saptanmıştır. Diyabetik retinopati olmayan diyabet grubu ile kontrol grubu kendi içinde karşılaştırıldığında ise diyabet hastalarında FDT'nin ortalama sapması göreceli olarak daha düşük bulunmuştur (20). Görme keskinlikleri normal olan bir grup diyabet ve kontrol hastasında yapılan çalışmada FDT perimetrisi ile ölçülen iç retina fonksiyonu, NPDR hastalarının % 83'ünde klinik olarak anlamlı bozulma sergilemiştir. Foveal eşik (FT) NPDR grubunda normal gruba göre 7,1 dB'lik bir azalma, retinopati saptanmayan diyabet hastalarında ise 2.9 dB'lik bir azalma saptanmıştır. Bu çalışmaya göre NPDR'nin görme keskinliği kaybı meydana gelmeden önce iç retina fonksiyonu üzerinde olumsuz etkilere sahip olması dikkat çekicidir (147). Parravano ve ark. ise, DR'siz DM'li hastalarda FDT'yi incelemiştir ve bu çalışmada bildirilen 2,9 dB azalmaya çok benzer bir ortalama 2.5 dB azalma saptamışlardır (208). Bizim çalışmamızda DR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında FDT'nin MD ve FT değerlerinde anlamlı sonuç çıkmasa da patern standart sapma (PSD) değerinde anlamlı hassasiyet azalması saptandı.

Literatüre bakıldığında bizim çalışmamız haricinde DR'li hastalarda SAP, SWAP ve FDT'yi DR'nin evreleri arasında karşılaştıran tek bir çalışma bulunmaktadır. Joltikov ve ark. 2017 yılında yaptığı bu çalışmada hafif ile orta DR karşılaştırıldığında SWAP testinin her parametresinde ve SAP testinin PSD hariç diğer parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. DR'si olmayan grupla hafif DR grubu karşılaştırıldığında ise SAP ve

FDT'nin PSD parametresinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu çalışmaya göre SAP, SWAP ve FDT'ye göre daha hassas görünmektedir, ancak SWAP nöroretinal bozukluğun geç aşamaları için FDT ise erken aşamaları için daha spesifik olabilir (144). Bizim çalışmamızda; hafif ve orta DR karşılaştırıldığında bu çalışmayla uyumlu olarak SWAP'ın FT ve PSD parametrelerinde anlamlı farklılık tespit edildi. Fakat retinopatisiz grupla hafif DR grubu karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda farklı olarak SAP ve SWAP'ın tüm parametrelerinde, FDT'nin ise sadece PSD parametresinde anlamlı farklılık tespit edildi. Yani bizim çalışmamızda da DR'nin ileri evrelerinde SWAP daha anlamlı sonuç vermiştir fakat daha erken evrelerde bütün perimetri çeşitlerinde anlamlı sonuç saptandı. Çalışmamızın avantajı bu çalışmaya göre gruplardaki olgu sayımızın daha fazla olmasıdır.

Çalışmamızda bu üç test ve aynı parametreler evrelere bölünmeden DR ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldığında FDT'nin FT ve MD parametresi hariç diğer bütün parametrelerde anlamlı olarak DR grubunda hassasiyet azalması saptandı. Bu açıdan çalışmamız literatürdeki erken evre diyabetik retinopatiye ait nörodisfonksiyonu savunan diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Patern standart sapma katarakt, ortam opasiteleri gibi yaygın depresyon yapan nedenler ortadan kaldırıldıktan sonraki görme alanı defektini gösterir. Çalışmamızda FDT'nin PSD parametresinin anlamlı çıkması görme alanı defektinin yaygın depresyon yapan nedenlere bağlı değil retinal nörofonksiyon kaybına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca anlamlı bulunmamasına rağmen FDT'nin FT ve MD parametreleri DR grubunda kontrol grubuna göre azalmış olarak tespit edildi..

Jolitkov ve ark. 2018 yılında yaptığı başka bir çalışma ise diyabetik retinopatili hastalarda standart otomatize perimetri (SAP), kısa dalga boylu otomatize perimetri (SWAP) ve frekans çifleştirme teknolojisi perimetrisinin (FDT) DRIL ile ilişkisini ilk kez incelemiştir. İç retinal tabaka disorganizasyonu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında SWAP ve FDT'de DRIL'li hastalarda hassasiyet azalmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. SAP'da ise MD ve FT parametreleri anlamlı bulunmazken, PSD'de DRIL'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı işlev bozukluğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre SAP retina fonksiyonunun non-selektif testlerinden olduğundan DRIL ile ilişkili disfonksiyonun da spesifik olmadığı sonucu düşünülebilir (111). Bizim çalışmamız ise genel literatüre bakıldığında ikinci, Türkiye'de yapılan ilk SAP; SWAP ve FDT testlerinin DRIL ile ilişkisini araştıran çalışmadır. Bu üç görme alanı

testi DRIL olan ve olmayan DR'li bireyler arasında FT, MD, PSD parametreleri açısından karşılaştırıldığında çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkmasa da özellikle SWAP parametrelerinde DRIL'li hastalarda hassasiyet azalması tespit edildi. Kısa dalga boylu otomatize perimetri, iç retina fonksiyonuna nispeten daha seçici bir testtir (209). Bizim çalışmamız da DRIL olan hastalarda, olmayanlara göre SWAP parametrelerinde düşük hassasiyet göstermesiyle bu görüşü desteklemektedir.

