



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK HASTALARDA HASTALIĞIN SÜRESİ VE  
RETİNOPATİ EVRESİ İLE RETİNA GANGLİON HÜCRE  
HASARI İLİŞKİSİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE  
İNCELENMESİ**

**Dr. Burcu NURÖZLER**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ahmet ŞENGÜN**

**ANKARA  
2014**

## ÖNSÖZ

Oftalmoloji eğitimi ve disiplinini kazanmamdaki katkılarından dolayı anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. M. Erol TURAÇLI'ya; asistanlık eğitimimde büyük katkısı olan, alanındaki tüm bilimsel gelişmeleri takip ederek bilgilerini ve tecrübelerini bizden hiçbir şekilde esirgemeyen, etik ve mesleki yönden örnek alacağım sayın hocam Prof. Dr. Ahmet ŞENGÜN'e; eğitimime sunduğu değerli katkılarından dolayı sayın Yrd. Doç. Dr. Sertaç ÖZTÜRK'e; bilgi ve deneyimlerini paylaşarak tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen sayın Op.Dr. Gülizar DEMİROK'a, asistanlık süresi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve çalışanlarına,

Rotasyonum süresince eğitimime büyük katkıda bulunan ve mutluluk duyarak çalışabileceğim bir ortam sağlayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım ve sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bu mesleği yıllardır hiç eksilmeyen bir özveriyle severek icra eden, oftalmolojiyi bana sevdiren, her açıdan örnek aldığım, bugünlere gelmemde en büyük desteğim, yol gösterenim, annem Doç.Dr. Ayşe BURCU'ya ve içinde büyüdüğüm Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Kliniği ailesine ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu NURÖZLER

Ankara, 2014

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Retina Anatomisi.....	3
2.1.1. Retina Pigment Epiteli.....	4
2.1.2. Fotreseptör Tabakası .....	4
2.1.3. Dış Limitan Membran .....	5
2.1.4. Dış Nükleer Tabaka.....	5
2.1.5. Dış Pleksiform Tabaka .....	5
2.1.6. İç Nükleer Tabaka .....	5
2.1.7. İç Pleksiform Tabaka.....	5
2.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası.....	5
2.1.9. Retina Sinir Lifleri Tabakası .....	6
2.1.10. İç Limitan Membran.....	6
2.2. Retinanın Topografik Anatomisi .....	7
2.2.1. Makula.....	7
2.2.2. Periferik Retina.....	8
2.3. Diyabet ve Diyabetik Retinopati .....	8
2.3.1. Tanım.....	8
2.3.2. Epidemiyoloji .....	8
2.3.3. Diyabetik Retinopati Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	9
2.3.3.1. Yaş ve Diyabetin Süresi.....	9
2.3.3.2. Kan Glukoz Düzeyi .....	9
2.3.3.3. Kan Basıncı Kontrolü .....	10
2.3.3.4. Renal Sendrom ve Diyabetik Retinopati .....	11

2.3.3.5. Lipidlerin Kontrolü .....	11
2.3.3.6. Egzersiz ve Diyabetik Retinopati .....	11
2.3.3.7. Gebelik ve Diyabetik Retinopati .....	12
2.3.3.8. Antikoagülanlar ve Trombolizis .....	12
2.3.3.9. Sigara ve Diyabetik Retinopati .....	12
2.3.3.10. Aneminin Etkisi .....	13
2.3.4. Diyabetik Retinopatide Patofizyoloji .....	13
2.3.4.1. Kronik Hiperglisemi .....	13
2.3.4.2. Hekzosamin Yolağı .....	14
2.3.4.3. Oksidatif Stres .....	14
2.3.4.4. Protein Kinaz C.....	15
2.3.4.5. Sorbitol .....	15
2.3.4.6. İleri Glikasyon Son Ürünleri .....	16
2.3.4.7. İnflamasyon .....	16
2.3.4.8. Renin-Anjiotensin Sistemi.....	16
2.3.4.9. Karbonik Anhidraz .....	17
2.3.4.10. Vasküler Endotelyal Growth Faktör .....	17
2.3.4.11. Eritropoietin .....	17
2.3.4.12. Büyüme Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü.....	17
2.3.5. Diyabetik Retinopatide Görülen Klinik Bulgular .....	19
2.3.5.1. Mikroanevrizmalar .....	19
2.3.5.2. Retina İçi Kanama .....	19
2.3.5.3. Sert Eksuda .....	20
2.3.5.4. Yumuşak Eksuda .....	21
2.3.5.5. Venöz Değişiklikler .....	21
2.3.5.6. İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA).....	21
2.3.5.7. Maküla Ödemi .....	21
2.3.5.8. Neovaskülarizasyon.....	23
2.3.5.9. Hemoraji .....	23
2.3.5.10. Vitreus Dekolmanı .....	23
2.3.6. Diyabetik Retinopati Sınıflaması .....	24
2.3.6.1. Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati.....	24

2.3.6.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati .....	25
2.3.7. Diyabetik Retinopati Tanı Yöntemleri .....	25
2.3.7.1. Renkli Fundus Fotoğrafi .....	26
2.3.7.2. Fundus Floresein Anjiyografisi .....	26
2.3.7.3. Optik Koherens Tomografi .....	26
2.3.8. Optik Koherens Tomografi Sistemleri .....	28
2.3.8.1. Zamana Bağımlı Standart OKT (Time Domain OKT, TD- OKT).....	28
2.3.8.2. Fourier-Domain OKT (Spektral Domain OKT, SD-OKT) .....	29
2.3.8.3. Çok Yüksek Çözünürlüklü OKT Sistemleri .....	29
2.3.8.4. OKT Oftalmoskop (OKT/SLO).....	30
2.3.8.5. Spektralis (HRA/OKT) .....	30
2.3.9. Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi .....	30
2.3.9.1. Diyabetik Makula Ödemi .....	31
2.3.9.2. Sert Eksudalar .....	32
2.3.9.3. Yumuşak Eksudalar .....	32
2.3.9.4. Retinal Lazer Skarları .....	33
2.3.9.5. Retinal Kanamalar .....	33
2.3.9.6. Yeni Damarlanmalar .....	33
2.3.9.7. Vitreoretinal Çekintiler .....	33
2.3.9.8. Traksiyonel Makula Deliği .....	33
2.3.9.9. Subhyaloid Kanama .....	34
2.3.10. Optik Koherens Tomografi ile Ganglion Hücre Analizi .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	35
4. BULGULAR .....	39
5. TARTIŞMA .....	62
6. SONUÇ .....	71
7. ÖZET.....	74
8. SUMMARY .....	76
9. KAYNAKLAR .....	78

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AGE</b>	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
<b>DCCT</b>	: The Diabetes Control and Complications Trial
<b>DLM</b>	: Dış Limitan Membran
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DMÖ</b>	: Diyabetik Makula Ödemi
<b>DNT</b>	: Dış Nükleer Tabaka
<b>DPT</b>	: Dış Pleksiform Tabaka
<b>DR</b>	: Diyabetik Retinopati
<b>DS</b>	: Dış Segment
<b>EİDGK</b>	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
<b>ETDRS</b>	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<b>FFA</b>	: Fundus Floresein Anjiografi
<b>GH</b>	: Ganglion Hücre
<b>GHA</b>	: Ganglion Hücre Analizi
<b>GHK</b>	: Ganglion Hücre Kompleksi
<b>GHT</b>	: Ganglion Hücre Tabakası
<b>GİB</b>	: Göz İçi Basıncı
<b>HbA1c</b>	: Hemogloblin A1c
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>I</b>	: İnférieur
<b>ILM</b>	: İç Limitan Membran
<b>IN</b>	: İnférieur nasal
<b>INT</b>	: İç Nükleer Tabaka
<b>IPT</b>	: İç Pleksiform Tabaka
<b>IRMA</b>	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
<b>IT</b>	: İnférieur temporal
<b>KAMÖ</b>	: Klinik Anlamlı Makula Ödemi

<b>mERG</b>	: Multifokal Elektroretinografi
<b>min</b>	: Minimum
<b>NPDR</b>	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
<b>OKT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>ort</b>	: Ortalama
<b>PDR</b>	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
<b>PKC</b>	: Protein Kinaz C
<b>RAS</b>	: Renin Anjiotensin Sistemi
<b>RPE</b>	: Retina Pigment Epiteli
<b>RSLT</b>	: Retina Sinir Lifi Tabakası
<b>S</b>	: Superior
<b>SD-OKT</b>	: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
<b>SMK</b>	: Santral Makula Kalınlığı
<b>SN</b>	: Superionasal
<b>ST</b>	: Superiotemporal
<b>TD-OKT</b>	: Time Domain Optik Koherens Tomografi
<b>UKPDS</b>	: The UK Prospective Diabetes Study
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
<b>WESDR</b>	: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>µm</b>	: Mikrometre (mikron)
<b>m/sn</b>	: Milisaniye
<b>nm</b>	: Nanometre

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Foveanın şematik görüntüsü .....	4
Şekil 2.2.	Hipergliseminin retina üzerine etkileri .....	14
Şekil 2.3.	Mikroanevrizmalar, intraretinal hemorajiler ve sert eksudalar .....	20
Şekil 2.4.	Sirsine retinopati .....	20
Şekil 2.5.	Diffüz maküla ödemi .....	22
Şekil 2.6.	Optik disk neovaskülarizasyonu, intraretinal hemorajiler, yumuşak eksudalar .....	23
Şekil 2.7.	OKT çalışma prensibi .....	27
Şekil 2.8.	Kliniğimizde kullanılan SD-OKT (Cirrus HD-OKT) .....	29
Şekil 2.9.	OKT’de diyabetik makula ödemi .....	32
Şekil 3.1.	Ganglion hücre analizi OKT çıktısı .....	37
Şekil 3.2.	Makulanın segmentasyonu .....	37
Şekil 4.1.	Grupların cinsiyet dağılımı (%) .....	39
Şekil 4.2.	Grupların yaş ortalamaları (yıl) .....	40
Şekil 4.3.	Grupların ortalama GİB değerleri (mmHg) .....	40
Şekil 4.4.	DM hastalarının diyabet süresi dağılımı (%) .....	42
Şekil 4.5.	Grupların GHT+IPT-ort ve GHT+IPT-min değerlerinin ortalaması (µm) .....	43
Şekil 4.6.	Grupların GHT+IPT-ST, GHT+IPT-S, GHT+IPT-SN, GHT+IPT-IN, GHT+IPT-I, GHT+IPT-IT değerlerinin ortalaması (µm) .....	44
Şekil 4.7.	Grupların SMK değerlerinin ortalaması (µm) .....	45
Şekil 4.8.	Grupların cinsiyet dağılımı (%) .....	46
Şekil 4.9.	Grupların yaş ortalamaları (yıl) .....	46
Şekil 4.10.	Grupların ortalama GİB değerleri (mmHg) .....	47
Şekil 4.11.	Grup 1 diyabet süresi dağılımı (%) .....	48
Şekil 4.12.	Grup 2 diyabet süresi dağılımı (%) .....	48
Şekil 4.13.	Grupların ortalama HbA1c düzeyi (%) .....	49



<b>Şekil 4.14.</b> Grupların GHT+IPT-ort ve GHT+IPT-min değerlerinin ortalaması ( $\mu\text{m}$ ) .....	50
<b>Şekil 4.15.</b> Grupların GHT+IPT-ST, GHT+IPT-S, GHT+IPT-SN, GHT+IPT-IN, GHT+IPT-I, GHT+IPT-IT değerlerinin ortalaması ( $\mu\text{m}$ ) .....	51
<b>Şekil 4.16.</b> Grupların SMK değerlerinin ortalaması ( $\mu\text{m}$ ).....	51
<b>Şekil 4.17.</b> GHT+IPT-ort değeri için ROC eğrisi.....	61

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

<b>Tablo 4.1.</b>	DM Hasta ve Kontrol grubunun yaş, GİB, EİDGK ortalamaları ve cinsiyet, HT varlığı oranları .....	41
<b>Tablo 4.2.</b>	DM Hastaları ve kontrol grubu GHT+IPT ortalama, minimum, 6 segmentteki ortalama ve SMK ortalama değerleri.....	45
<b>Tablo 4.3.</b>	Grup 1 ve Grup 2 yaş, GİB, EİDGK ortalamaları ve cinsiyet, HT varlığı oranları.....	48
<b>Tablo 4.4.</b>	Grup 1 ve Grup 2 GHT+IPT ortalama, minimum, 6 segmentteki ortalama ve SMK ortalama değerleri.....	52
<b>Tablo 4.5.</b>	Grup 1’de cinsiyete göre GHT+IPT ve SMK ortalama değerleri karşılaştırılması(*Independent Sample t test **Mann Whitney u test).....	53
<b>Tablo 4.6.</b>	Grup 2’de cinsiyete göre GCL+IPL ve SMK ortalama değerleri karşılaştırılması(*Independent Sample t test **Mann Whitney u test).....	54
<b>Tablo 4.7.</b>	DM hastalarında cinsiyete göre GHT+IPT ve SMK ortalama değerleri karşılaştırılması(*Independent Sample t test **Mann Whitney u test) .....	54
<b>Tablo 4.8.</b>	Kontrol grubunda cinsiyete göre GHT+IPT ve SMK ortalama değerleri karşılaştırılması .....	55
<b>Tablo 4.9.</b>	DM hasta grubunun korelasyon analizi .....	57
<b>Tablo 4.10.</b>	Grup 1’in korelasyon analizi .....	58
<b>Tablo 4.11.</b>	Grup 2’nin korelasyon analizi.....	59
<b>Tablo 4.12.</b>	Kontrol grubunun korelasyon analizi.....	60

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumda diyabetes mellitus (DM) prevalansı nüfus artışı, insan ömrünün uzaması, kentleşme, obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak her geçen gün artmaktadır. Dünyada 2000 yılında 171 milyon olan DM hasta sayısının 2030 yılında 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (1). Birçok ülkede diyabetik retinopati (DR) 20-74 yaş arası erişkinlerde önlenabilir körlüğün en sık nedenidir (2).

Diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesi açısından en önemli risk faktörü diyabet süresidir. DR gelişiminde ana mekanizma uzun süreli hiperglisemiye bağlı toksisitedir. DR klinik olarak mikroanevrizma, kapiller nonperfüzyon, hemoraji ve/veya lipoprotein eksudaları ile seyreden primer mikrovasküler bir hastalıktır. Vasküler permeabilite artışı lokal / yaygın ödeme, mikrovasküler oklüzyon ise retinal iskemiye, daha ileri dönemde yeni damar oluşumlarına yol açar. Bunların yaygınlığı ve ağırlığı diyabetik retinopatinin evresini belirler (3). ETDRS sınıflamasına göre DR; nonproliferatif (NPDR) ve proliferatif (PDR) olarak iki ana evreye ayrılmıştır. NPDR kendi içinde hafif, orta, şiddetli, PDR ise erken ve yüksek riskli olarak alt gruplara ayrılmıştır (4).

Diyabetik retinopatinin erken tanısı ve uygun tedavisi kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu aşamada ilk yöntem iyi bir fundus muayenesidir, biomikroskopide kontakt veya non kontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksudaların takibi ve iskemik alanların bulunması mükemmel bir şekilde yapılabilir. Bununla birlikte renkli fundus fotoğrafı ve fundus floresin anjiyografi (FFA) hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin planlanması ve etkinliğini değerlendirmek için gereklidir. Diyabetteki nörodejeneratif değişiklikleri fundus muayenesi ile tanımak zordur. Retinadaki fonksiyonel değişiklikler vasküler patolojiden çok önce ortaya çıkar ancak klinik değerlendirme zor olduğu için diyabetin nöral retinaya direkt etkisi multifokal elektoretinografi (mERG), kontrast duyarlılık, renk görme ve kısa dalga otomatize perimetri gibi yöntemler ile değerlendirilebilir (5). Optik koherens tomografi (OKT), DR'de yardımcı bir diğer tanı yöntemidir. Klinik değerlendirme FFA ile birlikte ele alındığında faydalı olur. Bunun yanında artan

Çözünürlük ile birlikte özellikle makülayı ilgilendiren değişikliklerin belirlenmesinde önemlidir. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) tedavi endikasyonları, tekrar tedavi uygulamaları ve takiplerinde OKT yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni geliştirilen yüksek rezolüsyonlu Spektral Domain OKT (SD-OKT) üç boyutlu olarak otomatik segmentasyonu yaparak her bir retina katmanının kalınlığını ayrı ayrı ölçebilmektedir (6,7).

Bu çalışmanın amacı OKT'de ganglion hücre analizi (GHA) ile DM hastalarında meydana gelen nörodejenerasyonun hastalığın evresi ve süresi ile ilişkisini değerlendirmek ve normal popülasyonla arasındaki farklılıkları ortaya koymaktır.

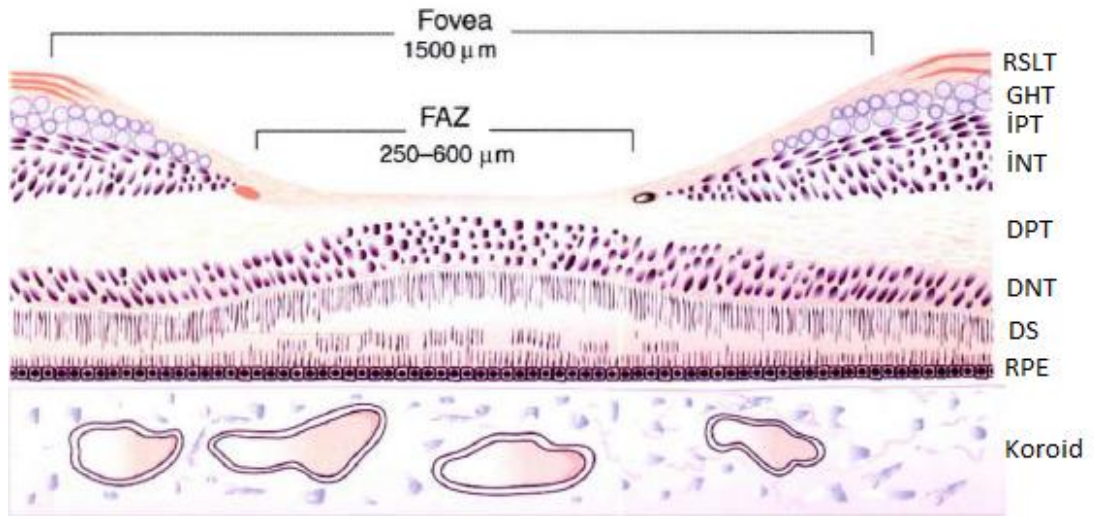
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Retina Anatomisi

Retina, sklera ve koroidden sonra göz küresinin en içteki üçüncü tabakasıdır. Ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,56 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi retina pigment epitelinden (RPE) potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoryel retina ora serrataya uzanır ve pars plana nonpigmente siliyer epiteli ile devam eder. Retina komşu pigment epiteli ve altındaki skleranın şeklini alsa bile pigment epiteline sadece iki bölgede; optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır (8).

Histolojik olarak retina on katmandan oluşur. Dıştan içe doğru:

1. Retina pigment epiteli
2. Fotoreseptör tabakası
3. Dış limitan membran (DLM)
4. Dış nükleer tabaka (DNT)
5. Dış pleksiform tabaka (DPT)
6. İç nükleer tabaka (INT)
7. İç pleksiform tabaka (IPT)
8. Gangliyon hücreleri tabakası (GHT)
9. Retina sinir lifleri tabakası (RSLT)
10. İç limitan membran (ILM)



**Şekil 2.1.** Foveanın şematik görüntüsü

FAZ: foveal avasküler zon, RSLT: retina sinir lifi tabakası, GHT: ganglion hücre tabaka, İPT: iç pleksiform tabaka, İNT: iç nükleer tabaka, DPT: dış pleksiform tabaka, DNT: dış nükleer tabaka, DS: dış segment, RPE: retina pigment epiteli

### 2.1.1. Retina Pigment Epiteli

RPE Bruch membranı ve retina arasında bulunan nöroektodermal kökenli, tek katlı, altıgen şekilli küboidal hücre tabakasıdır. Optik disk kenarından ora serrataya kadar uzanır ve siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. RPE'nin apikal kısmı, fotoreseptör hücre tabakasına komşu ve sıkıca ilişkili şekilde bulunur. Komşu hücrelerin dış yüzeyleri yakın temastadır ve apikal kısma yakın olan sıkı bağlantı yapıları ile birbirlerine bağlanmıştır. Bu sıkı bağlantı yapıları dış kan retina bariyerini oluşturur (9).

### 2.1.2. Fotoreseptör Tabakası

Fotoreseptörler ışığı, nöronal sinyallere dönüştürürler. Makulada konlar, periferde rodolar olmak üzere, iki tip fotoreseptör hücre mevcuttur. Tüm retinada yaklaşık 7 milyon kon ve 130 milyon rod bulunmaktadır.

Fotoreseptör hücreler dış ve iç segmentten oluşmaktadır. Işık dış segmentte sıkıştırılmış diskler şeklindeki vizüel pigmentler tarafından absorbe edilir. Bunlar iç segmente 'silyum' ile bağlanırlar. İç segment golgi aparatını ve ribozomları içeren

kassı bir iç tabakaya ve mitokondrileri içeren elipsoid dış tabakaya sahiptir. Bunlar çekirdeğe dış bağlantı lifi ile bağlanırlar. İç bağlantı lifleri, dış pleksiform tabakada yer alan ve sinaptik alana bağlantı sağlayan yapılardır (10).

### **2.1.3. Dış Limitan Membran**

Müller ve fotoreseptör hücrelerinden oluşan bağlantı komplekslerinden oluşur ve iç bağlantı liflerinin olduğu yerde yerleşir.

### **2.1.4. Dış Nükleer Tabaka**

Fotoreseptör hücre nükleuslarını içerir.

### **2.1.5. Dış Pleksiform Tabaka**

Horizontal hücre yapılarını ve bipolar hücreler ile reseptör hücrelerin sinapslarını içerir.

### **2.1.6. İç Nükleer Tabaka**

Bipolar, Müller, amakrin ve horizontal hücrelerin hücre gövdelerini içerir.

### **2.1.7. İç Pleksiform Tabaka**

Bipolar hücrelerin aksonları, amakrin hücreler ile sinaps yapar. Nöronal sinyalin ganglion hücrelerine iletilmesine yardımcı olur.

### **2.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası**

Ganglion hücrelerinin(GH) hücre gövdeleri yer alır. GH'leri multipolardır, dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerin aksonları ile ilişki içerisindedir. GH'lerinin uzun aksonları vardır, bu aksonlar retina yüzeyine ulaşınca yaklaşık 90 derece açı yaparak optik sinirde toplanır ve gözün içini terk ederler. GH'leri fotoreseptör

hücrelerce oluşturulan elektrik sinyallerini beyindeki görme merkezlerine taşırlar (8). Makulada bir reseptör hücreye bir GH bulunmakla beraber tüm retinada ortalama oran 130 reseptöre 1 GH şeklindedir (10). Optik sinir işte bu GH'lerinin uzantılarının bir araya gelmesinden oluşmuştur.

İnsanda en az 3 çeşit GH olduğu bilinmektedir.

**a. W Hücreleri;** GH'lerin %40'ını oluşturur. Küçük çapta hücrelerdir. Yavaş ileti yaparlar (8m/sn). Belli yönlerdeki hareketi fark etmeyi ve karanlıkta görmeyi sağlayan sinyalleri taşırlar.

**b. X hücreleri;** P hücreleri olarak bilinirler. Lateral genikulat cisimde parvosellüler tabakada sinaps yaparlar. GH'lerin %55ini oluştururlar. Orta boydadır ve orta hızda ileti yaparlar (14m/sn). Renkli görme ve form görme mesajlarını taşırlar.

**c. Y hücreleri;** M hücreleri de denilmektedir. Magnosellüler tabakada sinaps yaparlar. Büyük hücrelerdir. GH'lerinin %5'ini oluştururlar ve hızlı ileti yaparlar (50m/sn). Görsel uyaranlardaki hızlı değişimler, hızlı hareket ve ışık şiddetindeki değişimlere ait mesajları taşıyan hücrelerdir (8).

### **2.1.9. Retina Sinir Lifleri Tabakası**

Bu tabaka GH'lerinin aksonları tarafından oluşturulur. Fovea santralisten çıkan aksonlar, direk mediale uzanarak optik sinire katılır, temporaldeki lifler ise bu liflerin alt ve üst kısmından geçerek radyal tarzda optik sinire katılırlar. Santral retinal arter ve venin ana dalları bu tabakada yer alır (10).

### **2.1.10. İç Limitan Membran**

Müller hücrelerinin hyaloid membranına bağlantıları ile oluşan dayanıklı bir membrandır (10).



## 2.2. Retinanın Topografik Anatomisi

Retina topografik olarak iki bölümde incelenir: Santral retina (makula) ve periferik retina.

### 2.2.1. Makula

Santral retina ya da makula bölgesi, histolojik olarak GHT'nda en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makulayı oluşturmaktadır. Santral alanın periferik retinadan farkı bu bölgede GHT'nın birkaç katlı olmasıdır (8).

**a) Foveola:** Foveola 350 µm çapında ve 150 µm kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 µm olan ve en keskin görmenin olduğu umbo yer alır (8).

**b) Fovea:** Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında olup yaklaşık 1,5 mm çapındadır. Foveada ortalama retina kalınlığı 0,25 mm'dir. Foveada RSLT, GH ve IPT yoktur. Foveanın santral 0,57 mm çaplı bölgesi fotoreseptör olarak sadece konilerden ibarettir (8).

**c) Parafovea:** Parafovea foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle INT ve GHT'nda belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Bu mesafede 4-6 tabaka GH ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retinanın normal mimari yapısı gözlenmektedir. RSLT relatif olarak özellikle nazal kenar papillomaküler demette kalındır. Kon-basil oranı 1:1 dir (8).

**d) Perifovea:** Parafoveayı çevreleyen 1.5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda GHT ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Fovea merkezinden 2.75 mm mesafeye uzanır ki burada GHT diğer periferik retinada olduğu gibi tek nükleuslu tabaka halindedir. Bu bölgede kon-rod oranı 1:2 dir (8).

### **2.2.2. Periferik Retina**

Periferik retina, ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere iki alt bölgeye ayrılır. Periferik retina temel olarak rod hücrelerinin yer aldığı, ana damar yayı dışında kalan retina bölgesidir. Ora serrata, retinanın ön ucu olup gören retina ile görme işlevi olmayan pars plananın birleşimidir. Limbustan yaklaşık 6-8 mm uzaklıkta bulunmaktadır (10).

## **2.3. Diyabet ve Diyabetik Retinopati**

### **2.3.1. Tanım**

Diyabetes Mellitus, genetik ve immün yapının sebep olduğu bir dizi patolojik olaylar sonucu, beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun; etkisizliği, kısmi azlığı veya kesin yokluğu sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hemen hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan kronik, metabolik bir hastalıktır (11).

Diyabet, genel olarak iki klinik şekilde görülmektedir (12):

Tip 1 DM: %5-10 oranında görülür. Pankreas adacık beta hücrelerinin tahribatı sonucu gelişen insülin yetmezliği asıl nedendir.

Tip 2 DM: Tüm DM vakalarının %90-95'inden sorumludur ve asıl neden insülin direncidir.

Diyabetes Mellitus'da hiperglisemi süresi ve şiddetiyle doğru orantılı olarak kronik tahrip edici mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon oranı artmaktadır (13). DM'un makrovasküler komplikasyonları; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonlardır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise DR, nöropati ve nefropatidir (14).

### **2.3.2. Epidemiyoloji**

Diyabet prevalansı nüfus artışı, insan ömrünün uzaması, kentleşme, obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak her geçen gün artmaktadır. 2000

yılında 171 milyon olan DM hasta sayısının 2030 yılında 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (1). Amerikan Diyabet Birliği tarafından yapılan yeni bir çalışmada ABD nüfusunun yaklaşık %8'inin (17 milyon kişi) diyabetten etkilendiği ve yakın gelecekte bu oranın daha da artacağı belirtilmektedir (15).

Birçok ülkede DR 20-74 yaş arası erişkinlerde önlenabilir körlüğün en sık nedenidir (2). Amerika Birleşik Devletlerinde tip 2 DM hastalarının %40'ında, tip 1 DM hastalarının %86'sında DR olduğu tahmin edilmektedir (16).

Diyabetik retinopati sıklığı diyabetin süresi ile artmaktadır. Türkiye'de diyabetli hastaların takip edildiği 27 merkezde yapılan komplikasyonların tarandığı bir çalışmada ise diyabet süresi 5 yıl altında olan tip 1 diyabetlilerde DR sıklığı %5.8 iken, 20 yıl üstündekilerde bu oran %59.3'e çıkmaktadır. Tip 2 diyabetlilerde ise bu oranlar %11.7 ve %60.4'tür (3).

### **2.3.3. Diyabetik Retinopati Gelişimini Etkileyen Faktörler**

#### **2.3.3.1. Yaş ve Diyabetin Süresi**

Diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesi açısından en önemli risk faktörü diyabet süresidir. Artan diyabet süresi, artmış DR prevalansı ve şiddeti ile birliktedir. 'The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy' (WESDR)'de DR sıklığı diyabet tanısı 30 yaşın altında konulan ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda %17 iken, diyabet süresi 15 yıl ve üstündekilerde %97.5'tir (17). Aynı oranlar diyabet tanısı 30 yaş ve üstünde konan diyabetlilerde %28.8 ve %77.8 olarak saptanmıştır (18).

#### **2.3.3.2. Kan Glukoz Düzeyi**

Kan glukoz düzeyinin DR'ye etkisi iki önemli çalışma grubunda incelenmiştir. Bu çalışmalar 'The Diabetes Control and Complications Trial' (DCCT) ile 'The UK Prospective Diabetes Study' (UKPDS)'dir. DCCT çalışması Amerika'da Tip 1 diyabetlilerle yapılan çok merkezli bir çalışmadır. 1983-1993 yılları arasında geleneksel ve yoğun insülin tedavisi uygulanan iki gruptan oluşan 1441 tip1 diyabetli hasta, ortalama olarak 6.5 yıl izlenmiştir.

Çalışma sonuçları yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta diyabet kontrolünün iyileşmesine bağlı olarak; retinopatide %34-76, nöropatide %60 ve nefropatide %35-56 oranında bir azalmanın olduğunu göstermiştir. DCCT çalışması tip1 diyabette kan şekeri kontrolü ile kronik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi net olarak açıklamıştır (19).

UKPDS çalışmasında, İngiltere, İskoçya, İskandinavya ve Kuzey İrlanda'daki 23 merkezde 5100 tip 2 diyabet hastası izlenmiş, uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmıştır. UKPDS çalışmasında da diyabet kontrolündeki iyileşmeye paralel olarak kronik komplikasyonlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın temel sonuçlarında mikrovasküler komplikasyonların genel olarak %25 oranında azaldığı belirlenmiştir. UKPDS'e göre glikolize hemoglobin A1c'nin (HbA1c) %1 düşmesi, retinopati gelişimini %37 oranında azaltır (20). UKPDS ve DCCT HbA1c için hedef olarak %7.0 göstermişlerdir (19,20). Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1' lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (21).

### **2.3.3.3. Kan Basıncı Kontrolü**

Diyabetik retinopati ve hipertansiyon (HT) arası bağlantıyı inceleyen yayınlar değişkenlik göstermektedir. UKPDS retinopati ile birlikte sistolik kan basıncı arasındaki bağlantıdan bahsetmiş ve sistolik kan basıncında her 10mmHg düşmenin %13 mikrovasküler komplikasyonu azalttığını vurgulamıştır (20).

WESDR ise tip 1 diyabette diastolik kan basıncının diyabetik retinopatinin ilerlemesi açısından gösterge olduğunu vurgulamıştır. Tip 2 diyabette ise ne sistolik ne de diastolik kan basıncı yükselmesi ile DR arası bağlantı saptanmamıştır. Ancak yüksek diastolik basıncı olanlarda 4 sene sonra DMÖ riskinin arttığı saptanmıştır (22).

UKPDS tip 2 diyabette sıkı kan basıncı kontrolü (ACE inhibitörleri ve beta bloker) ile gerçekleştirilmiştir. 7.5 yıl sonra sıkı tansiyon kontrolü yapılmış olan grupta retinopati riski %34 azalmış, 9 yıl sonra görme kaybı riski %47 azalmış olarak tespit edilmiştir. Mikrovasküler komplikasyonları azaltma

açısından ACE inhibitörleri (Kaptopril) ve beta blokerler (Atenolol) arasında fark gözlenmemiştir. Konvansiyonel gruba göre %35 retina fotokoagülasyon gereksiniminde azalma saptanmıştır (20). Sıkı kan basıncı kontrolünün tip 2 diyabetik retinopatide görme kaybını önleyeceği bildirilmiştir (22).

#### **2.3.3.4. Renal Sendrom ve Diyabetik Retinopati**

Çalışmalar proteinüri veya mikroalbuminüri ile retinopati arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Kronik hiperglisemi, yüksek HbA1C düzeyi, diyabet süresi ve yüksek kan basıncı albuminüri ve retinopati için risk faktörleridir. WESDR çalışma grubuna göre 10 yıldan eski Tip 1 DM ve PDR olanlarda proteinüri olma olasılığı %50'dir. Tip 1 DM'lu ve yoğun proteinüri olanlarda diyabetik maküla ödemi oranı %95'tir (23).

#### **2.3.3.5. Lipidlerin Kontrolü**

Diyabetik olgularda yüksek trigliserid ve lipid düzeyinin makülada eksudalara neden olacağı bilinmektedir. WESDR yüksek total serum kolesterol düzeyinin insülin alan genç ve erişkin tip diyabetlilerde retinada sert eksudalarla birlikte olduğunu ancak tip 2'de bağlantılı bulunmadığını bildirmişlerdir. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)'de yüksek düzeyde serum lipidleri (trigliserid, düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein) mevcudiyetinde makülada eksuda gelişim riskinde artma, görmeye azalma bildirilmiştir (22).

#### **2.3.3.6. Egzersiz ve Diyabetik Retinopati**

Diyabetli hastalarda egzersiz diyabetik komplikasyonları azaltmada pozitif etki göstermektedir. Aerobik egzersizler diyabetik hastalarda kardiovasküler fonksiyonları düzenler, HDL'i yükseltir, insülin duyarlılığını artırır ve kan glikoz düzeyini uygun seviyeye getirir. İleri dönem DR tablosu olduğunda fiziksel egzersizleri retinopati ve vizyon açısından olumsuz etki gösterebilir.

Fiziksel egzersizlerin potansiyel riskleri hipoglisemi, hiperglisemi, ketoz, kardiyak iskemi ve PDR komplikasyonlarını şiddetlendirmektedir. PDR'li olgular anaerobik egzersizlerden kaçınmalıdır (uzanma, izometrik kontraksiyon, valsalva tipi manevra, jogging, ağır kaldırma) (24).

### **2.3.3.7. Gebelik ve Diyabetik Retinopati**

Hamilelik süresince retinopati ilerleyebilir, ancak bu geçici bir progresyondur. Neden tam bilinmesede hamilelik süresince retinal hemodinamik değişmekte ve progesteron intraoküler vasküler endotelial growth faktör (VEGF)'i artırmaktadır. Retinopati progresyonu açısından risk faktörleri baseline retinopati ciddiyeti, glisemik kontrol, diyabetin süresi ve eşlik eden hipertansiyondur (24).

DCCT'e göre başlangıç glisemik kontrolü kötü, HbA1c yüksekliğinde ilk trimesterde retinopati şiddetlenecektir. Başlangıçta orta NPDR mevcut ise %29, hafif NPDR mevcut ise %6.3 PDR gelişecektir (23).