Sonuç olarak, DM retinayı vasküler olduğu kadar nöronal fonksiyon bozukluğu üzerinden de etkileyen, kontrol edilmezse ciddi görme kayıplarına sebep olan küresel bir sağlık sorunudur. İlerleyen OKT teknolojisi sayesinde artık, hastaların retina kesitleri yüksek çözünürlükle in-vivo değerlendirilebilmektedir. Dolayısıyla diyabetin retina üzerine olan etkileri erken dönemde farkedilebilmektedir. Ayrıca son yıllarda yeni tespit edilen OKT biyobelirteçleri ile hastalığın belirlenmesi kadar prognozu hakkında da bilgi sahibi olunmaktadır. Çalışmamızda maküler ödemi olmayan DR hastalarında DRIL gibi diyabetle alakalı birçok OKT biyobelirteçleri, tüm kadrarlarda papiller RNFL ve maküler GCC kalınlık ölçümleri ve üç farklı görme alanı testi (SAP, SWAP, FDT) yapılmıştır. Bu ölçümler hem DR grubu ve kontrol grubu olarak, hem de DR grubu kendi içinde evrelendirilerek karşılaştırılmıştır. Ayrıca diyabetle alakalı diğer OKT parametreleri ve görme alanları DRIL olan ve olmayan hastalar arasında da karşılaştırılmıştır. Çalışmamız bu kadar farklı parametreyi aynı anda ölçen ve DRIL ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Diyabetik retinopati hastalarında ödem oluşmadan erken evrede hastalığa ait ipuçlarını yakalayıp tanı koymaya yardımcı olmak ve hastalığın prognozunu tayin etmek açısından klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

DM retinayı vasküler olduğu kadar nöronal fonksiyon bozukluğu üzerinden de etkileyen, kontrol edilmezse ciddi görme kayıplarına sebep olan küresel bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda maküler ödemi olmayan DR'li hastalar ve sağlıklı kontrollerde DRIL ve diyabetle alakalı diğer OKT parametrelerinin araştırılması ve bunun görme fonksiyonları üzerine etkilerinin belirlenmesi ve DR'deki nöronal disfonksiyonun görme alanı testleri ile saptanması ve bunun DRIL ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

- Hafif DR, orta ve üzeri DR ve kontrol hastaları kendi aralarında karşılaştırıldığında DR şiddeti ile ileri yaş arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Hafif DR ile orta ve üzeri DR hastaları DM süresi açısından karşılaştırıldığında orta ve üzeri DR hastalarında anlamlı olarak daha fazla DM süresi saptandı.
- Hafif DR, orta ve üzeri DR ve kontrol hastaları GK açısından karşılaştırıldığında DR varlığı ve şiddeti ile GK arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi.
- DR ve kontrol grubu arasında DRIL ve HRN bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.
- DR hastaları hafif DR ve orta ve üzeri DR olarak sınıflandırıldığında; DRIL ve EZ hasarı bulunan hasta oranı, orta ve üzeri DR hastalarında hafif DR hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
- DR grubunda koroid kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış bulundu.
- Koroid kalınlıkları hafif DR, orta ve üzeri DR ve kontrol hastaları arasında karşılaştırıldığında DR şiddeti arttıkça koroid kalınlığında anlamlı azalma saptandı.
- Hafif DR, orta ve üzeri DR ve kontrol hastaları DRIL boyutu ve HRN sayısı açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı.

- DR hastaları DRIL mevcut olanlar ve olmayanlar olarak kendi içinde sınıflandırıldığında; DRIL mevcut olan hastalarda HRN sayı ortalaması anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
- DRIL mevcut olan ve olmayan hastalar ELM hasarı, EZ hasarı, PAMM açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Biz bu durumu ELM hasarı, EZ hasarı ve PAMM mevcut olan hasta sayısının düşük olmasına bağlamaktayız.
- 148 diyabetik retinopati hastasının 8'inde (% 5.4) PAMM saptayarak literatüre göre diyabetik retinopatili hastalarda en yüksek PAMM oranı tespit edildi.
- DR ve kontrol hastaları RNFL kalınlıkları açısından karşılatırıldığında; nazal kadran hariç bütün kadrarlarda DR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak kalınlık azalması saptandı.
- DR ve kontrol hastaları GCC kalınlıkları açısından karşılatırıldığında; DR grubunda kontrol grubuna göre tüm kadrarlarda anlamlı olarak kalınlık azalması tespit edildi.
- DR hastaları hafif DR, orta ve üzeri DR ve kontrol grubu olarak sınıflandırılıp RNFL kalınlıkları açısından karşılaştırıldığında inferior ve superior kadrarlarda istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilirken, nazal ve temporal kadrarlarda anlamlı fark tespit edilmedi.
- DR hastaları hafif DR, orta ve üzeri DR ve kontrol grubu olarak sınıflandırılıp GCC kalınlıkları açısından karşılaştırıldığında superotemporal kadran hariç bütün kadrarlarda istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı.
- DR grubuyla kontrol grubu SAP, SWAP ve FDT'nin MD, PSD ve FT parametreleri açısından karşılaştırıldığında; FDT'nin FT ve MD parametresi hariç geriye kalan tüm parametrelerde DR grubunda anlamlı hassasiyet azalması belirlendi. FDT'nin FT ve MD parametrelerinde ise anlamlı çıkmasa da DR grubunda hassasiyet azalması tespit edildi.
- SAP, SWAP ve FDT'nin MD, PSD ve FT parametreleri hafif DR, orta ve üzeri DR ve kontrol hastaları arasında karşılaştırıldığında FDT'nin FT ve MD

parametresi hariç geriye kalan tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

- Bu üç görme alanı testi DRIL mevcut olan ve olmayan DR'li bireyler arasında FT, MD, PSD parametreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. Buna rağmen özellikle SWAP parametrelerinde DRIL'li hastalarda DRIL olmayanlara kıyasla hassasiyet azalması saptandı.

Literatürde daha önce ödemsiz DR hastalarında DRIL araştıran ve SAP, SWAP ve FDT ile korelasyonunu inceleyen tek bir çalışma bulunmaktadır (111). Aynı şekilde DR hastalarında SAP, SWAP ve FDT testlerini yapıp DR evreleri arasında karşılaştıran da tek çalışma bulunmaktadır (144). Bizim çalışmamızda bu iki çalışmada bakılan parametreler birleştirilmiş, ek olarak ELM hasarı, EZ hasarı, PAMM gibi çeşitli OKT parametreleri eklendi ve DRIL ile ilişkisi incelendi, ayrıca RNFL ve GCC kalınlıklarına da bakıldı. Bütün bunları birleştirdiğimizde çalışmamız bu kadar farklı parametreyi aynı anda inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda diyabete ait OKT biyobelirteçlerinin varlığı, RNFL, GCC, koroid kalınlıklarındaki incelmeler, SAP, SWAP ve FDT testlerindeki hassasiyet azalması DR hastalarında ödem oluşmadan morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin başladığını kanıtlamaktadır. Diyabetik retinopati hastalarında ödem oluşmadan hastalığa ait ipuçlarını yakalamanın tanı koymada ve hastalığın prognozunu tayin etmede klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

ÖZET

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNAL İÇ TABAKA DİSORGANİZASYONU İLE RETİNAL FONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Makula ödemi olmayan diyabetik retinopatili hastalarda diyabetle alakalı OKT biyobelirteçlerinin araştırılması, koroid, RNFL ve GCC kalınlıklarının ölçülmesi, SAP, SWAP ve FDT testleri ile retinal nöral fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve bunların retinopatili hastaları evrelendirerek kendi içlerinde ve diyabetik olmayan kontrol hastaları ile karşılaştırılması, ayrıca DRIL'in görsel fonksiyon üzerindeki etkisinin OKT belirteçleri ve görme alanı testlerini DRIL olan ve olmayan hastalar arasında karşılatırarak araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada; polikliniğimize başvuran DM hastalarından makula ödemi olmayıp diyabetik retinopatisi olan 100 hastanın 148 gözü, diyabeti olmayan 20 hastanın 40 gözü dâhil edildi. Tam oftalmolojik muayeneleri, ETDRS protokolüne uygun çekilmiş renkli fundus fotoğrafları ve OKT çekimleri tek bir hekim tarafından kaydedildi. SAP, SWAP ve FDT testleri alanında deneyimli tek bir teknisyen tarafından yapıldı. Çekilen fundus fotoğrafları, OKT bulguları ve görme alanı testleri iki hekim tarafından hasta toplama süreci bitiminde hastalara kör bir şekilde değerlendirildi.

Bulgular: Diyabetik retinopati ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; DR grubunda DRIL ve HRN yüzdesi anlamlı derecede yüksek (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$), koroid kalınlığı anlamlı derecede azalmış ($P=0,000$), RNFL kalınlıkları nazal kadranda hariç diğerlerinde anlamlı derecede azalmış ($p=0,013$, $p=0,000$, $p=0,021$), GCC kalınlıkları her kadranda anlamlı derecede azalmış saptandı ($p=0,006$, $p=0,023$, $p=0,002$, $p=0,003$, $p=0,003$, $p=0,038$). SAP, SWAP ve FDT testlerinin FT, MD, PSD değerleri DR ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, FDT'nin FT ve MD değerleri hariç geriye kalanlarda DR grubunda anlamlı derecede hassasiyet azalması saptandı ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,011$). Hafif DR, orta ve üzeri DR ve kontrol hastaları karşılaştırıldığında; DR şiddeti arttıkça yaş anlamlı derecede yüksek ($p=0,000$), GK ve koroid kalınlığı anlamlı derecede azalmış bulundu ($p=0,000$, $p=0,000$). DM süresi orta ve

üstü DR hastalarında anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,045$). Aynı gruplar arasında RNFL'nin inferior ve süperior kadrantlarında ($p=0,046$, $p=0,000$), GCC'nin superotemporal hariç tüm kadrantlarında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,007$, $p=0,033$, $p=0,003$ $p=0,007$, $p=0,011$). DRIL ve EZ hasarlı hasta oranı orta ve üstü DR grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,042$, $p=0,015$), DRIL boyutu ve HRN sayısı açısından iki grup arasında anlamlı sonuç bulunmadı. SAP ve SWAP'ın MD, PSD, FT değerlerinde, FDT'nin PSD değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,009$). DRIL olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; DRIL hastalarında HRN sayısı anlamlı yüksek saptandı ($p=0,043$), ELM hasarı, EZ hasarı ve PAMM açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi, görme alanı testlerinde de anlamlı sonuç bulunmadı fakat SWAP parametrelerinde DRIL'li hastalarda daha düşük hassasiyet saptandı. 148 DR hastasının 8'inde (% 5.4) PAMM saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda diyabete ait OKT biyobelirteçlerinin varlığı, RNFL, GCC, koroid kalınlıklarındaki incelmeler, SAP, SWAP ve FDT testlerindeki hassasiyet azalması DR'li hastalarda makula ödemi oluşmadan morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin başladığını kanıtlamaktadır. Makulada ödem oluşmadan hastalığa ait ipuçlarını yakalayabilmek hem tanıyı koymada hem de prognozu tayin etmede yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, OKT, DRIL, SAP, SWAP, FDT

İletişim Adresi: ezgiyldrm35@gmail.com

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DISORGANIZATION OF RETINAL INNER LAYERS AND RETINAL FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

Purpose: In diabetic retinopathy patients without macular edema, it was aimed to investigate diabetes-related OCT biomarkers, to measure choroid, RNFL and GCC thicknesses, and to evaluate retinal neural functions with SAP, SWAP and FDT tests, to examine associations between DR severity, and compare with non-diabetic control patients, as well as investigating the effect of DRIL on visual function by comparing the OCT markers and visual field tests between patients with and without DRIL.