### **2.3.3.8. Antikoagülanlar ve Trombolizis**

Diyabetik hastalarda aspirin kullanımı artmış bir hemoraji riski, retinopati progresyonu ve maküla ödemi yaratmamaktadır (23).

### **2.3.3.9. Sigara ve Diyabetik Retinopati**

Sigara kardiovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür. Ayrıca tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda albumürinin proteinüriye değişebilmesinde ve nefropati oluşturmada risk faktörüdür. Kan basıncı artışı ile nefropati gelişebilir ancak otonom nöropati gelişmez. Sigaranın diyabetik retinopatiye etkisi tam bilinmemektedir. WESDR 4-10 yıl takip süresi sonunda sigara ve alkolün uzun sürede bir risk faktörü olmadığını bildirmiştir (24).

#### **2.3.3.10. Aneminin Etkisi**

Anemi ile birlikte DR'nin ilerlediğine dair yayınlar mevcuttur. Düşük hemoglobin düzeyi olanların retinopatinin progresyonu açısından yüksek hemoglobin düzeyi olanlara göre 5 kere fazla risk altında olduğu bildirilmiştir (23).

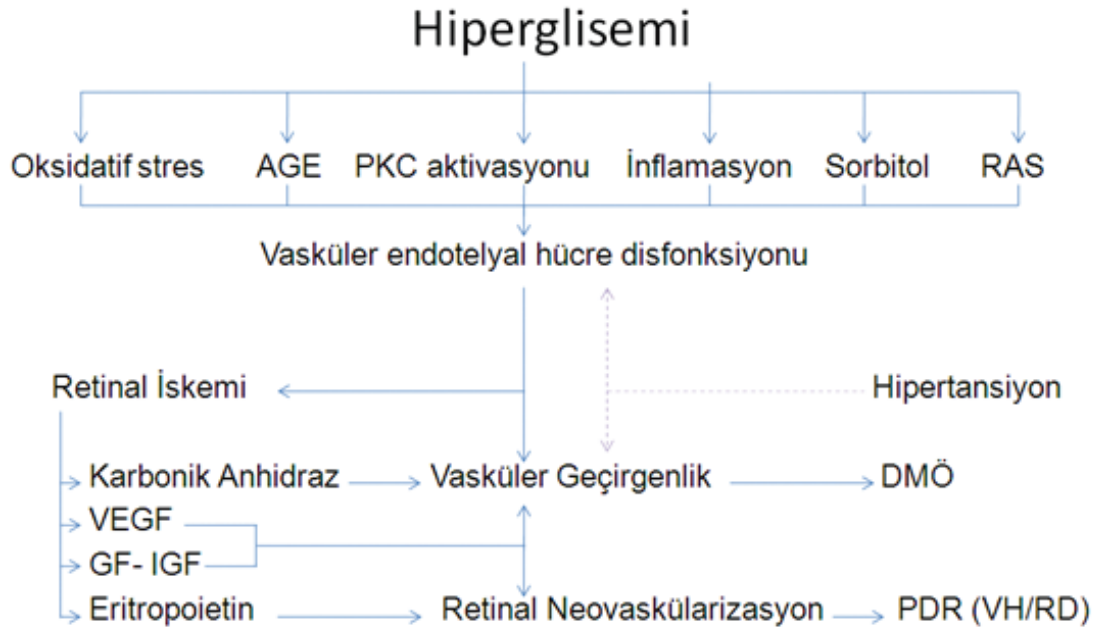
#### **2.3.4. Diyabetik Retinopatide Patofizyoloji**

Diyabetik retinopati gelişiminde ana mekanizma uzun süreli hiperglisemiye bağlı toksisitedir. DR esas olarak bir mikroanjiopatidir. İki temel değişiklik; vasküler geçirgenliğin artması ve mikrovasküler tıkanıklıktır. Vasküler geçirgenlik artışı lokal / yaygın ödeme, mikrovasküler tıkanıklık ise retinal iskemiye, daha ileri dönemde yeni damar oluşumlarına yol açar. Bunların yaygınlığı ve ağırlığı DR'nin evresini belirler (3).

##### **2.3.4.1. Kronik Hiperglisemi**

Hipergliseminin DR patogeneğinde çeşitli metabolik yolları aktive eden ya da düzenini bozan anahtar olay olduğu düşünülmektedir. Hücre içinde fazla glikoz, glikolitik yolağa akımı artırıp protein kinaz C'yi (PKC) uyarır, polyol, heksosamin ve poli ADP-riboz polimeraz yollarını aktive eder, reaktif oksijen türevlerinin yapımını artırır. Artmış glikoz nonenzimatik glikolizasyonu da uyarır ve bu şekilde ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) yapımını artırır.

Çeşitli çalışmalarda hiperglisemi ile aktive olan bu yolların kademeli olarak oksidatif stresi artırarak apoptozis, inflamatuvar yanıt ve anjiogenez gibi olaylara yol açtığı ve bunların da retinaya hasarı artırarak DR'ye neden olduğu bulunmuştur (Şekil) (5).



**Şekil 2.2.** Hipergliseminin retina üzerine etkileri

AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri, PKC: Protein Kinaz C, RAS: Renin-Angiotensin Sistemi, DMÖ: Diabetik Makula Ödemi, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü GH-IGF: Büyüme Hormonu-Insulin Benzeri Büyüme Faktörü, PDR: Proliferatif Diabetik Retinopati, VH: Vitreus Hemorajisi, RD: Retina Dekolmanı. (5)

#### 2.3.4.2. Hekzosamin Yolağı

Normal şartlar altında hücre içi glikozun %3'ü hekzosamin yolağına girerek protein ve lipidlerin glikozil yan zincirlerinin sentezinde esas substrat olan UDP-N-asetilhekzosamin sentezinde yer alır. Bu yolağına akan glikoz miktarında ufak bir değişiklik protein fonksiyonunda ileri derecede bozulmaya yol açar.

Hekzosaminin retinada insulin sinyalizasyonuna olumsuz etki yaptığı ve bu nedenle DR patogeneğinde önemli bir yolak olduğu düşünülmektedir (25).

#### 2.3.4.3. Oksidatif Stres

Diabetik retinada reaktif oksijen türevleri kaynaklarının neler olduğu tam olarak belli değildir ancak diabetik durumda yüksek glikozun glikolitik yolağına akımı arttırması sonucu sitozolik NADH artışı, dokuda laktat/piruvat oranının artışı



ve trikarboksilik asit siklusuna akışın artışı sonucu mitokondrilere elektron seli nedeniyle reaktif oksijen türevleri düzeylerinin arttığı öne sürülmüştür (26,27).

Normalde hücre ve dokuları oksidatif stresten koruyan süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi çeşitli endojen enzim sistemleri mevcuttur (28,29). Diyabetteki antioksidan durumu henüz tartışmalı olsa da çeşitli çalışmalarda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin deneysel ve klinik diyabette azaldığı gösterilmiştir (28,30). Bu yol ile oluşan serbest radikaller endotel disfonksiyonuna ve nitrik oksit inaktivasyonu yolu ile de endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına yol açarlar. Oksidatif stres daha çok reaktif oksijen türevlerinin üretimine neden olan kısır döngünün yanı sıra PKC, polyol yolağı gibi diğer metabolik yolların da aktivasyonuna, AGE ve VEGF oluşumuna neden olur (5).

#### **2.3.4.4. Protein Kinaz C**

Hiperglisemi, diaçilgliserol düzeylerini arttırarak retinada hücresele PKC aktivasyonuna yol açar. Retinal kan akımı artar, bazal membran kalınlaşır, vasküler geçirgenlik, apoptozis, anjiogenez, lökosit adezyonu ve sitokin aktivasyonu artar (31,32).

#### **2.3.4.5. Sorbitol**

Hiperglisemi polyol yolağına glikoz akışını arttırır. Glikozun fazlası polyol yolağında sorbitole metabolize olur, bu da fruktoza dönüşür. Sorbitol oluşumunda anahtar enzim aldoz redüktazdır. NADPH kofatör olarak yer alır. Bu yolun aktivasyonu NADPH azalışına ve bu da oksidatif strese yol açar (33). Diyabetik retinopatili olgularda sinir lifi, ganglion ve Müller hücrelerinde aldoz redüktaz proteininin ve çeşitli dokularda sorbitolün arttığı gösterilmiştir (33,34). Sorbitol, hiperozmolariteye yol açarak retina endotel hücreleri ve perisitlere ozmotik hasar vermektedir (35).

#### **2.3.4.6. İleri Glikasyon Son Ürünleri**

Diyabette uzun süreli hiperglisemi nonenzimatik kondansasyon reaksiyonu (Millard reaksiyonu) ile glikoz ile protein, lipid ve DNAların amino grupları arasında komplike çapraz bağlantılar sonucunda ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) açığa çıkmasına neden olur. Bu enzimatik olmayan dönüşümsüz glikasyon proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açar (5). AGE makrofajlar, glomerüler mezangial hücreler ve vasküler endotel hücreler üzerinde etkilidir. Makrofajlar ve mezangial hücrelerde sitokinler ve büyüme faktörlerinin (IL-1, IGF 1, TNF $\alpha$ , TGF  $\beta$ , MCSF, GMCSF ve PDGF) ekspresyonunu uyarırlar. Vasküler endotel hücrelerinde AGE, endotelin geni ekspresyonunu etkileyebilir ve VEGF ekspresyonunu değiştirebilir (36). AGE-RAGE aksı diyabetik retinopatide inflamasyon, nörodejenerasyon ve mikrovasküler disfonksiyonda önemli rol oynar. AGE, retinal perisit kaybı, damarlarda endotel hasarı ve mikroanevrizma oluşumunda önemli rol oynarlar (5).

#### **2.3.4.7. İnflamasyon**

Diyabetik retinalarda inflamasyonun karakteristiği olan pek çok moleküler ve fonksiyonel değişiklik gösterilmiştir. Farelerde intraperitoneal streptozosin enjeksiyonu 1. haftada retinal damarlarda lökosit birikimine neden olmakta, bu da kapiller tıkanıklıkla sonuçlanmaktadır. Lökosit birikimi endotel ve perisit hasarına yol açarak kapillerlerin asellüler hale gelmesine neden olmaktadır (37). PDR'li olguların vitreus örneklerinde ise ICAM 1, VCAM 1, E selektin, IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış saptanması DR patogenezinde inflamasyonun yerini göstermektedir (38,39). Proinflamatuvar sitokinlerin diyabetik retinada artması kan retina bariyer yıkımı, retinal lökostaz ve DR'ye bağlı apoptozis ile ilişkilendirilmektedir (40).

#### **2.3.4.8. Renin-Anjiyotensin Sistemi**

Hipertansiyon DR'de mikrovasküler komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörüdür. DR olgularında kan basıncının sıkı kontrolü hastalığın ilerlemesini

önlemektedir. Kan basıncı kontrolünde Renin-Anjiotensin Sistemi (RAS) son yıllarda önem kazanmıştır. Anjiotensin II damar endotel hücrelerinde VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin ekspresyonunu uyarak DR patogenezinde yer almaktadır (5).

#### **2.3.4.9. Karbonik Anhidraz**

Çeşitli çalışmalarda hücre dışı karbonik anhidrazın pH değerini arttırarak retinal vasküler geçirgenliği arttırdığı saptanmıştır (41).

#### **2.3.4.10. Vasküler Endotelyal Growth Faktör**

Hipoksi sonucu retina endotel hücreleri, perisitler ve pigment epitel hücrelerinden açığa çıkan VEGF retinada başlıca anjiogenez (neovaskülarizasyon) ve vasküler geçirgenlik artışına (ödem) yol açar (42,43). VEGF okludin üretimini azaltarak endotel sıkı bağlantılarına hasar verir ve retinal damarlarda ICAM-1 üretimini arttırır (44).

#### **2.3.4.11. Eritropoietin**

Retinal iskemi ve yüksek glikoz düzeyleri, oksidatif stres, inflamasyon ve bazı sitokinler gibi diğer intraoküler faktörlere yanıt olarak açığa çıkan eritropoietinin nöroprotektif etkilerinin olduğu ve retina damar endotel hücrelerinde angiogenik aktiviteyi VEGF'ten bağımsız arttırdığı saptanmıştır. İnsanlarda PDR'de göz içi eritropoietinin arttığı gösterilmiş ve hayvan deneylerinde eritropoietin inhibisyonu hipoksiye ikincil retinal neovaskülarizasyonu azaltmıştır (45).

#### **2.3.4.12. Büyüme Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü**

Bu iki hormon retina endotelindeki öncü hücrelerin fonksiyonlarını etkilerler. Retinal hipoksiye cevap olarak anjiogeneziste rol oynarlar. IGF-1 kan retina bariyerini bozarak geçirgenliği arttırabilir. Somatostatinin antianjiogenik ve retina için nöroprotektif olduğu gösterilmiştir (5).

Bütün bu mekanizmalar sonrasında DR’de ortaya çıkan en erken bulgu perisit kaybıdır. Perisitler mezankim kaynaklı, kontraktıl hücreler olup endotel hücreleriyle kompleks parakrin iletişim (PDGF  $\beta$ , TGF  $\beta$ , VEGF, angiopoetin 1 ve 2) içindedirler. Perisit kaybı başlıca AGE, Polyol yolağı ve oksidatif strese bağılı apoptozis ile gerçekleşir (5).

Bir diğerk bulgu endotel hasarıdır. ICAM-1 aracılığı ile gerçekleşen lökosit adezyonu endotel hücre apoptozisi ile sonuçlanır. Perisit ve endotel hücrelerinin kaybı asellüler kapillerlere ve mikroanevrizmalara neden olur. Bazal membranda kalınlaşma ve kapiller kaybı iskemiye, bu da neovaskularizasyona neden olur (5).

Kan retina bariyeri yıkımı ise makula ödeminde önemli bir faktördür. Kan retina bariyerinin yıkımı pek çok faktöre bağılıdır: Sıkı bağılantılardaki değışiklikler, perisit kaybı, endotel hücre kaybı, retinal damar lökostazı, veziküler iletinin artması, retina damar endotel ve RPE hücrelerinin yüzey membranlarının geçirgenliğinin artması, AGE reseptör aktivasyonu, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktörün azalması, retinal damarlarda genişleme ve vitreoretinal traksiyon bu yıkımda önemlidir (5).

Son yıllarda üzerinde en çok tartışılan konu DR’nin yalnızca mikrovasküler hasar sonucu mu ortaya çıktığıdır. Klinikte gösterilebilen değışiklikler damarsal yapıyla ilişkili olduğundan DR daha çok mikrovasküler bir hastalık olarak değılendirilmektedir. Yeni çalışmalar DR’nin aynı zamanda nöroretinal bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışmada diyabette ganglion hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve fotoreseptörlerde kayıp ve fonksiyon değışikliği ile sonuçlanan vasküler olmayan hasar gösterilmektedir (46). Diyabette hızlanmış nöronal apoptozis ve nöroretinal destek hücrelerinde kayıp-gliozis gösterilmiştir ve nöroprotektif ajanların tedavide yeri olabileceğı düşünölmüştür (47).

Diyabetteki nörodejeneratif değışiklikleri fundus muayenesi ile tanımak zordur. Retinadaki fonksiyonel değışiklikler vasküler patolojiden çok önce ortaya çıkar ancak klinik değılendirme zor olduğu için diyabetin nöral retinaya direkt etkisi mERG, kontrast duyarlılık, renk görme ve kısa dalga otomatize perimetri gibi yöntemler ile değılendirilebilir (5).

Nörodejenerasyonun patofizyolojisi ise diyabetin hücre dışı glutamati arttırmasının nörotoksisite ve apoptozis ile sonuçlanması ve diabetin insülin, PEDF, CNTF, NGF ve BDNF gibi nörotrofik faktörlere etkisiyle açıklanmaktadır (5).

İnsan retinasında yapılan kesitsel immünohistokimyasal çalışmalar diyabetik hastaların retina GH'de Bax, caspase-3 ve caspase-9 üretimini artarak GH'lerinin en azından bir kısmında apoptozise bağlı hücre ölümü olduğunu göstermiştir (48). Buna ek olarak diyabetik hastalarda GH'leri ve INT'daki bazı hücrelerde Bad, sitokrom c ve AIF için immünboyanmanın arttığı gösterilmiştir. Diyabetik retinalarda Cox-2, Akt ve Mcl-1 ekspresyonu değişmemektedir (49). Bu çalışmaların tümü diyabette insan GH'lerinin apoptozise giderek RSLT'da incelmeye neden olduğunu göstermektedir.

### **2.3.5. Diyabetik Retinopatide Görülen Klinik Bulgular**

#### **2.3.5.1. Mikroanevrizmalar**

Diyabetik retinopatinin ilk bulgusudur. 15-60µm çapında olabilir. Genellikle iç kapiller pleksusta (iç nükleer tabakada) gelişir, sıklıkla kapiller nonperfüzyon alanları ile ilişkilidir. Retinada küçük yuvarlak ya da oval parlak kırmızı renkte görülür, tıkanma ve hyalinizasyon gelişince renkleri sarıya döner. Kapiller duvarda perisit kaybının neden olduğu zayıflık ve artan intraluminal basınç sonucu gelişir. FFA'da tromboze olmamış mikroanevrizmalar hiperfloresans gösterir, klinik olarak görülenden daha fazla sayıdadır (50,51).

#### **2.3.5.2. Retina İçi Kanama**

Mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılması sonucu oluşur. RSLT hemorajileri, büyük yüzeysel prekapiller arteriyollerden köken alır, RSLT'nin yapısı nedeniyle alev şeklindedir. İntraretinal hemorajiler, venöz kapiller sonlanmalarından köken alır, retinanın orta tabakalarında kırmızı nokta/leke şeklinde görülür. Derin koyu yuvarlak hemorajiler, hemorajik retinal infarkt alanlarını temsil eder ve retinanın orta tabakalarında yer alır. FFA'da hipofloresans gösterir (50,51).