Method: In this prospective study; patients who admitted to our clinic, 148 eyes of 100 patients with diabetic retinopathy without edema, and 40 eyes of 20 patients without diabetes were included. Complete ophthalmological examinations, colored fundus photographs taken according to the ETDRS protocol, and OCT scan were recorded by a single physician. SAP, SWAP, and FDT tests were performed by a single experienced technician. The fundus photographs, OCT findings, and visual field tests were evaluated blinded by the two physicians at the end of the study.

Results: When DR and control groups were compared; DRIL and HRN percentages were significantly higher in the DR group ($p = 0,000$, $p = 0,000$, respectively), choroidal thickness was significantly reduced ($P = 0,000$), RNFL thickness, was significantly reduced in all quadrants except for the nasal quadrant ($p = 0.013$, $p = 0,000$, $p = 0.021$), GCC thicknesses were significantly reduced in each quadrant ($p = 0.006$, $p = 0.023$, $p = 0.002$, $p = 0.003$, $p = 0.003$, $p = 0.038$). When the FT, MD, PSD values of the SAP, SWAP and FDT tests were compared between the DR and the control group, there was a significant decrease sensitivity in the DR group except for the FT and MD values of the FDT ($p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0.001$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0.011$). Although FDT was not significant in FT and MD parameters, low sensitivity was detected. When mild DR, moderate DR and control patients were compared; as the severity of DR increased, age increased significantly ($p = 0,000$), whereas VA and choroidal thickness decreased significantly ($p = 0,000$, $p = 0,000$). DM duration was significantly higher in

patients with moderate DR ($p = 0.045$). Between the same groups, significant differences were detected in the inferior and superior quadrants of RNFL ($p = 0.046$, $p = 0.000$), in all quadrants of the GCC except superotemporal ($p = 0.007$, $p = 0.033$, $p = 0.003$, $p = 0.007$, $p = 0.011$). DRIL and EZ damaged patients were significantly higher in the moderate DR group ($p = 0.042$, $p = 0.015$), no significant results were found between the two groups in terms of DRIL extent and the number of HRN. There was a significant difference between MD, PSD, FT values of SAP and SWAP, and PSD of FDT between mild and moderate groups ($p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.002$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.009$). When patients with and without DRIL were compared; the number of HRN was significantly higher in DRIL patients ($p = 0.043$), no significant difference was found in ELM damage, EZ damage, and PAMM, no significant results were found in visual field tests, but lower sensitivity was detected in patients with DRIL in SWAP parameters. PAMM was detected in 8 (5.4%) of 148 DR patients.

Conclusion: In our study, the presence of diabetes-related OCT biomarkers, thinning in RNFL, GCC, choroid thicknesses, decreased sensitivity in SAP, SWAP and FDT tests prove that morphological and functional changes begin in DR patients without edema. Determining the findings of DR before macular edema can help both diagnose and prognosis.

Key Words: Diabetic retinopathy, OCT, DRIL, SAP, SWAP, FDT

Contact info: ezgiyldrm35@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Ruia S, Saxena S, Gemmy Cheung CM, Gilhotra JS, Lai TY. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Features and Classification Systems for Diabetic Macular Edema: A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016 Sep-Oct;5(5):360-7.
2. Ahmet Taş, M.Zeki Bayraktar, Üzeyir Erdem. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 164-174.
3. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiology* 2007; 14:179-83.
4. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision*. 2015;2:17.
5. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010; 304:649-56.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:520-6.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:527-32.
8. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007; 24:137-44.
9. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008;371:736-43.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102:647-61.

11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44:968-83.
12. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Apr;3(4):263-74.
13. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis *Ophthalmology.* 2015 Sep;122(9):1820-7.
14. Phadikar P, Saxena S, Ruia S, Lai T, Meyer C, Elliott D. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *Int J Retina Vitreous.* 2017; 3: 1.
15. Uji A, Murakami T, Nishijima K. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:710–717.
16. Yu S, Wang F, Pang CE, Yannuzzi LA, Freund KB. Multimodal imaging findings in retinal deep capillary ischemia. *Retina.* 2014 Apr;34(4):636-46.
17. Schocket L. S., Brucker A. J., Niknam R. M., Grunwald J. E., DuPont J., Brucker A. J. Foveolar Choroidal Hemodynamics in Proliferative Diabetic Retinopathy. *International Ophthalmology.* 2004;25(2):89–94.
18. Misra GP, Imai H, Singh RJ, et al. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. In: *Retinal Pharmacotherapy* (Nguyen Q, Rodrigues E, Farah M, Mieler W, eds.) Saunders 2010;133-6.
19. Hellgren K-J, Agardh E, Bengtsson B. Progression of early retinal dysfunction in diabetes over time: results of a long-term prospective clinical study. *Diabetes.* 2014; 63: 3104–3111.
20. Stem MS, Dunbar GE, Jackson GR, Farsiu S, Pop-Busui R, Gardner TW. Glucose variability and inner retinal sensory neuropathy in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eye (Lond).* 2016 Jun;30(6):825-32.

21. Abrishami M, Daneshvar R, Yaghubi Z. Short-wavelength automated perimetry in type I diabetic patients without retinal involvement: a test modification to decrease test duration. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Mar-Apr;22(2):203-9.
22. İnan S. Retina Anatomisi Kocatepe Medical Journal 2014;15(3): 355-9.
23. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med*. 2010 Dec;10(9):802-23.
24. Boulton M, Dayhaw- Parker P. The role of the retinal epithelium: topographical variation and aging changes. *Eye* 2001;15:384-9.
25. Aydın P, Akova YA. Retinanın Embriyogenezi ve Fizyolojisi. *Temel Göz Hastalıkları* 3. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2015:634-638.
26. Zinn KM, Benjamin-Henkind J: Retinal pigment epithelium. In Jakobiec FA, editor: *Ocular anatomy, embryology, and teratology*, Philadelphia, 1982, Harper & Row: 533.
27. La Cour M, Ehinger B: *The Retina. The biology of the eye*, Fischbarg J, ed. Amsterdam, the Netherlands, 2006; Elsevier:195–252.
28. Strettoi E, Dacheux RF, Raviola E. Synaptic Connections of Rod Bipolar Cells in the Plexiform Layer of The Rabbit Retina. *J Comp Neurol*. 1990 May 15;295(3):449-66.
29. Snell RS, Lemp MA. *Clinical anatomy of the eye. The Eye ball* 2nd ed. 1998;132-213.
30. Albert DM, Jakobiec FA. *Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology*, WB Saunders Company. *Retina and vitreus* 1994:2.
31. Tasman W, Jaeger E.A, Rullo C, Montzka D, Zacierka MD. *Duane's Clinical Ophthalmology*, JB Lippincott Company 1994;2:6.
32. Özdemir H, Serra A, Karaçorlu M, Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2015;7-11.
33. Rapp LM, Maple SS, Choi JH. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. *Invest OphthalmolVis Sci*. 2000 Apr;41(5):1200-9.
34. Arunkumar R, Calvo CM, Conrady CD, Bernstein PS. What do we know about the macular pigment in AMD: the past, the present, and the future. *Eye (Lond)*. 2018 May;32(5):992-1004.

35. Bringmann A, Syrbe S, Görner K, Kacza J, Francke M, Wiedemann P, Reichenbach A. The primate fovea: Structure, function and development. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Sep;66:49-84.
36. Ahnelt PK. The photoreceptor mosaic. *Eye (Lond).* 1998;12 (Pt 3b):531-40.
37. Hayreh, S. Physiological anatomy of the retinal vasculature. In Besharse JC, Bok D: The retina and its disorders. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2011 653-60.
38. LA, R., Clinical anatomy and physiology of the visual system, third edition. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA Vol. 2012:202-17..
39. Bilgin A.B. Retinanın Vasküler Anatomisi. *Retina-Vitreus Dergisi.* 2012;20: Özel Sayı:1-5.
40. Wangsa-Wirawan, N.D. and R.A. Linsenmeier, Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol*, 2003. 121.4: p. 547-57.
41. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010 Mar;29(2):144-68.
42. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozzoni, Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2008. 146.4: p. 496-500.
43. Maria B. Grant, Gerard A. Lutty. Retinal and Choroidal Vasculature: Retinal Oxygenation. *Ryan's Retina.* 6th Edition, Elsevier 2017:488-489.
44. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R; American Diabetes Association. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27 Suppl 1:S84-7.
45. Cheung N1, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010 Jul 10;376(9735):124-36.
46. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002 Sep;25(9):1551-1556.
47. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102(4):520-526.

48. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.III.Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol.1984; 102(4):527-532.
49. Behl T, Kaur I, Kotwani A. Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol. 2016 Mar-Apr;61(2):187-96.
50. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. Arch Ophthalmol 1999; 117:1487–95.
51. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. Diabetes. 2015 Feb;64(2):631-42.
52. Demircan S, Pangal E. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödem’de Sistemik ve Genetik Risk Faktörleri. Güncel Retina 2018;2(2):102-107.
53. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112(9):1217-28.
54. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317 (7160): 703-13.
55. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) report 22. Archives of Ophthalmology. 1996; 114(9):1079-1084.
56. Klein, R., B.E.K. Klein, and S.E. Moss, Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes?: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Archives of internal medicine, 1997. 157(6): p. 650-656.
57. Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zhang Z. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. Int Urol Nephrol 2014;46(7):1375-81.

58. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: The Hoorn study. *Archives of Ophthalmology*. 2003; 121(2):245-251.
59. Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, Rasmussen KL, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2010;27(4):431-435.
60. Hara K, Okada T, Tobe K, Yasuda K, Mori Y, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Kimura S, Ito C, Kadowaki T. The Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;271(1):212-216.
61. Chew EY, Benson WE, Remaley NA, Lindley AA, Burton TC, Csaky K, Williams GA, Ferris FL 3rd. Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy: Early treatment diabetic retinopathy study report number 25. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(12):1600-1606.
62. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48.
63. David M. Nathan, The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview *Diabetes Care* 2014 Jan; 37(1): 9-16.
64. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2011;11:244-52.
65. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32-40.
66. Grant M, Russel B, Fitzgerald C, et al. Insulin-like growth factors in vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986;35(4):416-20.
67. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspect of active oxygen/free radicals. *Japan J Physiol* 1996;46(1):15-32.

68. Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Mott R, Wu M, Boulton M, Lyons TJ, Gao G, Ma JX. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol*. 2009 Dec;175(6):2676-85.
69. Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1beta in the development of retinopathy in rats: effect of antioxidants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Nov;45(11):4161-6.
70. A P Adamis. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol*. 2002 Apr; 86(4): 363–365.
71. Kerimoğlu H, Türk HB. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Patagonez. *Güncel Retina* 2018;2(2):94-101
72. Schmetterer L, Wolzt M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. Review. *Diabetologia* 1999;42(4):387-405.
73. Praidou A, Papakonstantinou E, Androudi S, Georgiadis N, Karakiulakis G, Dimitrakos S. Vitreous and serum levels of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor and their correlation in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macula oedema. *Acta Ophthalmol*. 2011 May;89(3):248-54.
74. Seki M, Tanaka T, Nawa H, et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells. *Diabetes* 2004;53:2412-9.
75. Wiley HE, Ferris III FL. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Ryan SJ, ed. “Retina” 5. Baskı. Los Angeles, CA: Elsevier;2013:940-68.
76. Moreno A, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. *Nutr Hosp*. 2013 Mar;28 Suppl 2:53-6.
77. Sun JK, Miller JW, Aiello LP. Proliferative Diabetic Retinopathy. In: Albert DM, Miller JW. *Albert&Jakobiec’s Principles and Practice of Ophthalmology*, 3rd Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008: 1807-27
78. Aydın O’Dwyer P, Aydın Akova Y, Temel Göz Hastalıkları 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2015: 655-676

79. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:122.
80. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. *Ophthalmology*. 1991; 98:786-806.
81. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26.5:470–85.
82. AAO PPP Retina/Vitreous Committee, Hoskins Center for Quality Eye Care Diabetic Retinopathy PPP 2019 <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp> 15.03.2020
83. Gelişken Ö. Diyabetik Retinopatide Tanı, Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2014; 7(2)
84. Horii T, Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Yoshimura N. Optical coherence tomographic characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;150(6):840-808.
85. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al, RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
86. Özdemir H, Ekinçi C. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Optik Koherens Tomografi Bulguları. *Güncel Retina*. 2018;2(2):138–141.
87. Bressler BA. Neovascular (exudative or “wet”) age-related macular degeneration, 5 ed. *Ryan’s Retinal Imaging and Diagnostics: Elsevier Health Sciences*, 2013;1183–1212.
88. Acon D, Wu L. Multimodal Imaging in Diabetic Macular Edema. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*. 2018;7(1):22-27.
89. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International Journal of Retina and Vitreous*. 2015;1:5.
90. Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Quantitative analysis of three distinct retinal capillary plexuses in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5548-55.

91. Chalam KV, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(1):84-92.
92. Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134(4):367-73.
93. Kavadarlı I. Diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödeminde flöresean anjiyografi ve optik koherens tomografi anjiyografi bulguları. *Güncel Retina* 2018;2(2):130-137.
94. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178–1181.
95. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia.* Neoplasia Press; 2000;2(1–2):9–25.
96. Batıoğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *Türkiye Klin Ophthalmol - Spec Top. Türkiye Klinikleri*; 2010;3(1):1–11.
97. Mumcuoglu T, Erdurman C, Hakan Durukan A. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz.* 38, 168-175, 2008.
98. Aydın A, Bilge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glokom Katarakt Oftalmoloji Dergisi* 2007, Cilt 2, Sayı 2. 077-082.
99. Schuman JS. Optical coherence tomography of ocular diseases. *SLACK Inc*; 2013.
100. Chen TC. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: Qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 254-281.
101. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106: 426-458.
102. Leitgeb R, Drexler W, Unterhuber A, et al. Ultrahigh resolution Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express.* 2004;12(10):2156–2165.
103. Ting DS, Cheung GC, Lim LS, Yeo IY. Comparison of swept source optical coherence tomography and spectral domain optical coherence tomography in

- polypoidal choroidal vasculopathy. Clin Experiment Ophthalmol. 2015;43(9):815–819.
104. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2015; 51-77.
 105. Otani, T., S. Kishi, and Y. Maruyama, Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. American journal of ophthalmology, 1999. 127(6): p. 688-693.
 106. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N. Et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2012 Apr;153(4): 710-7.
 107. Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2001 Jan;131(1):50-4.
 108. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2005 May;139(5):807-13.
 109. S P Shah, M Patel, D Thomas, S Aldington, and D A H Laidlaw. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. Br J Ophthalmol. 2006 Jan; 90(1): 33–36.
 110. Özdek Ş. , Yalçın G. New approaches in diabetic maculopathy. Ret-Vit Special Issue 2015;23:32-42.
 111. Joltikov KA, Sesi CA, de Castro VM, Davila JR, Anand R, Khan SM, Farbman N, Jackson GR, Johnson CA, Gardner TW. Disorganization of Retinal Inner Layers (DRIL) and Neuroretinal Dysfunction in Early Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Nov 1;59(13):5481-5486.
 112. Sun, J.K., et al., Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. JAMA ophthalmology, 2014. 132(11): p. 1309-1316.

113. Sarraf D, Rahimy E, Fawzi AA, Sohn E, Barbazetto I, Zacks DN, et al. Paracentral acute middle maculopathy: a new variant facute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1275-1287.
114. Rahimy E, et al. Paracentral Acute Middle Maculopathy What We Knew Then and What We Know Now. *Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2015, Vol 35, 10
115. Munk M, et al. New associations of classic acute macular neuroretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2015; 306845.
116. Arıtürk N. Glokomda görme alanı defektleri. *J Exp Clin Med.* 2012;29(s2):s66–s74.
117. Heijl A , Patella VM. Essential perimetry : the field analyzer primer. Carl Zeiss Meditec; August 2002.
118. Barton JJ, Benator M. Automated Perimetry In: Barton JJ, Benator M (eds): *Field of Vision*. Humana Press Inc New Jersey 2003;45-69
119. Flanagan JG, Wild JM, Trope GE: The visual field indices in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2266-74.
120. Anderson DR: *Automated static perimetry*. St Louis, Mosby-Year Book;1992;4068.
121. J G, Wild JM, Trope GE. *Investigative ophthalmology and visual science*. [Association for Research in Vision and Ophthalmology, etc.]; 1993.
122. Heijl A, Lingren G. Visual field interpretation with empric probability maps. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 204-208.
123. Haley MJ. *The Field Analyzer Primer*. Allergan Humphrey. San Leandro, CA; 1989.
124. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:741–8.
125. Bengtsson B, Heijl A. Evaluation of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:268–72.
126. Aydın P: *Görme Alanı El Kitabı*. Glokom, Bölüm II. Aksu Yayıncılık, 2005 İstanbul, s: 115-142.