### 2.3.5.3. Sert Eksuda

Sert eksudalar permeabilite bozukluğu sonucu oluşurlar. DPT'daki lipoprotein ve lipit içeren makrofajlardan meydana gelir. Sınırları belirgin balmumu sarı renkli kck noktacıklar ve kümeler halinde (sirsine retinopati) bulunabilir. FFA'da hipofloresans gösterir (50,51).



Şekil 2.3. Mikroanevrizmalar, intraretinal hemorajiler ve sert eksudalar



Şekil 2.4. Sirsine retinopati

#### **2.3.5.4. Yumuşak Eksuda**

Atılmış pamuk görünümündeki bu lezyonlar kapiller ya da arteriyol tıkanmaları sonucu meydana gelir. Sinir lifi tabakasındaki nöronal debris birikintileridir. Sinir aksonlarının hasarına bağlı olarak kistoid yapılar şeklinde genişlemiş akson sonlanmalarıdır. İyileşirse debris otoliz ve fagositoz ile temizlenir. Kan damarlarının görünümünü bloke eden küçük, kabarık beyaz lezyonlardır. FFA'da hipofloresans gösterir, sıklıkla yakınında kapiller nonperfüze alanla birlikte (51, 52).

#### **2.3.5.5. Venöz Değişiklikler**

İskemide görülen venöz değişiklikler yaygın dilatasyon, tortuosite artışı, kıvrımlanma, boncuklanma ve sosis benzeri segmentasyondur. Venöz değişikliklerin retinal alandaki dağılımının fazlalığı proliferatif hastalığın gelişimi ile doğru orantılıdır (51).

#### **2.3.5.6. İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA)**

Retina vasküler yapılarının terminal özelliklerini kaybedip arteriyollerle venüller arasında arteriovenöz şantlardır. Kapiller yatak bypass edildiği için sıklıkla kapiller hipoperfüzyon alanlarının yanında gözlenir. FFA'da sızıntı olmaksızın kapiller tıkanıklık (dropout) alanlarının yanında fokal hipofloresans gösterir (51).

#### **2.3.5.7. Maküla Ödemi**

Maküla ödemi üç gruba ayrılmaktadır (52):

**a. Kistoid Maküla Ödemi:** Sıvının makülada hem hücre içerisinde hem de hücreler arasında toplanması sonucu ortaya çıkar. FFA'da çiçek paterni verir.

**b. Fokal Maküla Ödemi:** Belirli bir kapiller lezyondan kaynaklanan fokal floresein sızıntısı alanları ile karakterizedir. Mikroanevrizmalardan kaynaklandığı düşünülen ve plazma lipoproteinlerinden oluşan sert eksuda halkası fokal ödeme eşlik edebilir.

**c. Diffüz Maküla Ödemi:** Kan retina bariyerinin yaygın olarak bozulmasından kaynaklanan diffüz sızıntı ve sıklıkla kistoid maküla ödeminin eşlik ettiği yaygın retinal kapiller anomaliler ile karakterizedir. Bu olguların görme prognozu kötüdür.

Bu klasik sınıflandırmanın dışında; ETDRS tarafından, klinik anlamlı maküler ödem (KAMÖ) kavramı tanımlanmıştır (53). KAMÖ tanımının kapsadığı lezyonlar:

- Fovea merkezinden itibaren 500 µm mesafe içinde kalan alandaki retinal kalınlaşma
- Fovea merkezinden itibaren 500 µm mesafe içinde kalan alanda sert eksudalar ve komşu retinada kalınlaşma
- Fovea merkezinden itibaren bir disk çapı alan içinde, en az bir disk çapı büyüklüğünde retinal kalınlaşma olarak tanımlanır.

Makula ödemi DR'de en ciddi görme kaybı nedenidir. ETDRS ciddi makula ödeminde 3 yılda ciddi görme kaybı oranını %32 olarak bildirmiştir.



**Şekil 2.5.** Diffüz maküla ödemi



### 2.3.5.8. Neovaskularizasyon

İç retina katlarının iskemisine bağlı gelişir. Venöz endotelin proliferasyonu ile başlar. Retina iç yüzeyi ile ILM arasında gelişen bu damar yapısı, zamanla ILM'yi delerek vitreus boşluğuna doğru ilerler. Retina yüzeyinde, optik sinir başında görülürler. FFA'da ilerleyen evrede yaygın sızıntı izlenir (50).

### 2.3.5.9. Hemoraji

Preretinal ve vitreus hemorajisi neovasküler dokulardan kaynaklanır. Lokalizasyon ve yoğunluklarına göre ani görme kaybına yol açarlar.

### 2.3.5.10. Vitreus Dekolmanı

Retinadaki iskemiye veya yapısal defektlere bağlı olarak vitreus kontraksiyonu gelişebilir. Tam vitreus dekolmanının olması retinopatinin gerilemesine yol açarken, kısmi dekolman traksiyonel dekolmanın gelişmesine neden olabilir (50).



**Şekil 2.6.** Optik disk neovaskularizasyonu, intraretinal hemorajiler, yumuşak eksudalar

### **2.3.6. Diyabetik Retinopati Sınıflaması**

DRP için günümüzde kabul edilen sınıflandırma Modifiye Airlie House sınıflamasını temel alan ve stereoskopik fundus fotoğraflarının evrenmesiyle gerçekleştirilen “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS) grubunun yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflama klinik DRP'nin evrelendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. Bu sınıflamada DR; NPDR ve PDR olarak iki ana gruba ayrılmıştır. NPDR kendi içinde hafif, orta, şiddetli, PDR ise erken ve yüksek riskli olarak alt gruplara ayrılmıştır (4).

#### **2.3.6.1. Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati**

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

#### **Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati Evreleri**

- A. Hafif NPDR: Sadece mikroanevrizmalar
- B. Orta NPDR: Sadece mikroanevrizmalardan ileri, fakat ciddi NPDR'den daha hafif,
- C. Şiddetli NPDR: PDR belirtileri olmadan aşağıdakilerden herhangi biri (4–2–1):
  - Her dört kadranda mikroanevrizmalar ve ciddi intraretinal hemorajiler,
  - En az iki kadranda belirgin venöz boncuklanma,
  - En az bir kadranda orta İRMA olması (4,54).

### **2.3.6.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati**

Proliferatif diyabetik retinopati komponentleri, optik diskte (NVD) veya retinanın başka herhangi bir yerinde (NVE) neovaskularizasyon, preretinal hemoraji, vitreus içi hemoraji, fibröz doku proliferasyondur. PDR gelişmeden önce retinanın ¼ kadranından fazlasının nonperfüze olması gerekir.

#### **Proliferatif Diyabetik Retinopati Evreleri:**

##### **a. Erken PDR**

Neovaskularizasyon mevcuttur. Yüksek riskli PDR'de tanımlanan tablo oluşmamıştır.

##### **b. Yüksek riskli PDR**

Aşağıdakilerden herhangi biri:

- NVD (standart fotoğraf 10A'ya denk ya da daha ileri) ± vitre içi veya preretinal kanama
- NVD (standart fotoğraf 10A'dan hafif) ve eşlik eden vitre içi ve/veya preretinal kanama
- NVE (1/4 disk çapına eşit ya da daha büyük) ve eşlik eden vitre içi ve/veya preretinal kanama (4,54).

### **2.3.7. Diyabetik Retinopati Tanı Yöntemleri**

Diyabetik retinopatinin erken tanısı ve uygun tedavisi kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu aşamada ilk yöntem iyi bir fundus muayenesidir, biomikroskopide kontakt veya non kontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksudaların takibi ve iskemik alanların bulunması mükemmel bir şekilde yapılabilir.

### **2.3.7.1. Renkli Fundus Fotoğrafi**

Renkli fundus fotoğraflaması ile stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılarak görüntüler alınır. Hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir.

### **2.3.7.2. Fundus Floresein Anjiyografisi**

Mikroanevrizmalar ve artmış kapiller permeabilite FFA'da erken saptanabilir değişikliklerdir. Kapiller non-perfüzyon alanları retinal iskemiyi, foveal avasküler zonda genişleme maküler iskemiyi gösterir.

Retinal neovaskülarizasyonlar kapiller nonperfüzyona komşu alandan sızıntı ile karakterize damar yumaklarıdır. Diyabetik makula ödemi; mikroanevrizmalardan sızıntıya bağlı 'fokal' ve kan retina bariyerinin bozulmasına bağlı 'diffüz' olmak üzere iki anjiyografik patern gösterir (55).

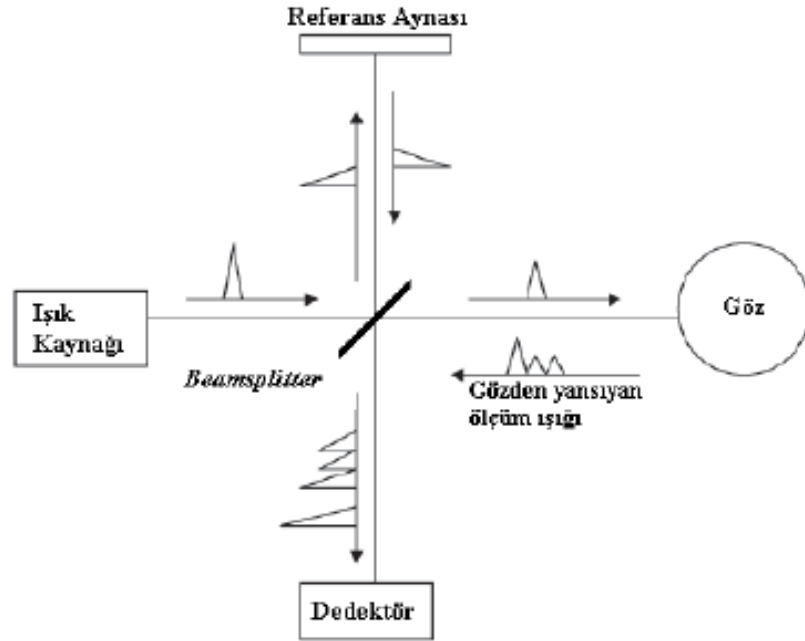
### **2.3.7.3. Optik Koherens Tomografi**

Optik koherens tomografi, biyolojik dokulardan mikron seviyesinde tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntü tekniğidir. Burada ultrasonda kullanılan ses dalgası yerine 800-840 nm arasında değişen diod lazer ışık kaynağı kullanılmaktadır. Ultrasonda yansıtan bir nesneden geriye dönen bir ses dalgasının gecikmesi ölçülürken OKT'de düşük koherensli bir interferometre aracılığı ile geriye yansıyan ışık dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür (56,57). İlk defa Huang ve ark. tarafından geliştirilen OKT 1991 yılında yayınlanmıştır (58). Oftalmojide ilk kullanımı ise 1994 yılında Dr.Puliafito ve Dr.Schuman tarafından bir biyomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan örnek OKT'nin retina hastalıkları, ön segment ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (59).

OKT çalışma prensibi olarak yansıyan ışığın görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Standart kameralardan elde edilen iki boyutlu görüntüden farklı olarak derinlik boyutu da olup, aksiyel çözünürlüğü 5-10 mikrondur. Yüksek çözünürlüğü sayesinde mikroskop altındaki görüntüye benzer şekilde kesitsel görüntüler elde edebilmektedir. Ses dalgasından farklı olarak ışık hava-doku ara

yüzeyini geçebilmektedir. Dolayısı ile ultrason görüntülemesinden farklı olarak OKT’de görüntülemenin mümkün olması için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir. OKT görüntü elde ederken dokuya zarar vermemektedir. Bu nedenlerle OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak tanımlanmaktadır (60,61).

OKT’lerde superluminesan diod lazer kaynağından çıkan 800nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte ve ışık göze girmeden önce ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarı saydam bir aynadan geçmektedir. Işın ayırıcıdan geçen ışın demeti aynanın yardımı ile ikiye ayrılmaktadır. İkiye ayrılan bu ışın demetinin bir yarısı tarama yapılacak göze, diğer yarısı ise dedektör aynasına mesafesi bilinen referans aynasına yönlendirilir. Referans aynasına yönlendirilen ışık mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek bir dalga olarak dedektöre geri dönmekte iken, göze yönlendirilen ölçüm ışığı gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak gecikme zamanıyla uyumlu ve farklı şiddette dalgalara ayrılarak geriye dönmektedir. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilmektedir (62).



Şekil 2.7. OKT çalışma prensibi (62)

OKT farklı doku katmanlarından yansıyan ışınlardaki gecikmeyi hesaplamaktadır. Bu sebeple dedektöre daha yakın olan doku katmanından yansıyan ışık, derinde yer alıp daha uzak yerleşimli katmanlardan daha kısa bir gecikme zamanına sahip olacaktır. Bu gecikme zamanına göre yansıyan ışığın amplitüdlerinin dağılım aksiyel A-tarama olarak gösterilmektedir. Aksiyel olarak 500 ayrı noktanın optik yansıtıcılıklarının dokudaki uzaklıklarına karşılık gelecek şekilde işaretlenmesi ile A-tarama görüntü elde edilmektedir. Bu işlem referans aynanın hareket ederken algılayıcılardaki sinyallerin boyutunu ölçmesi ile sağlanmaktadır. B-tarama görüntü ise 2.5 sn gibi kısa bir sürede, elde edilen ardışık 100 A-tarama görüntüsünün birleştirilmesiyle elde edilmektedir (60,61).

### **2.3.8. Optik Koherens Tomografi Sistemleri**

OKT sistemlerinin 1995 yılında klinik kullanıma girişinden günümüze birçok teknolojik gelişim yaşanmıştır. Günümüzde çok yüksek çözünürlüklü ve çok daha hızlı cihazların üretimi mümkün olmuştur. OKT sistemleri genel olarak aşağıdaki şekilde sıralanmaktadır.

#### **2.3.8.1. Zamana Bağımlı Standart OKT (Time Domain OKT, TD-OKT)**

Klasik olarak farklı derinlik ve optik özelliklerdeki dokulardan yansıyan ışığın uğradığı zamansal gecikme interferometre ile ölçülmektedir ve referans ayna hareketlidir. A-tarama görüntüler elde edilmekte ve ardışık A-tarama görüntüleri birleştirilerek B-tarama görüntüler oluşturmaktadır. OKT III (Stratus OKT), OKT I ve OKT II'ye göre daha güncel ve daha hızlı olan modeldir. Teknik veriler olarak OKT I ve II'de 100 A-tarama/500 nokta/50000 piksel özelliklerine sahipken, OKT III'de ise 512 A-tarama/1024 nokta/525000 piksel özelliğine sahiptir. Görüntüleme hızı olarak da benzer şekilde OKT III, OKT I ve II'ye göre 4 kat daha hızlıdır. Çözünürlük kalitesi açısından karşılaştırılırsa; OKT III yaklaşık 7-8 mikron aksiyel çözünürlük miktarına sahipken, OKT I ve II'de aksiyel çözünürlük 10 mikrondur. Stratus OKT, TD-OKT denilince daha çok akla gelen ileri formdur (63).

### 2.3.8.2. Fourier-Domain OKT (Spektral Domain OKT, SD-OKT)

Klinisyenlerin güncel kullanımında olan ve TD-OKT'ye göre hızlı ve daha yüksek çözünürlüklü olan OKT sistemidir. Spektrofotometre aracılığıyla referans yoldan dönen ışıklar ve dokudan gelen ışıklar birleştirilmektedir. Elde edilen her bir A-tarama giriş sinyali fourier transformasyon aracılığıyla çözülmekte ve verilerin hızla işlenmesi sağlanmaktadır. Görüntü TD-OKT'ye göre 50-100 kat daha hızlıdır. TD-OKT'ye göre aksiyel ve transvers taramalardaki çözünürlük ve piksel değeri çok yükselmiştir. Görüntü oluşturma hızı saniyede 18000-40000 A-taramaya kadar çıkarılmıştır. Bu cihazlarla üç boyutlu hacim analizi mümkün hale gelmiştir. Göz hareketlerinden daha az etkilenir ve gerçek zamanlı görüntüleme yapabilmektedir (57,61,64,65).



**Şekil 2.8.** Kliniğimizde kullanılan SD-OKT (Cirrus HD-OKT)

### 2.3.8.3. Çok Yüksek Çözünürlüklü OKT Sistemleri

Işık kaynağı olarak geniş bant lazerin kullanıldığı OKT sistemidir. Drexler ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Hayvanlarda yapılan ölçümlerde 1 mikronluk çözünürlük elde edilirken, insanlarda 3-3,5 mikron seviyesindedir. Kullanılan yüksek lazer ışık kaynağının maliyeti ve ebat olarak büyüklüğü nedeniyle günümüzde sadece laboratuvar koşullarında araştırma amaçlı kullanılmaktadır (66,67).

#### **2.3.8.4. OKT Oftalmoskop (OKT/SLO)**

Bu sistemde yüksek çözünürlüklü OKT görüntüleri ile yüzey tarayıcı özelliği olan SLO birleştirilmiştir. Işık kaynağı olarak bant genişliği 20nm olan diod lazer kullanılmaktadır. Bu kombine cihaz sayesinde OKT ile iç detayları taranan dokunun SLO ile de yüzey detayları değerlendirilmektedir (61).

#### **2.3.8.5. Spektralis (HRA/OKT)**

Spektral OKT ile FFA tek bir cihazda birleştirilmiştir. Sistemde eş zamanlı olarak kesit tarama ve referans tarama imkanı sunan dual lazer tarayıcı sistem mevcuttur. Kesitsel tarama ile elde edilen görüntüden belirlenen referans noktalarından; FFA, İndosiyanın yeşil anjiyografi, infrared görüntü, fundus otofloresans veya red-free görüntüler oluşturulabilmektedir. Saniyede 40000 A-tarama yapan SD-OKT sisteme entegredir. Transvers kesitlerde çözünürlük düzeyi 14 mikron iken aksiyel kesitlerde bu değer 7 mikrondur. Referans tarama ile elde edilen beş farklı görüntüleme modu sayesinde, farklı dalga boyları ile farklı anatomik özelliklerin belirlenmesi mümkün olmaktadır (61).