127. Johnson CA, Wall M, Fingeret M, Lalle P. A Primer for Frequency Doubling Technology Perimetry. Skaneateles, New York: Welch Allyn, 1998.
128. Johnson CA, Samules SJ. Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1997;38:413-425.
129. Racette L, Medeiros FA, Zangwill LM, Ng D, Weinreb RN, Sample PA. Diagnostic accuracy of the matrix 24-2 and original N-30 frequency-doubling technology tests compared with standard automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:954-960.
130. Cello KE, Nelson-Quigg JM, Johnson CA. Frequency doubling technology perimetry for detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:314–22.
131. Brusini P, Salvat ML, Zeppieri M, Parisi L. Frequency doubling technology perimetry with the humphrey matrix 30-2 test. *J Glaucoma* 2006;15:77-83.
132. Racette L, Medeiros FA, Zangwill LM, Ng D, Weinreb RN, Sample PA. Diagnostic accuracy of the matrix 24-2 and original N-30 frequency-doubling technology tests compared with standard automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:954-960.
133. Wall M, Neahring RK, Woodward KR. Sensitivity and specificity of frequency doubling perimetry in neuro-ophthalmic disorders: a comparison with conventional automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1277-1283.
134. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment for Diabetic Macular Edema. ETDRS Report Number 1. *Arch Ophthalmology*. 1985;103:1796–1806.
135. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027): 1513-1530.
136. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-281.

137. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3): 556-564.
138. Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, Bedell M, Zhang JJ. Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, eds. *Retina*. 5th ed. London, United Kingdom: Elsevier Saunders; 2013. p.925-39.
139. Karadeniz ZS, Yilmaz MT. Duration of diabetes and prevalence of diabetic retinopathy: Istanbul Diabetic Retinopathy Study-IDRS results 1. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2007;1(1):43-48.
140. Raum P, Lamparter J, Ponto KA, et al. Prevalence and cardiovascular associations of diabetic retinopathy and maculopathy: results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One* 2015;10:e0127188.
141. Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani H, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28:291-7.
142. Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:1869-75.
143. Varma R, Macias GL, Torres M, et al. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:1332-40.
144. Joltikov KA, Vinicius M. de Castro, Jose R. Davila et al. Multidimensional Functional and Structural Evaluation Reveals Neuroretinal Impairment in Early Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* September 2017, Vol.58, BIO277-BIO290.
145. Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Muller cell alterations. *J Diabetes Res*. 2013; 2013: 905058.
146. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E2655–E2664.

147. Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, Walter LE, Gardner TW. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96: 699–703.
148. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov; 132(11):1309-16.
149. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, Silva PS, Aiello LB, Aiello LP. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes*. 2015 Jul;64(7):2560-70.
150. Nicholson L, Ramu J, Triantafyllopoulou I, et al. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43:735–741.
151. Onishi AC, Ashraf M, Soetikno BT, Fawzi AA. MULTILEVEL ISCHEMIA IN DISORGANIZATION OF THE RETINAL INNER LAYERS ON PROJECTION-RESOLVED OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2019 Aug;39(8):1588-1594.
152. Das R. , et al., Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA ophthalmology*, 2018. 136(2): p. 202-208.
153. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kuijk FJ, Koozekanani DD. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Vision After Resolution of Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jul;133(7):820-5.
154. Nadri G, Saxena S, Stefanickova J, Ziak P, Benacka J, Gilhotra JS, Kruzliak P. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2019 Aug;33(8):550-553.
155. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011;31:1609–19.

156. Hannouche RZ, Avila MP, Isaac DL, Silva RS, Rassi AR. Correlation between central subfield thickness, visual acuity and structural changes in diabetic macular edema. *Arq Bras Oftalmol.* 2012 May-Jun;75(3):183-7.
157. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and fovealmicrostructural changes in diabetic macular edema. *Retina.* 2010 May;30(5):774-80.
158. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Jan;250(1):61-70.
159. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood–retinal barrier. *Eur J Ophthalmol* 2010;21:3–9.
160. Saxena S, Ruia S, Prasad S, Jain A, Mishra N, Natu SM, Meyer CH, Gilhotra JS, Kruzliak P, Akduman L. Increased serum levels of urea and creatinine are surrogate markers fo disruption of retinal photoreceptor external limiting membrane and inner segment ellipsoid zone in type 2 diabetes mellitus. *Retina.* 2017 Feb;37(2):344-349.
161. Lee H, Kang KE, Chung H, Kim HC. Three-dimensional analysis of morphologic changes and visual outcomes in diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol.* 2019 May;63(3):234-242.
162. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(5):914-920.
163. Madeira MH, Boia R, Santos PF, et al. Contribution of microglia-mediated neuroinflammation to retinal degenerative diseases. *Mediators Inflamm* 2015;2015:673090.
164. Vujosevic S, Bini S, Midena G, et al. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res* 2013;2013:491835.
165. Schreur V, de Breuk A, Venhuizen FG, Sánchez CI, Tack CJ, Klevering BJ, de Jong EK, Hoyng CB. RETINAL HYPERREFLECTIVE FOCI IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS. *Retina.* 2019 Jul 25.

166. Lammer J, Karst SG, Lin MM , Cheney M, Silva PS, Burns SA, Aiello LP, Sun JK. Association of Microaneurysms on Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy With Surrounding Neuroretinal Pathology and Visual Function in Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Nov 1;59(13):5633-5640.
167. Uji A Murakami T Nishijima K Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:710–717.
168. Kang, J.-W., H. Chung, and H. Chan Kim, Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema. *Retina*, 2016. 36(9): p. 1630-1639.
169. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Oct; 131(10):1267-74.
170. Schocket L. S., Brucker A. J., Niknam R. M., Grunwald J. E., DuPont J., Brucker A. J. Foveolar Choroidal Hemodynamics in Proliferative Diabetic Retinopathy. *International Ophthalmology*. 2004;25(2):89–94.
171. Tavares Ferreira J., Vicente A., Proença R., et al. Choroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Retina*. 2018;38(4):795–804.
172. Bartsch D.-U., Weinreb R. N., Zinser G., Freeman W. R. Confocal scanning infrared laser ophthalmoscopy for indocyanine green angiography. *American Journal of Ophthalmology*. 1995;120(5):642–651.
173. Torabi H, Saberi Isfeedvajani M, Ramezani M, Daryabari SH. Choroidal Thickness and Hemoglobin A1c Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019 Jul 18;14(3):285-290.
174. Lee H. K., Lim J. W., Shin M. C. Comparison of Choroidal Thickness in Patients with Diabetes by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2013;27(6):433.
175. Querques G., Lattanzio R., Querques L., et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(10):6017–6024.