#### **2.3.9. Diyabetik Retinopatide Optik Koherens Tomografi**

Optik koherens tomografi, DR'de yardımcı bir tanı yöntemidir. Klinik değerlendirme FFA ile birlikte ele alındığında faydalı olur. Bunun yanında özellikle artan çözünürlük ile birlikte makülayı ilgilendiren değişikliklerin belirlenmesinde OKT'nin önemi ortaya çıkmıştır. DMÖ tedavisinde kullanılan intravitreal steroidlerin ve anti-VEGF'lerinin endikasyonları, tekrar tedavi uygulamaları ve takiplerinde yine OKT kullanılmaktadır. İleri derecede lens kesafeti ya da yoğun vitreus içi kanaması olmayan diyabetik retinopatili tüm olgularda OKT makülayı değerlendirmemizi sağlayan basit ve hızlı bir görüntüleme yöntemidir (68).



### 2.3.9.1. Diyabetik Makula Ödemi

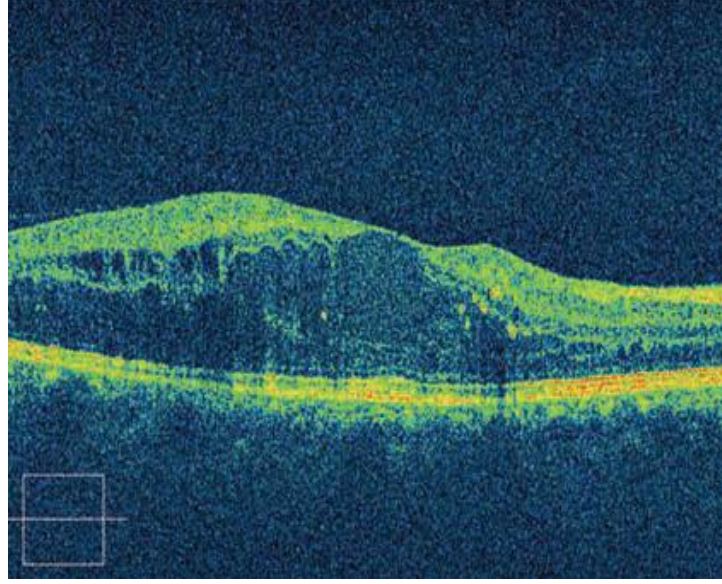
OKT retinanın kalınlığı, retinal kalınlaşmanın yaygınlığı, maküler sinir tabakasının hacmi ve vitreoretinal yüzeyin yapısı ve tedaviye yanıt hakkında bilgi vermektedir. Retinal kalınlaşmanın değerlendirilmesinde OKT biyomikroskopiye göre daha üstündür. Retinal kalınlık ölçümleri yaş ve refraktif hata derecesinden etkilenmemektedir. FFA'dan farklı olarak OKT ile sızıntının iç kan-retina ve/veya dış kan-retina engelindeki bozukluktan kaynaklanıp kaynaklanmadığı anlaşılır. Bununla birlikte vitreomaküler traksiyon sonucu gelişen makula ödeminin teşhisinde tartışılmaz olarak üstündür (69).

OKT sonuçlarına göre diyabetik retinopatiye özel yaygın şekilde kabul görmüş bir makula ödemi sınıflamasından bahsetmek mümkün değildir. Başka sebeplere bağlı makula ödemlerinde olduğu gibi OKT'deki DMÖ'leri kistik ve diffüz olmak üzere iki başlık altında incelenebilir (70).

Kistik makula ödemi daha sık görülen tiptir ve genellikle FFA'da klasik kistoid makula ödemi bulguları ile birlikte bulunur. Bu olgularda içlerinde yansıma özelliği olmayan sıvı bulunan intraretinal kistik boşluklar vardır. Bu kistik boşluklar birbirlerinden net olarak seçilebilen septalar ile ayrılmaktadır. Genellikle kistlerin neden olduğu retina kalınlaşmasına bağlı olarak fovea çukurluğu kaybolmuştur. Beraberinde retina içinde yüksek yansımaya neden olan gölgeler olarak seçilen intraretinal eksüdalar bulunabilir.

Diffüz tipte makula ödeminde ise retina yaygın bir şekilde kalınlaşmıştır. Retina içi kistik boşluklar yoktur. Genellikle kalınlıkla ilişkili olarak fovea çukuru seçilememektedir. Bu tip makula ödeminde epiretinal membran mevcudiyeti sıkça görülmektedir. Bir de bazı yazarlar tarafından kabul edilen kistoid dejenerasyon tanımlaması vardır. Kistoid dejenerasyonda retina içi geniş kistik boşluklar vardır. Genelde kist sayısı bir ya da birkaç ile sınırlıdır ve aralarındaki septalar ya net seçilemez ya da çok incelmıştır. Kistoid dejenerasyonu kistik tip makula ödeminde ayıran en önemli fark, kistoid dejenerasyonda fovea bölgesinde kist dışında kalan retina dokusunun çok az oluşudur. Başka bir ifade ile kistoid dejenerasyonda sağlıklı retina dokusu kalmamıştır. Bu tablo genellikle uzun süren kistoid makula ödemi olan

olgularda ortaya çıkmaktadır ve görsel prognozu kistik tip makula ödeme göre daha kötüdür (68).



**Şekil 2.9.** OKT’de diyabetik makula ödemi

### **2.3.9.2. Sert Eksudalar**

Sert eksudalar yüksek lipid içeriklerinden dolayı yüksek yansıtıcılı birikimler olarak gözükürler. Hafif olgularda genellikle DPT’da yer alırlar. Ağır olgularda bütün retina katlarında ve hatta retina altında birikerek makuler skar oluşumuna yol açabilirler. Retinal eksudalar genellikle makula ödeme eşlik ederler. Lazer tedavisi sonrasında ödemin çekilmesi ile birlikte sert eksudaların emilimi uzun sürebilmektedir. OKT’de retinal kalınlaşmanın eşlik etmediğinin görülmesi gereksiz lazer tedavisini önlemek için faydalıdır.

### **2.3.9.3. Yumuşak Eksudalar**

Yumuşak eksudalar prekapiller arterioller tıkanma nedeniyle aksoplazmik taşımanın durması sonucu gelişen ganglion tabakasının lokalize şişme alanlarıdır. OKT’de retinanın iç yüzeyinde lokalize retinal kalınlaşma alanları şeklinde görülürler.

#### **2.3.9.4. Retinal Lazer Skarları**

Konvansiyonel olarak tedavi edilen gözlerde lazer skarları RPE-koroid bileşkesindeki yüksek yansıtıcılı çizgide düzensizleşmeye neden olmaktadır.

#### **2.3.9.5. Retinal Kanamalar**

Nokta kanamalar retinanın iç katlarında yer alırlar. Boyutları çok küçük ve yansıtıcılıkları düşük olduğundan OKT kesitlerinde nadiren görülürler. Yama tarzında kanamalar ise retinanın dış katmanlarında yer alan nispeten daha yüksek yansıtıcılıklı lezyonlar şeklinde görülürler.

#### **2.3.9.6. Yeni Damarlanmalar**

Retinanın yüzeyinde ilerleyen retinal yeni damarları OKT'de görmek genellikle mümkün değildir. Büyük yeni damarlar retinal yüzeyde yüksek yansıtıcılıklı tomurcuklar şeklinde seçilirler. Vitreusun içine ilerlemiş olan yeni damarlar retinal yüzeyden vitreusa uzanan ince ve düzensiz yüksek yansıtıcılı yapılar olarak seçilirler.

#### **2.3.9.7. Vitreoretinal Çekintiler**

Proliferatif DR'nin doğal sürecinde ve bazen de panretinal lazer tedavisi sonrasında belirgin vitreoretinal çekintiler gelişebilir. Bu yapılar sıklıkla fundus biyomikroskopisinde klinik olarak görülebilirler.

#### **2.3.9.8. Traksiyonel Makula Deliği**

Traksiyonel makula dekolmanının olduğu bazı olgularda makula deliği gelişebilmektedir. İdiyopatik makula deliğinden farklı olarak makulada sıklıkla belirgin bir traksiyon vardır, makula dekoledir ve retinada yaygın diffüz veya kistoid bir kalınlaşma söz konusudur.

### **2.3.9.9. Subhyaloid Kanama**

Subhyaloid kanama retinal yüzeyden kabarık, normal retina üzerinden keskin sınırla başlayan yüksek yansıtıcı bir kubbe şeklinde görülürler. Bazı olgularda hemoraji yer çekiminin etkisiyle arka hyaloidin retinadan ayrılma sınırında birikir (56).

### **2.3.10. Optik Koherens Tomografi ile Ganglion Hücre Analizi**

SD-OKT ile yüksek rezolüsyonlu makular kalınlık haritaları elde etmek için bir retina bölgesinde çoklu taramalar yapılabilmektedir. SD-OKT sinir lifi tabakası, GHT ve IPT'dan oluşan 3 tabakalı ganglion hücre kompleksinin (GHK) kalınlık haritalarını oluşturabilmektedir (71). Yüksek rezolüsyonlu SD-OKT üç boyutlu olarak otomatik segmentasyonu yaparak her bir katmanın kalınlığını ayrı ayrı ölçebilmektedir. (6,7).

GHK özellikle nörodejeneratif bir hastalık olan glomda GH hasarını tespitite yaygın olarak kullanıma girmiştir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar glom hastalarında makulada GHK kalınlığı ölçümünün RSLT kalınlığı ölçümü ile aynı tanısal değerde olduğunu göstermektedir (72-74). Bununla birlikte GHK ölçümlerinin erken glomda peripapiller RSLT parametrelerine üstün olduğu, orta ve ileri glomda ise karşılaştırılabilir tanısal değeri olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (73,74).

Vasküler hasarla birlikte nöronlarda da dejenerasyona neden olan DM'da ganglion hücre analizi son zamanlarda önem kazanmaya başlamıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul onayı alındı. Temmuz 2010 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 60 Diyabetes mellitus (DM) tanılı hastanın 108 gözü ve 60 sağlıklı gönüllünün 104 gözü çalışma kapsamına alındı. DM tanısı almış hastalar DR'si olmayan 30 hastanın 56 gözü (Grup 1), nonproliferatif DR'si olan 30 hastanın 52 gözü (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak 60 sağlıklı gönüllünün 104 gözü (Grup 3) alındı. Tüm hastaların dosya bilgileri ve optik koherens tomografi (OKT) ölçümleri retrospektif olarak incelendi.

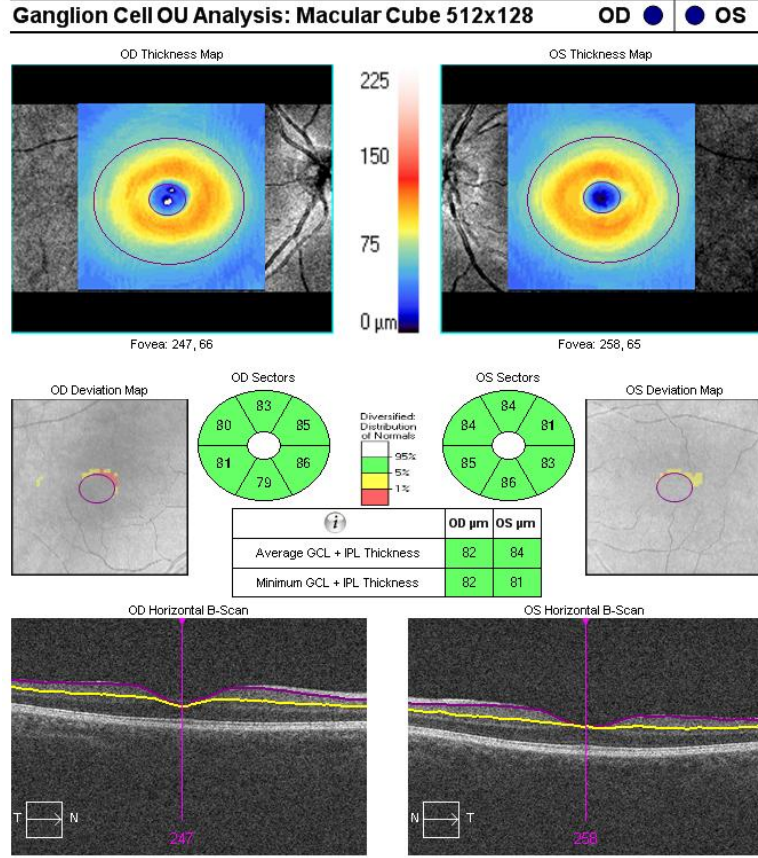
Çalışmaya 40-85 yaş arası, sferik refraksiyon değeri  $\pm 5D$ , silindirik refraksiyon değeri  $\pm 3 D$  olan, Tip 2 DM ve hipertansiyon (HT) dışında sistemik hastalığı olmayan hasta grubu ve HT dışında sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireyler dahil edildi. Tanı sırasında detaylı tıbbi hikayesi alınmış, HT ve DM açısından sistemik sorgulaması yapılmış, HbA1c değerleri kaydedilmiş, refraksiyon ölçümleri alınmış, Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve nonkontakt tonometre ile göz içi basıncı (GİB) ölçülmüş, biyomikroskopik ön ve arka segment muayeneleri yapılmış, OKT ölçümleri alınmış hastalar ve sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edildi.

DR dışında retina ve optik siniri etkileyecek göz patolojisi olan, makula ödemi olan, geçirilmiş lazer tedavisi, göz cerrahisi ya da travma öyküsü olan, arka segment parametrelerini etkileyecek topikal ya da sistemik ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

DM hastaları diyabetik retinopatinin evresine göre 2 gruba ayrıldı; diyabetik retinopatisi (DR) olmayan gözler Grup 1'e (30 hastanın 56 gözü), nonproliferatif diyabetik retinopatili (NPDR) gözler Grup 2'ye (30 hastanın 52 gözü) dahil edildi. DM'u olmayan sağlıklı gözler kontrol grubu olarak Grup 3'e (60 hastanın 104 gözü) dahil edildi. DM hastaları diyabet süresi 0-10 yıl, 11-20 yıl, 21 yıl üzeri olarak 3 grup olarak kaydedildi. HT öyküsü olan hastalar ve sağlıklı bireylerin HT süresi ve HT evresi kaydedildi.

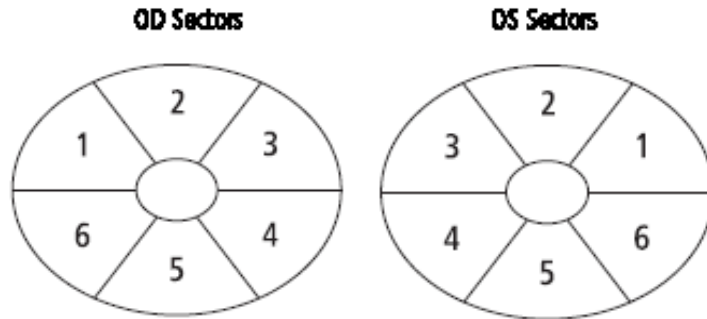
OKT ölçümü Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Software 6.0) cihazı ile yapıldı. Tüm katılımcılarda maküla incelemesi ve ganglion hücre analizi yapıldı. Ölçümlerde sinyal kalitesi 5/10 ve üzeri olan görüntüler değerlendirilmeye alındı. OKT’de 6 mm x 6 mm tarama alanında 512x128 maküler küp analizinde makula ödemi tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Cirrus HD-OKT’nin 6.0 yazılımında bulunan ganglion hücre analizi (GHA), 512x128 maküler küp analizindeki veriyi kullanarak ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabaka (IPT) kalınlıkları toplamını ölçmektedir. GHA ekranında 6mm x 6mm alanda GHT+IPT kalınlığını gösteren kalınlık haritası ve fovea merkezli bir oval halka, GHT+IPT kalınlığını normatif veri ile karşılaştıran bir deviasyon haritası, oval halka içindeki ortalama ve minimum kalınlıkları gösteren kalınlık tablosu vardır. Ekranın alt kısmında yer alan sektörler kalınlık haritası oval halkanın üstte 3 eşit parça, altta 3 eşit parça olacak şekilde 6 bölüme ayrılmış şeklindedir. En altta yer alan horizontal B-taramaların üzerinde segmentasyon çizgileri mevcuttur. Mor çizgi GHT’nin iç sınırı ve aynı zamanda RSLT’nin dış sınırını belirler. Sarı çizgi ise IPT’nin dış sınırını belirler.



**Şekil 3.1.** Ganglion hücre analizi OKT çıktısı

Sektörel veriler vertikal iç aks yarıçapı 0.5mm, dış aks yarıçapı 2.0mm ve horizontal iç aks yarıçapı 0.6mm, dış aks yarıçapı 2.4mm olan ve yatay konumda %20 uzamış 14.13mm<sup>2</sup> lik iki oval halkanın 60°lik 6 segmente bölünmesinden elde edilir. Sektörler Şekil 3.2.'da gösterildiği gibidir (75).



**Şekil 3.2.** Makulanın segmentasyonu

1.Superior Temporal (ST), 2. Superior (S) 3.Superior Nazal (SN) 4. İnfierior Nazal (IN) 5. İnfierior (I) 6. İnfierior Temporal (IT)

Çalışmamızda santral makula kalınlığı (SMK), GHT+IPT kalınlık ortalaması (GHT+IPT-ort), minimum değeri (GHT+IPT-min) ve 6 segmentteki kalınlık verileri kaydedildi. Kalınlık değerleri mikron ( $\mu\text{m}$ ) olarak alındı.

Olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, II, USA) 19.0 Windows paket programı kullanıldı. Gruplar arası dağılım uygunluk testi olarak kategorik değişkenler için Ki-Kare ve sayısal değişkenler için Kolmogrov-Simironov z testi kullanıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik test olarak Independent Samples t-test, nonparametrik test olarak ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin ve varsa ilişkinin yönünün ve gücünün incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. GHT ortalama için cut off değerini belirlemek amacıyla ROC curve (Receiver-Operating Characteristic) analizi yapıldı.  $P \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

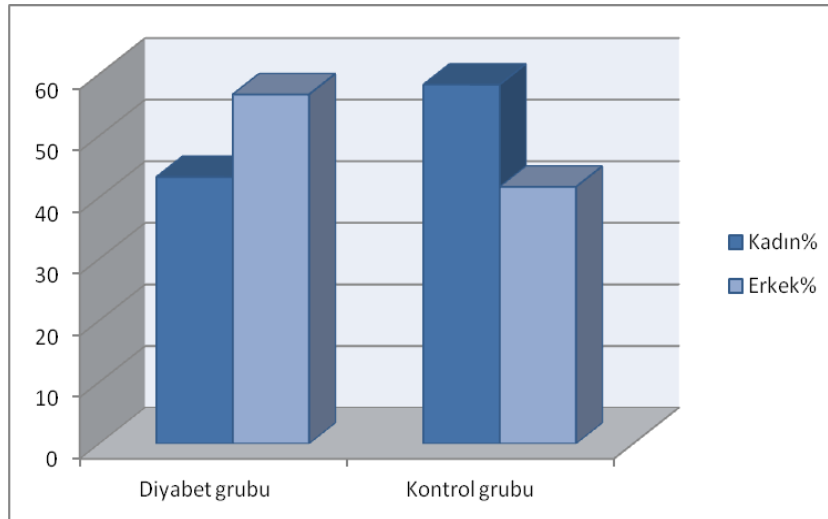


## 4. BULGULAR

Çalışmaya Temmuz 2010 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran veya takipli 60 DM hastasının 108 gözü ve 60 sağlıklı gönüllünün 104 gözü çalışma kapsamına alındı. DM hastaları DR evresine göre iki gruba ayrıldı. DR'si olmayan gözler Grup 1'e (30 hastanın 56 gözü), NPDR'li gözler Grup 2'ye (30 hastanın 52 gözü) dahil edildi. DM'si olmayan sağlıklı gözler kontrol grubu olarak Grup 3'e (60 hastanın 104 gözü) dahil edildi. Toplam 120 hasta ve sağlıklı gönüllünün 212 gözü çalışma kapsamında değerlendirildi.

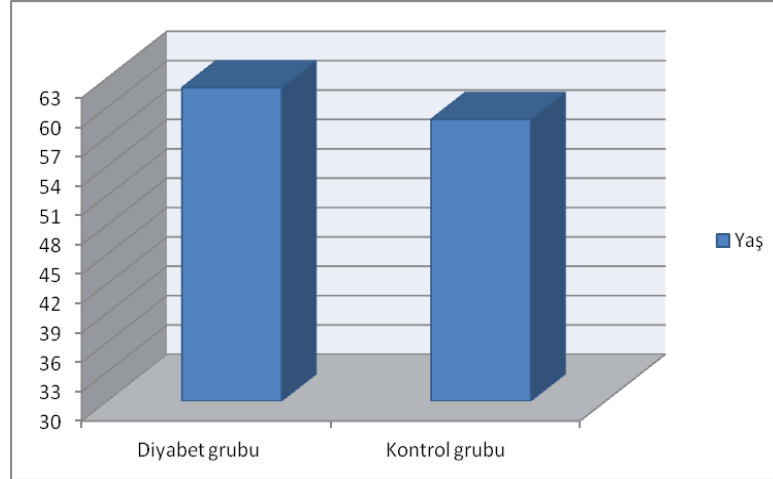
Çalışmaya dahil edilen Grup 1'deki 56 gözün 29'u (%13,67) sağ göz, 27'si (%12,73) sol gözdü. Grup 2'deki 52 gözün 27'si (%12,73) sağ göz, 25'i (%11,79) sol gözdü. Kontrol grubunda bulunan 104 gözün 50'si (%23,58) sağ göz, 54'ü (%25,46) sol gözdü.

DM hastalarının 26'sı (%43,3) kadın, 34'ü (%56,7) ise erkek, kontrol grubunun 35'i (%58,3) kadın, 25'i (%41,7) erkek idi. Yapılan Ki-Kare testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,100$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 4.1).



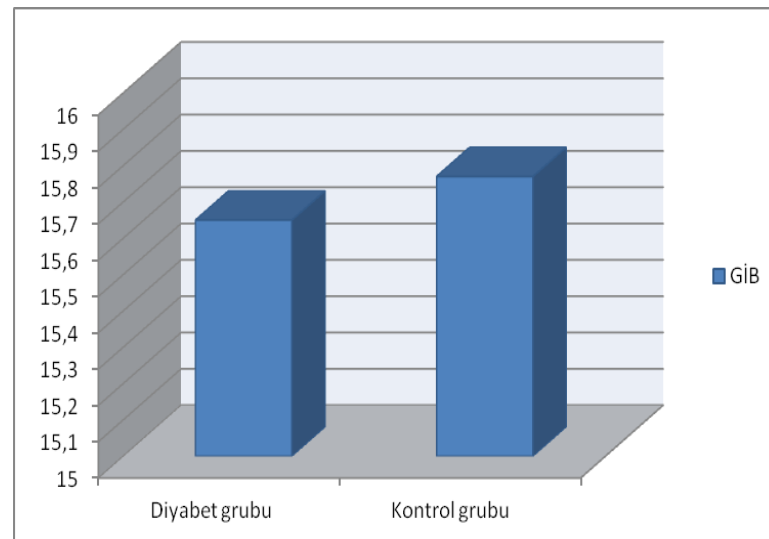
Şekil 4.1. Grupların cinsiyet dağılımı (%)

DM hastalarının yaşı 40 ile 84 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $62,01 \pm 11,26$  yıl iken, sağlıklı kişilerin yaşı 40 ile 85 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $58,77 \pm 8,99$  yıl idi. Kolmogrov-Smirnov testinde iki grubun yaş dağılımı normal olarak izlenirken, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,181$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Grupların yaş ortalamaları (yıl)

GİB değerlerinin ortalaması, DM hastalarında  $15,65 \pm 2,61$  mmHg iken, kontrol grubunda  $15,77 \pm 2,68$  mmHg idi. İki grup arasında GİB açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,925$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** Grupların ortalama GİB değerleri (mmHg)

Snellen eşeli ile ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalaması DM hastalarında  $0,896\pm 0,191$  iken, kontrol grubunda  $0,853\pm 0,223$  olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,183$ ,  $p>0,05$ ).

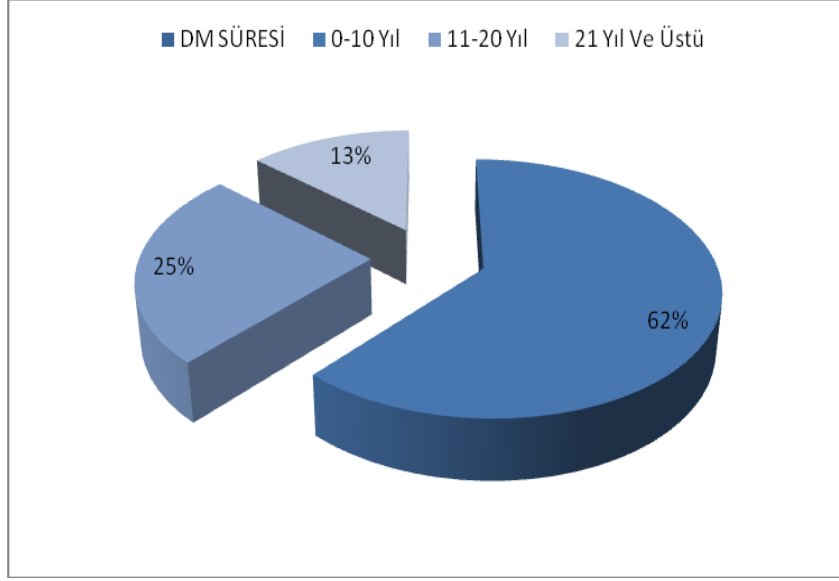
DM hasta grubundaki hastaların 41'inde (%68) HT öyküsü mevcutken, kontrol grubunun 19'unda (%32) HT öyküsü mevcuttu. Yapılan Ki-Kare analizinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ). Diyabetik hastalardan HT olanlarda ortalama HT süresi  $11,46\pm 9,02$  yıl idi. Diyabetik hastaların 14'ünde (%23,3) Evre 1 hipertansif retinopati, 8'inde (%13,3) Evre 2 hipertansif retinopati mevcuttu. Kontrol grubunda HT olanlarda ortalama HT süresi  $11,36\pm 10,47$  yıl idi. Kontrol grubunun ise 5'inde (%8,3) Evre 1 hipertansif retinopati, 1'inde (%1,7) Evre 2 hipertansif retinopati mevcuttu.

**Tablo 4.1.** DM Hasta ve Kontrol grubunun yaş, GİB, EİDGK ortalamaları ve cinsiyet, HT varlığı oranları

	DM Hastaları	Kontrol	p Değeri
Yaş	$62,01\pm 11,26$	$58,77\pm 8,99$	0,181**
Cinsiyet(K%)	43,3%	58,3%	0,100*
Göz içi basıncı (GİB)	$15,65\pm 2,61$	$15,77\pm 2,68$	0,925**
Görme keskinliği (EİDGK)	$0,896\pm 0,191$	$0,853\pm 0,223$	0,183**
Hipertansiyon varlığı	68%	32%	0,000*

(\*Ki kare, \*\*Kolmogrov-Smirnov z)

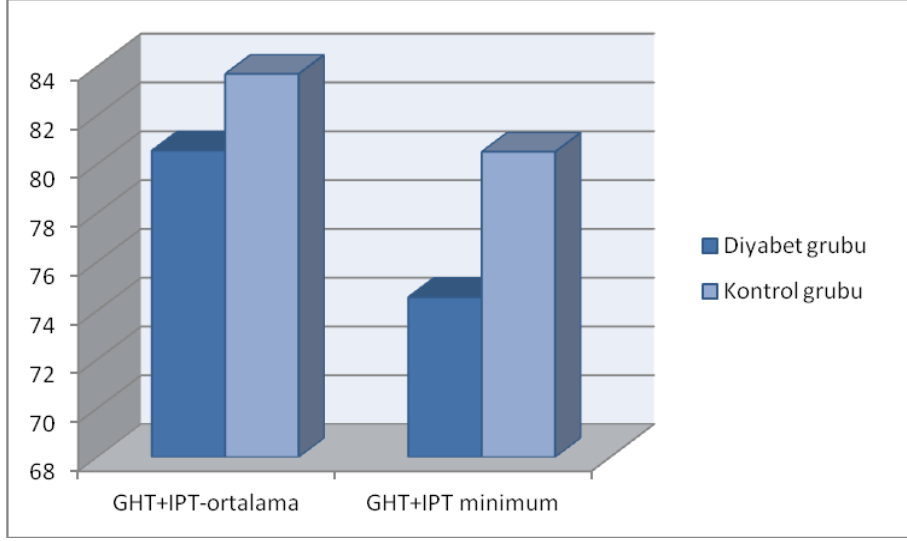
Diyabet süresi diyabet hastalarının 37'sinde (%61,7) 0-10 yıl, 15'inde (%25) 11-20 yıl, 8'inde (%13,3) 21 yılın üzerindeydi. Hastaların HbA1c düzeyi %5,04 - %13,6 arasında değişmekte olup ortalama  $8,22\pm 1,76$  idi (Şekil 4.4.).



**Şekil 4.4.** DM hastalarının diyabet süresi dağılımı (%)

Gruplar arasında GHT+IPT kalınlık ortalaması (GHT+IPT-ort) karşılaştırıldığında DM olan grupta  $80,56 \pm 7,97 \mu\text{m}$  ( $54-98 \mu\text{m}$ ), kontrol grubunda ise  $83,7 \pm 5,93 \mu\text{m}$  ( $68-99 \mu\text{m}$ ) idi. Uygulanan Mann-Whitney U testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,002$ ,  $p<0,05$ ). Bu istatistiksel farka göre DM hastalarında GHT+IPT-ort kontrol grubundan anlamlı olarak düşük tespit edildi.

Gruplar arasında GHT+IPT kalınlığı minimum değerleri (GHT+IPT-min) karşılaştırıldığında DM olan grupta  $74,56 \pm 12,25 \mu\text{m}$  ( $28-95 \mu\text{m}$ ), kontrol grubunda ise  $80,51 \pm 6,0 \mu\text{m}$  ( $65-94 \mu\text{m}$ ) olarak bulundu. Uygulanan Mann-Whitney U testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ). Bu istatistiksel farka göre DM hastalarında GHT+IPT-min değeri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük tespit edildi (Şekil 4.5).

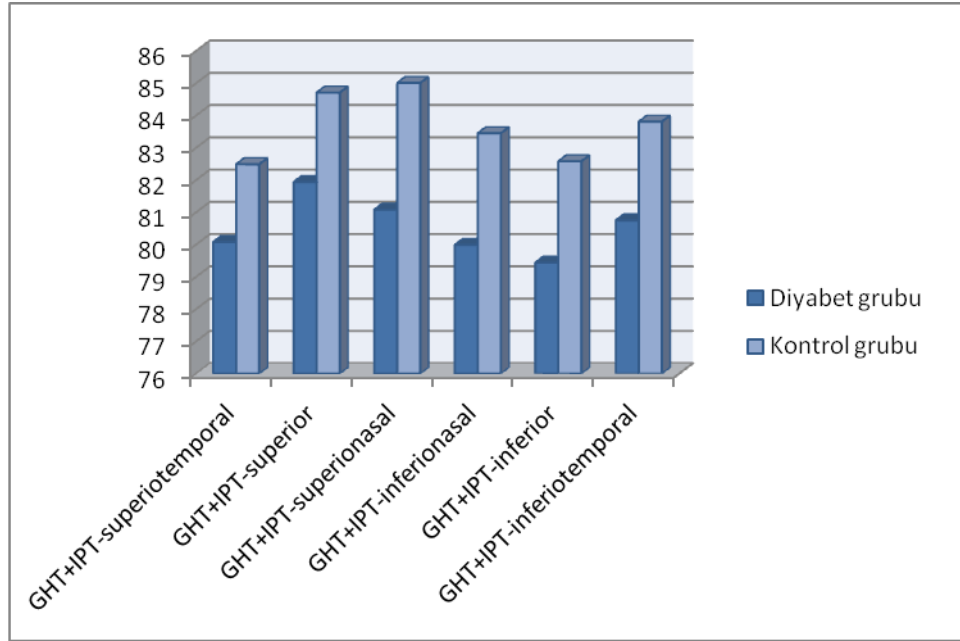


**Şekil 4.5.** Grupların GHT+IPT-ort ve GHT+IPT-min değerlerinin ortalaması (µm)

Gruplar arasında GCL+IPL kalınlık ortalamaları 6 segmentte incelendiğinde yapılan Kolmogrov-Simirnov testinde sadece GHT+IPT-S ve GHT+IPT-ST segmentlerindeki değerlerin normal dağıldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bu iki segmentteki DM hastaları ve kontrol grupları arasındaki fark independent samples t testi ile değerlendirildi. GHT+IPT-ST kalınlık ortalamaları DM hastalarında  $80,08 \pm 7,29 \mu\text{m}$  (59-98 µm), kontrol grubunda  $82,71 \pm 5,67 \mu\text{m}$  (66-100 µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,004$ ,  $p<0,05$ ). GHT+IPT-S kalınlık ortalamaları DM hastalarında  $81,94 \pm 9,92 \mu\text{m}$  (53-124 µm), kontrol grubunda  $84,71 \pm 6,51 \mu\text{m}$  (69-104µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,017$ ,  $p<0,05$ ).

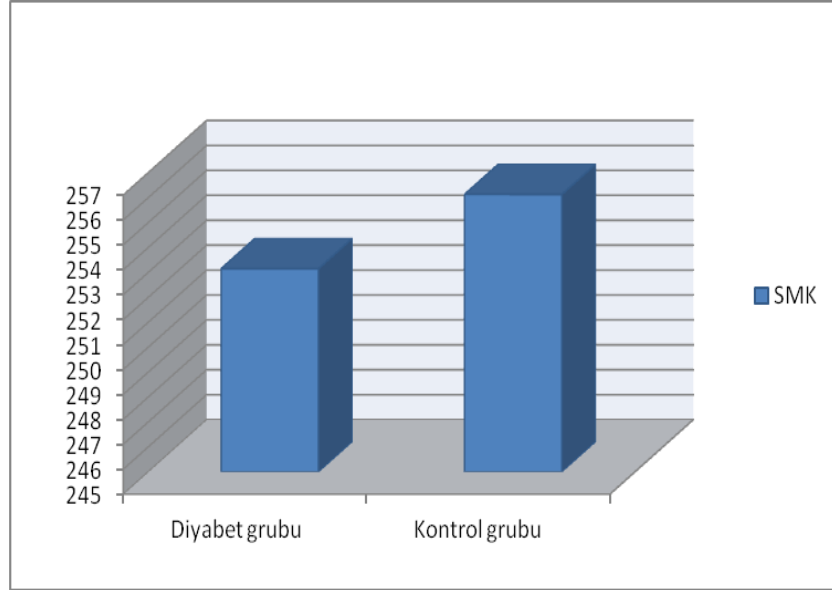
Diğer dört segmentteki değerler normal dağılıma uymadığı için gruplar arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. GHT+IPT-SN kalınlık ortalamaları DM hastalarında  $81,08 \pm 10,30 \mu\text{m}$  (48-104µm), kontrol grubunda  $85,01 \pm 7,06 \mu\text{m}$  (69-106µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,013$ ,  $p<0,05$ ). GHT+IPT-IN kalınlık ortalamaları DM hastalarında  $79,99 \pm 9,36 \mu\text{m}$  (46-98µm), kontrol grubunda  $83,45 \pm 7,02 \mu\text{m}$  (64-103µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,009$ ,  $p<0,05$ ). GHT+IPT-I kalınlık ortalamaları DM hastalarında  $79,44 \pm 10,00 \mu\text{m}$  (36-100µm), kontrol grubunda  $82,58 \pm 6,97 \mu\text{m}$  (65-102µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,020$ ,  $p<0,05$ ). GHT+IPT-IT kalınlık ortalamaları DM

hastalarında  $80,75 \pm 8,21 \mu\text{m}$  ( $58-97 \mu\text{m}$ ), kontrol grubunda  $83,81 \pm 5,80 \mu\text{m}$  ( $68-97 \mu\text{m}$ ) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,013$ ,  $p<0,05$ ). Bu istatistiksel farka göre DM hastalarında GHT+IPT kalınlık ortalaması değeri 6 segmentte de kontrol grubundan anlamlı olarak düşük tespit edildi (Şekil 4.6).



**Şekil 4.6.** Grupların GHT+IPT-ST, GHT+IPT-S, GHT+IPT-SN, GHT+IPT-IN, GHT+IPT-I, GHT+IPT-IT değerlerinin ortalaması ( $\mu\text{m}$ )

Gruplar arasında SMK ortalamaları incelendiğinde yapılan Kolmogrov-Simirnov testinde normal dağılıma uymadığı tespit edildi. SMK ortalaması DM hastalarında  $253,15 \pm 23,15 \mu\text{m}$  ( $204-315 \mu\text{m}$ ), kontrol grubunda  $256,13 \pm 18,05 \mu\text{m}$  ( $207-301 \mu\text{m}$ ) idi. Uygulanan Mann-Whitney U testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,053$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 4.7).



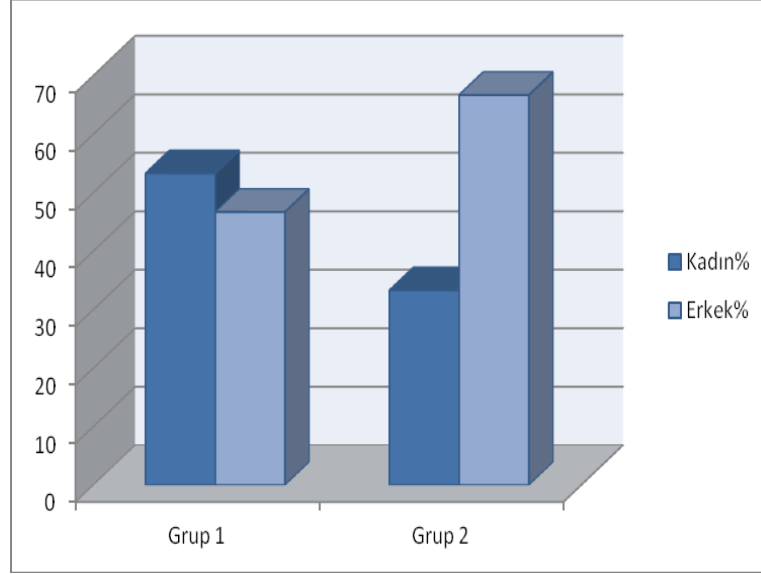
Şekil 4.7. Grupların SMK değerlerinin ortalaması (µm)

Tablo 4.2. DM Hastaları ve kontrol grubu GHT+IPT ortalama, minimum, 6 segmentteki ortalama ve SMK ortalama değerleri

	DM Hastaları	Kontrol	p Değeri
GHT+IPT Ortalama	80,56±7,97	83,70±5,93	0,002**
GHT+IPT Minimum	74,56±12,25	80,51±6,00	0,000**
GHT+IPT Superiotemporal	80,08±7,29	82,71±5,67	0,004*
GHT+IPT Superior	81,94±9,92	84,71±6,51	0,017*
GHT+IPT Superionasal	81,08±10,30	85,01±7,06	0,013**
GHT+IPT Inferionasal	79,99±9,36	83,45±7,02	0,009**
GHT+IPT Inferior	79,44±10,00	82,58±6,97	0,020**
GHT+IPT Inferiotemporal	80,75±8,21	83,81±5,80	0,013**
SMK	253,15±23,15	256,13±18,05	0,053**

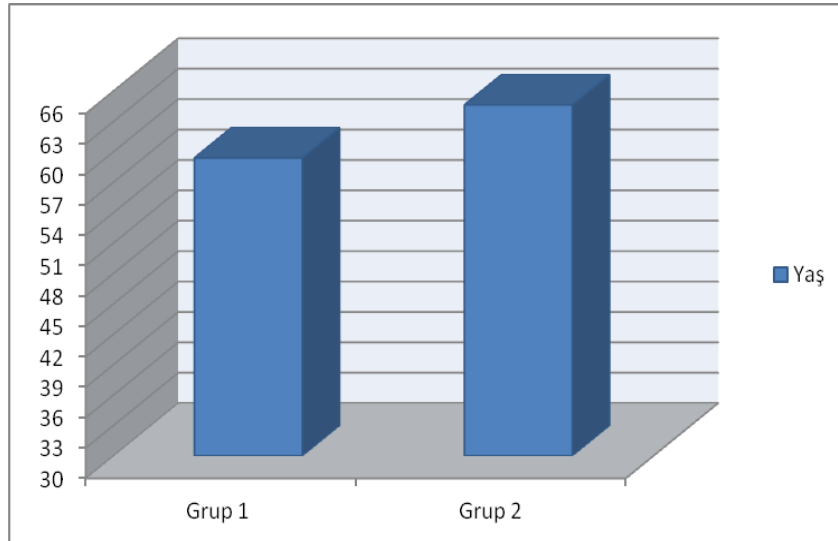
(\*Independent Samples t test, \*\*Mann-Whitney u)

DM hastaları DR olmayan (Grup 1) ve NPDR olan (Grup 2) şeklinde ayrı ayrı incelendiğinde, Grup 1'in 16'sı (%53,3) kadın, 14'ü (%46,7) ise erkek idi. Grup 2'nin 10'u (%33,3) kadın, 20'si (%66,7) erkek idi. Yapılan Ki-Kare testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,118$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8.** Grupların cinsiyet dağılımı (%)

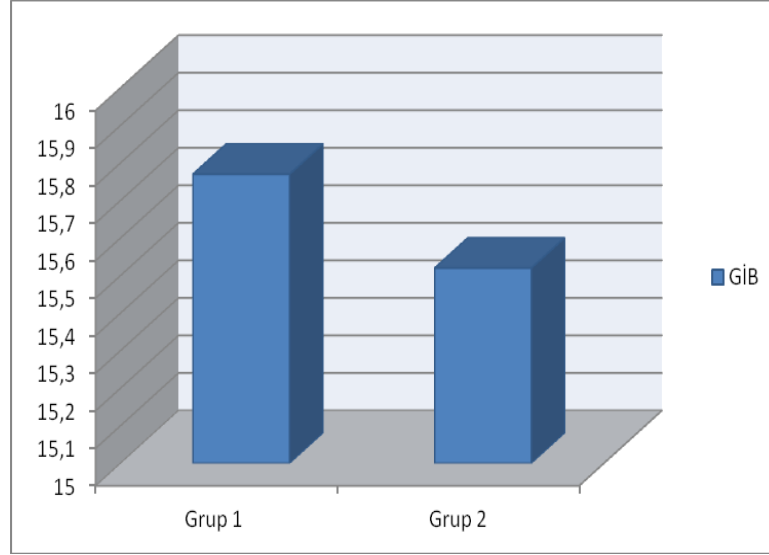
Grup 1 deki hastaların yaşı 40 ile 80 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $59,40 \pm 11,63$  yıl iken, Grup 2 deki hastaların yaşı 41 ile 84 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $64,63 \pm 10,41$  yıl idi. Kolmogrov-Simirnov testinde iki grubun yaş dağılımı normal olarak izlenirken, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,134$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 4.9).



**Şekil 4.9.** Grupların yaş ortalamaları (yıl)



GİB değerlerinin ortalaması, Grup 1’de  $15,77 \pm 2,44$  mmHg iken, kontrol grubunda  $15,52 \pm 2,81$  mmHg idi. İki grup arasında GİB açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,780$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 4.10).



**Şekil 4.10.** Grupların ortalama GİB değerleri (mmHg)

Snellen eşeli ile ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalaması Grup 1’de  $0,938 \pm 0,15$  iken, Grup 2’de  $0,852 \pm 0,22$  idi. Uygulanan Kolmogrov-Simirnov testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,045$ ,  $p<0,05$ ). Bu istatistiksel farka göre NPDR’si olan Grup 2’nin EİDGK değerleri DR’si olmayan Grup 1’den anlamlı olarak düşük tespit edildi.

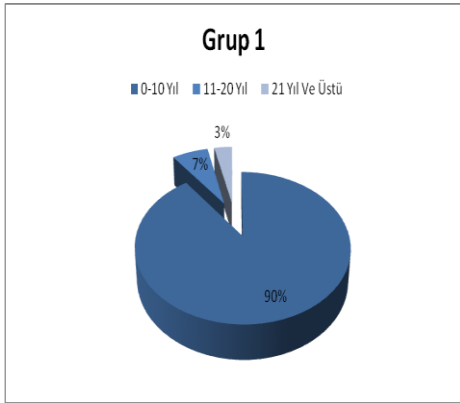
Grup 1’deki hastaların 19’sunda (%63) HT öyküsü mevcutken, Grup 2’deki hastalarında 22’sinde (%73) HT öyküsü mevcuttu. Yapılan Ki-Kare analizinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,405$ ,  $p>0,05$ ). Grup 1’de HT olanlarda ortalama HT süresi  $10,21 \pm 9,59$  yıl idi. Grup 1 deki hastaların 8’inde (%26,7) Evre 1 hipertansif retinopati, 3’ünde (%10) Evre 2 hipertansif retinopati mevcuttu. Grup 2’de HT olanlarda ortalama HT süresi  $12,54 \pm 8,57$  yıldır. Grup 2 deki hastaların ise 6’sında (%20) Evre 1 hipertansif retinopati, 5’inde (%16,7) Evre 2 hipertansif retinopati mevcuttu.

**Tablo 4.3.** Grup 1 ve Grup 2 yaş, GİB, EİDGK ortalamaları ve cinsiyet, HT varlığı oranları

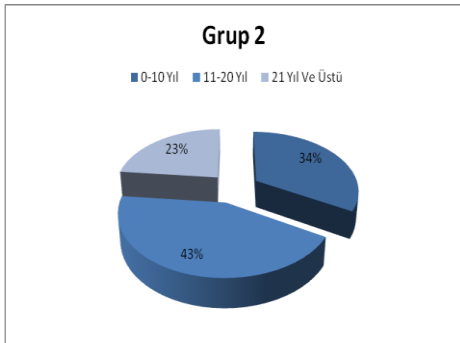
	GRUP1	GRUP2	P DEĞERİ
Yaş	59,40±11,63	64,63±10,41	0,134**
Cinsiyet	53,3%	33,3%	0,118*
Göz içi basıncı (GİB)	15,77±2,44	15,52±2,81	0,780**
Görme keskinliği (EİDGK)	0,938±0,15	0,852±0,22	0,045**
Hipertansiyon varlığı	63%	73%	0,405*

(\*Ki kare, \*\*Kolmogrov-Smirnov z)

Grup 1 deki hastalarda diyabet süresi 27'sinde (%90) 0-10 yıl, 2'sinde (%6,7) 11-20 yıl, 1'inde (%3,3) 20 yılın üzerindedir. Grup 2deki hastalarda ise diyabet süresi 10'unda (%33,3) 0-10 yıl, 13'ünde (%43,3) 11-20 yıl, 7'sinde (%23,3) 20 yılın üzerindedir (Şekil 4.11, Şekil 4.12).

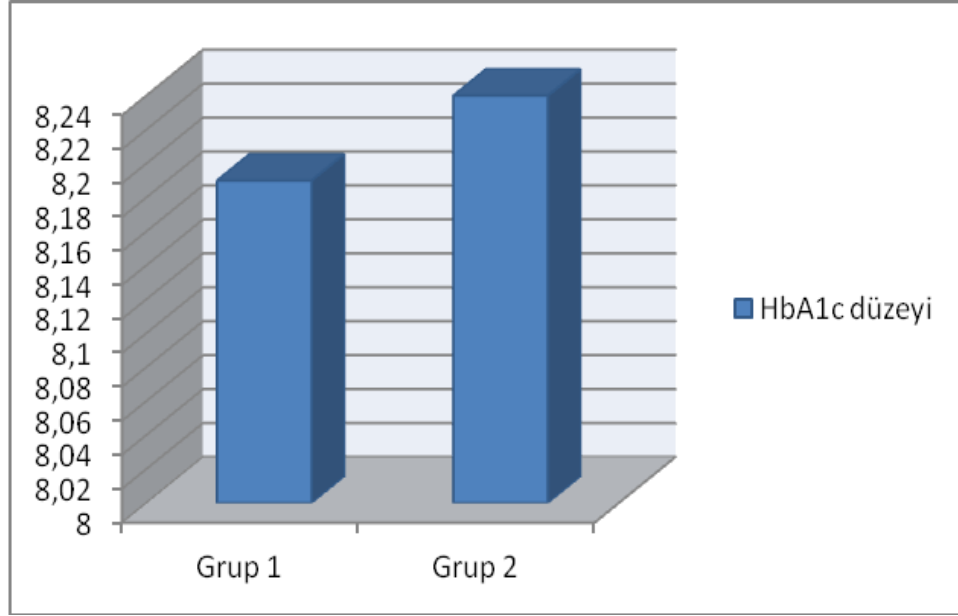


**Şekil 4.11.** Grup 1 diyabet süresi dağılımı (%)



**Şekil 4.12.** Grup 2 diyabet süresi dağılımı (%)

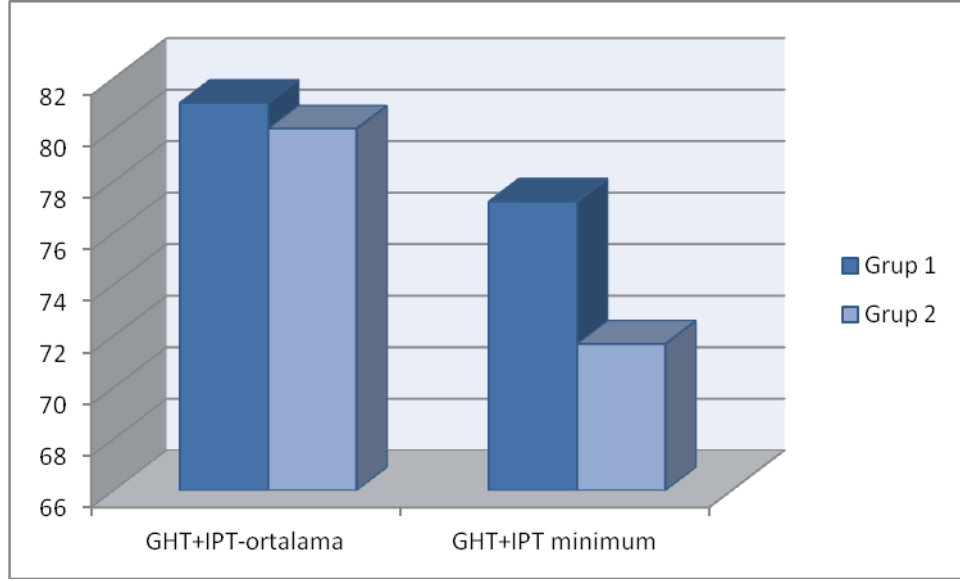
Hastaların HbA1c düzeyi Grup 1 de %5,04 ile %13,6 arasında değişmekte olup ortalama  $8,19 \pm 2,10$ , Grup 2’de ise %5,61 ile %11,31 arasında değişmekte olup ortalama  $8,24 \pm 1,38$  idi. İki grup arasında HbA1c düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,236$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 4.13).



**Şekil 4.13.** Grupların ortalama HbA1c düzeyi (%)

Gruplar arasında GHT+IPT-ort değerleri karşılaştırıldığında Grup 1’de  $81,04 \pm 8,27 \mu\text{m}$  (56-93 $\mu\text{m}$ ), Grup 2’de ise  $80,04 \pm 7,69 \mu\text{m}$  (54-98 $\mu\text{m}$ ) idi. Uygulanan Mann-Whitney U testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,387$ ,  $p>0,05$ ).

Gruplar arasında GHT+IPT-min değerleri karşılaştırıldığında Grup 1’de  $77,21 \pm 9,84 \mu\text{m}$  (51-92 $\mu\text{m}$ ), Grup 2’de ise  $71,69 \pm 13,93 \mu\text{m}$  (28-95 $\mu\text{m}$ ) idi. Grup 2’de GHT+IPT-min değeri düşük olsa da, uygulanan Mann-Whitney U testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,053$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 4.14).