176. Vujosevic S., Martini F., Cavarzeran F., Pilotto E., Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina*. 2012;32(9):1781–1790.
177. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1267–74.
178. Farias LB, Lavinsky D, Schneider WM, Guimarães L, Lavinsky J, Canani LH. Choroidal thickness in patients with diabetes and microalbuminuria. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):2071-3.
179. Sudhalkar A., Chhablani J., Venkata A., Raman R., Rao P., Jonnadula G. Choroidal thickness in diabetic patients of Indian ethnicity. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015;63(12):912.
180. Yolcu U, Çağıltay E, Toyran S, et al. Choroidal and macular thickness changes in type 1 diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy. *Postgraduate Medicine* 2016;128(8):755-60.
181. Nickla D. L., Wallman J. The multifunctional choroid. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2010;29(2):144–168.
182. Oliveira-Ferreira C, Leuzinger-Dias M, Tavares-Ferreira J, Falcão-Reis F, Rocha-Sousa A. Choroidal Thickness and Urinary Albumin Excretion in Type 2 Diabetic Patients without Retinopathy. *J Ophthalmol*. 2020 Feb 25;2020:3648941.
183. Tan CS, Cheong KX. Macular choroidal thicknesses in healthy adults relationship with ocular and demographic factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6452–58.
184. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52: 5121–29.
185. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG & Duker JS (2010): Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 150: 325–329.

186. Hardin JS, Taibbi G, Nelson SC, Chao D & Vizzeri G (2015): Factors affecting cirrus-HD OCT optic disc scan quality: a review with case examples. *J Ophthalmol* 2015: 746150.
187. Chen X, Rahimy E, Sergott RC, Nunes RP, Souza EC, Choudhry N, et al. Spectrum of retinal vascular diseases associated with paracentral acute middle maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2015;160:26-34.
188. Matsuo Y, Uemura A, Nakano T, et al. Atypical presentation of acute macular neuroretinopathy with tiny parafoveal reddish-brown lesions. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:362–364.
189. Wheatley HM, Sarraf D. ACUTE MACULAR NEURORETINOPATHY AFTER RANIBIZUMAB INJECTION IN A DIABETIC PATIENT. *Retin Cases Brief Rep*. 2017 Winter;11 Suppl 1:S148-S150.
190. Yu S, Wang F, Pang CE, Yannuzzi LA, Freund KB. Multimodal imaging findings in retinal deep capillary ischemia. *Retina*. 2014 Apr;34(4):636-46.
191. Nakashima H, Iwama Y, Tanioka K, Emi K. Paracentral Acute Middle Maculopathy following Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Ophthalmology*. 2018 Dec;125(12):1929-1936.
192. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease of the eye. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2003;27:283–90.
193. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy *N Engl J Med* 2012;366:1227–39.
194. Chhablani J, Sharma A, Goud A, et al. Neurodegeneration in type 2 diabetes: evidence from spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6333-38.
195. Gonul S, Ozkagnici A, Ozturk B, Kerimoglu H, Sahin A. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness with optical coherence tomography in type 1 diabetes mellitus patients. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2011; 31:1100–05.

196. Van Dijk HW, Verbraak FD, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3660-5.
197. Hyung Bin Lim, Yong Il Shin, Min Woo Lee, Hyungmoon Koo, Woo Hyuk Lee, Jung Yeul Kim. Ganglion Cell – Inner Plexiform Layer Damage in Diabetic Patients: 3-Year Prospective, Longitudinal, Observational Study. *Sci Rep*. 2020; 10: 1470.
198. Hyung Bin Lim, Yong Il Shin, Min Woo Lee et al. Longitudinal Changes in the Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness of Patients With Type 2 Diabetes *JAMA Ophthalmol*. 2019 Jul 25.
199. Gundogan FC, Akay F, Uzun S, Yolcu U, Cagiltay E, Toyran S. Early neurodegeneration of the inner retinal layers in type 1 diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 2016;235(3):125–32.
200. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye*. 2016;30(5):673–9.
201. Ng DS, Chiang PP, Tan G, Cheung CG, Cheng CY, Cheung CY, et al. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(4):243–50.
202. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y: Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005; 219: 379–385.
203. Park HY, Kim IT, Park CK: Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1223–1228.
204. Demir M, Oba E, Sensoz H, Ozdal E. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:719-20.
205. Pahor D. Reduction of retinal light sensitivity in diabetic patients. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2003 Dec;220(12):868-72.

206. Afrashi F, Erakgün T. Blue on yellow perimetry versus achromatic perimetry in type 1 diabetes patients without retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 61,7-11.2003.
207. Han Y, Adams AJ, Bearse MA Jr, Schneck ME. Multifocal electroretinogram and short-wavelength automated perimetry measures in diabetic eyes with little or no retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004 Dec; 122(12):1809-15.
208. Parravano M, Oddone F, Mineo D, et al. The role of Humphrey Matrix testing in the early diagnosis of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1656e60.
209. Racette L, Sample PA. Short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003; 16: 227–236, vi–vii.