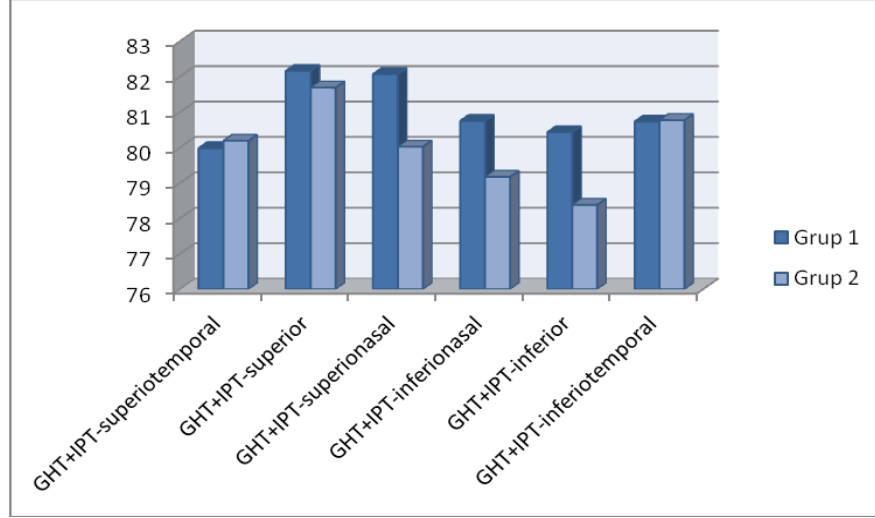


**Şekil 4.14.** Grupların GHT+IPT-ort ve GHT+IPT-min değerlerinin ortalaması (µm)

Gruplar arasında GHT+IPT kalınlık ortalamaları 6 segmentte incelendiğinde yapılan Kolmogrov-Smirnov testinde sadece GHT+IPT-ST segmentindeki değerlerin normal dağıldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bu segmentteki Grup 1 ve Grup 2 arasındaki fark independent samples t testi ile değerlendirildi. GHT+IPT-ST kalınlık ortalamaları Grup 1’de  $79,98 \pm 7,28 \mu\text{m}$  (59-92µm), Grup 2’de  $80,19 \pm 7,38 \mu\text{m}$  (60-98µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,882$ ,  $p>0,05$ ).

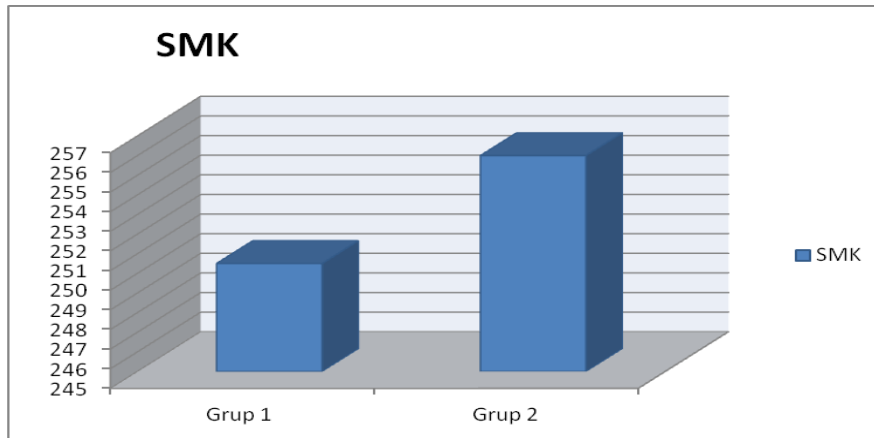
Diğer beş segmentteki değerler normal dağılıma uymadığı için gruplar arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. GHT+IPT-S kalınlık ortalamaları Grup 1’de  $82,16 \pm 9,52 \mu\text{m}$  (53-96µm), Grup 2’de  $81,69 \pm 10,43 \mu\text{m}$  (59-124µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,431$ ,  $p>0,05$ ). GHT+IPT-SN kalınlık ortalamaları Grup 1’de  $82,07 \pm 9,84 \mu\text{m}$  (54-99µm), Grup 2’de  $80,02 \pm 10,78 \mu\text{m}$  (48-104µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,288$ ,  $p>0,05$ ). GHT+IPT-IN kalınlık ortalamaları Grup 1’de  $80,75 \pm 9,15 \mu\text{m}$  (53-96µm), Grup 2’de  $79,17 \pm 9,62 \mu\text{m}$  (46-98µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,422$ ,  $p>0,05$ ). GHT+IPT-I kalınlık ortalamaları Grup 1’de  $80,43 \pm 9,12 \mu\text{m}$  (57-96µm), Grup 2’de  $78,38 \pm 10,86 \mu\text{m}$  (36-100µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,311$ ,  $p>0,05$ ). GHT+IPT-IT kalınlık ortalamaları Grup 1’de

80,73±8,51µm (58-92µm), Grup 2’de 80,77±7,95µm (59-97µm) olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,754, p>0,05) (Şekil 4.15).



**Şekil 4.15.** Grupların GHT+IPT-ST, GHT+IPT-S, GHT+IPT-SN, GHT+IPT-IN, GHT+IPT-I, GHT+IPT-IT değerlerinin ortalaması (µm)

Gruplar arasında SMK ortalamaları incelendiğinde yapılan Kolmogrov-Simirnov testinde normal dağılıma uymadığı tespit edildi. SMK ortalaması Grup 1’de 250,50±25,66µm (204-314µm), Grup 2’de 256,00±19,96µm (228-315µm) idi. SMK ortalaması Grup 2’de daha yüksek olsa da, uygulanan Mann-Whitney U testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,065, p>0,05) (Şekil 4.16).



**Şekil 4.16.** Grupların SMK değerlerinin ortalaması (µm)

**Tablo 4.4.** Grup 1 ve Grup 2 GHT+IPT ortalama, minimum, 6 segmentteki ortalama ve SMK ortalama değerleri

	GRUP1	GRUP2	P DEğERİ
GCL+IPL Ortalama	81,04±8,27	80,04±7,69	0,387**
GCL+IPL Minimum	77,21±9,84	71,69±13,93	0,053**
GCL+IPL Superiotemporal	79,98±7,28	80,19±7,38	0,882*
GCL+IPL Superior	82,16±9,52	81,69±10,43	0,431**
GCL+IPL Superionasal	82,07±9,84	80,02±10,78	0,288**
GCL+IPL Inferionasal	80,75±9,15	79,17±9,62	0,422**
GCL+IPL Inferior	80,43±9,12	78,38±10,86	0,311**
GCL+IPL Inferiotemporal	80,73±8,51	80,77±7,95	0,754**
SMK	250,50±25,66	256,00±19,96	0,065**

(\*Independent Samples t test, \*\*Mann-Whitney u)

Yaş ile GHT+IPT değerleri karşılaştırıldığında Grup 1’de yaş ile GHT+IPT-ort ( $r = -0,430$ ,  $p = 0,001$ ), GHT+IPT-min ( $r = 0,450$ ,  $p = 0,001$ ), GHT+IPT-ST ( $r = -0,269$ ,  $p = 0,045$ ), GHT+IPT-S ( $r = -0,281$ ,  $p = 0,036$ ), GHT+IPT-SN ( $r = -0,354$ ,  $p = 0,007$ ), GHT+IP-IN ( $r = -0,460$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-IT ( $r = -0,469$ ,  $p = 0,000$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki, GHT+IPT-I ( $r = -0,504$ ,  $p = 0,000$ ) arasında negatif yönde orta derecede ilişki vardır. Grup 2’de yaş ile GHT+IPT değerleri karşılaştırıldığında GHT+IPT-ort ( $r = -0,353$ ,  $p = 0,010$ ), GHT+IPT-min ( $r = -0,323$ ,  $p = 0,020$ ), GHT+IPT-ST ( $r = -0,277$ ,  $p = 0,047$ ), GHT+IPT-S ( $r = -0,428$ ,  $p = 0,002$ ), GHT+IPT-SN ( $r = -0,404$ ,  $p = 0,003$ ), GHT+IPT-IN ( $r = -0,293$ ,  $p = 0,035$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır. Grup 2’de yaş ile GHT+IPT-I ( $r = -0,259$ ,  $p = 0,064$ ), GHT+IPT-IT ( $r = -0,151$ ,  $p = 0,285$ ) arasında doğrusal ilişki yoktur.

Diyabetik hastalarda yaş ile GHT+IPT-ort ( $r = -0,428$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-min ( $r = -0,439$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-ST ( $r = -0,299$ ,  $p = 0,002$ ), GHT+IPT-S ( $r = -0,338$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-SN ( $r = -0,396$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-IN ( $r = -0,416$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-I ( $r = -0,424$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-IT ( $r = -0,335$ ,  $p = 0,000$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır (Tablo 4.9.). Kontrol grubunda ise yaş ile GHT+IPT-ort ( $r = -0,457$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-min ( $r = -0,466$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-ST ( $r = -0,257$ ,

p=0,009), GHT+IPT-S ( $r=-0,404$ ,  $p=0,000$ ), GHT+IPT-SN ( $r=-0,477$ ,  $p=0,000$ ), GHT+IPT-IN ( $r=-0,466$ ,  $p=0,000$ ), GHT+IPT-I ( $r=-0,324$ ,  $p=0,001$ ), GHT+IPT-IT ( $r=-0,385$ ,  $p=0,000$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır.

Yaş ile SMK karşılaştırıldığında Grup 1'de ( $r=-0,027$ ,  $p=0,842$ ), diyabetik hasta grubunda ( $r=0,132$ ,  $p=0,172$ ) ve kontrol grubunda ( $r=-0,092$ ,  $p=0,352$ ) yaş ile SMK arasında doğrusal ilişki bulunmamaktadır. Grup 2'de yaş ile SMK arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır ( $r=0,302$ ,  $p=0,030$ ).

Cinsiyet ile GHT+IPT ortalama değerleri karşılaştırıldığında Grup 1'de tüm değerler kadın cinsiyette yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Grup 1'de cinsiyet ile SMK ortalama değeri arasında tespit edilen istatistiksel olarak anlamlı farka göre SMK ortalama değeri erkek cinsiyette daha yüksek idi ( $p=0,004$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Grup 1'de cinsiyete göre GHT+IPT ve SMK ortalama değerleri karşılaştırılması(\*Independent Sample t test \*\*Mann Whitney u test)

	Kadın	Erkek	P değeri
GHT+IPT Ortalama	82,13± 7,76	79,76±8,80	0,290*
GHT+IPT Minimum	78,43 ± 9,03	75,80± 10,71	0,370**
GHT+IPT Superiotemporal	80,10 ± 7,04	79,84± 7,67	0,898*
GHT+IPT Superior	82,80 ± 8,93	81,42 ± 10,28	0,559**
GHT+IPT Superionasal	82,93 ± 9,11	81,07 ± 10,70	0,486*
GHT+IPT Inferionasal	82,70 ± 7,76	78,5 ± 10,21	0,205**
GHT+IPT Inferior	82,00 ± 8,42	78,61± 9,72	0,168*
GHT+IPT Inferiotemporal	82,00 ± 7,83	79,27 ± 9,17	0,284**
SMK	242,53 ± 20,11	259,69 ± 28,55	0,004**

Grup 2'de cinsiyet ile GHT+IPT ortalama değerleri karşılaştırıldığında, sadece GHT+IPT-SN değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,028$ ). Bu farka göre GHT+IPT-SN ortalama kalınlığı kadın cinsiyette daha yüksek idi (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Grup 2’de cinsiyete göre GCL+IPL ve SMK ortalama değerleri karşılaştırılması(\*Independent Sample t test \*\*Mann Whitney u test)

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>P değeri</b>
GHT+IPT Ortalama	81,83± 2,83	79,08±9,19	0,156**
GHT+IPT Minimum	76,66 ± 9,03	69,05± 15,61	0,051**
GHT+IPT Superiotemporal	80,44 ± 3,77	80,05± 8,76	0,826*
GHT+IPT Superior	83,00 ±4,47	81,00± 12,50	0,407*
GHT+IPT Superionasal	83,50 ± 3,12	78,17 ± 12,80	0,028*
GHT+IPT Inferionasal	81,83± 4,27	77,76± 11,29	0,069*
GHT+IPT Inferior	80,66 ± 4,61	77,17 ± 12,92	0,164*
GHT+IPT Inferiotemporal	81,83 ± 5,83	80,20± 8,90	0,488*
SMK	252,53 ± 20,40	257,67 ± 19,83	0,350**

DM hastalarında cinsiyet ile GHT+IPT ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). SMK değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi(0,001). Bu istatistiksel farka göre SMK ortalaması erkek cinsiyette daha yüksek idi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** DM hastalarında cinsiyete göre GHT+IPT ve SMK ortalama değerleri karşılaştırılması(\*Independent Sample t test \*\*Mann Whitney u test)

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>P değeri</b>
GHT+IPT Ortalama	82,02± 6,33	79,38±8,95	0,088*
GHT+IPT Minimum	77,77 ± 8,72	71,98± 14,01	0,095**
GHT+IPT Superiotemporal	80,22 ± 5,98	79,96± 8,24	0,854*
GHT+IPT Superior	82,87 ± 7,51	81,18 ± 11,50	0,360*
GHT+IPT Superionasal	83,14 ± 7,43	79,43± 11,92	0,051*
GHT+IPT Inferionasal	82,37 ± 6,63	78,1± 10,75	0,062**
GHT+IPT Inferior	8150 ± 7,20	77,80± 11,57	0,154**
GHT+IPT Inferiotemporal	81,93 ± 7,08	79,80 ± 8,95	0,212**
SMK	246,39 ± 20,63	258,55 ± 23,80	0,001**



Kontrol grubunda cinsiyet ile GHT+IPT-ST ( $p=0,013$ ), GHT+IPT-IT ( $p=0,017$ ) ve SMK ( $p=0,020$ ) değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. GHT+IPT-ST, GHT+IPT-IT ve SMK ortalama değerleri erkek cinsiyette daha yüksek idi (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Kontrol grubunda cinsiyete göre GHT+IPT ve SMK ortalama değerleri karşılaştırılması

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>P değeri</b>
GHT+IPT Ortalama	83,00±6,03	84,78 ±5,68	0,136*
GHT+IPT Minimum	79,84 ±6,28	81,56 ±5,45	0,154*
GHT+IPT Superiotemporal	81,60 ±6,01	84,41± 4,69	0,013*
GHT+IPT Superior	84,01 ±6,85	85,78± 5,85	0,178*
GHT+IPT Superionasal	84,50± 6,89	85,80± 7,31	0,608**
GHT+IPT Inferionasal	83,11± 7,05	83,97± 7,04	0,552*
GHT+IPT Inferior	81,95± 6,74	83,56 ±7,29	0,613**
GHT+IPT Inferiotemporal	82,73± 6,9	85,48 ±4,93	0,017*
SMK	252,82± 19,03	261,19±15,28	0,020*

(\*Independent Sample t test \*\*Mann Whitney u test)

HbA1c ve GHT+IPT-ST arasında diyabetik hasta grubunda ( $r=0,222,p=0,021$ ) ve Grup 2’de ( $r=0,346,p=0,012$ ) pozitif yönde zayıf ilişki vardır. Grup 1’de HbA1c düzeyi ile GHT+IPT değerleri ve SMK arasında ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo4.10.). HbA1c düzeyi ile SMK karşılaştırıldığında sadece diyabetik hasta grubunda pozitif yönde zayıf ilişki vardır ( $r=0,209, p=0,03$ ).

DM süresi ile GHT+IPT değerleri ve SMK karşılaştırıldığında diyabetik hasta grubunda ise DM süresi ile sadece GHT+IPT-min değeri arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ( $r=-0,233,p=0,015$ ). Grup 1 ve Grup 2’de DM süresi ile GHT+IPT değerleri ve SMK arasında doğrusal ilişki yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo4.10, 4.11).

DR evresi ile GHT+IPT değerleri ve SMK arasında doğrusal ilişki yoktur ( $p>0,05$ ).

HT varlığı ile GHT+IPT değerleri ve SMK arasında Grup 1’de GHT+IPT-ort ( $r = -0,339$ ,  $p = 0,011$ ), GHT+IPT-min ( $r = -0,296$ ,  $p = 0,027$ ), GHT+IPT-SN ( $r = -0,289$ ,  $p = 0,031$ ), GHT+IPT-IN ( $r = -0,352$ ,  $p = 0,008$ ), GHT+IPT-I ( $r = -0,383$ ,  $p = 0,004$ ), GHT+IPT-IT ( $r = -0,278$ ,  $p = 0,038$ ) arasında negatif yönlü doğrusal zayıf ilişki vardır. Grup 2’de ise HT varlığı ile GHT+IPT-ort ( $r = -0,297$ ,  $p = 0,033$ ), GHT+IPT-ST ( $r = -0,306$ ,  $p = 0,027$ ), GHT+IPT-S ( $r = -0,291$ ,  $p = 0,036$ ), GHT+IPT-I ( $r = -0,316$ ,  $p = 0,023$ ) arasında negatif yönlü doğrusal zayıf ilişki vardır. DM hasta grubunda HT varlığı ile GHT+IPT-ort ( $r = -0,344$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-S ( $r = -0,264$ ,  $p = 0,006$ ), GHT+IPT-SN ( $r = -0,274$ ,  $p = 0,004$ ), GHT+IPT-IN ( $r = -0,304$ ,  $p = 0,001$ ), GHT+IPT-I ( $r = -0,364$ ,  $p = 0,000$ ), arasında negatif yönlü doğrusal zayıf ilişki vardır. GHT+IPT-min ( $r = -0,199$ ,  $p = 0,039$ ), GHT+IPT-ST ( $r = -0,257$ ,  $p = 0,007$ ), GHT+IPT-IT ( $r = -0,223$ ,  $p = 0,020$ ) arasında negatif yönlü doğrusal çok zayıf ilişki vardır. Kontrol grubunda ise HT varlığı ile hiçbir değişken arasında doğrusal ilişki yoktur ( $p > 0,05$ ). HT varlığı ile SMK arasında ilişki yoktur ( $p > 0,05$ ).

HT süresi ile GHT+IPT değerleri ve SMK karşılaştırıldığında Grup 1’de HT süresi ile GHT+IPT-ort ( $r = -0,277$ ,  $p = 0,039$ ), GHT+IPT-IN ( $r = -0,278$ ,  $p = 0,038$ ), GHT+IPT-I ( $r = -0,346$ ,  $p = 0,009$ ), GHT+IPT-IT ( $r = -0,303$ ,  $p = 0,023$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır. Grup 2’de HT süresi ile GHT+IPT değerleri arasında doğrusal ilişki yoktur ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.11.). Diyabetik hasta grubunda GHT+IPT-ort ( $r = -0,284$ ,  $p = 0,003$ ), GHT+IPT-ST ( $r = -0,198$ ,  $p = 0,040$ ), GHT+IPT-IN ( $r = -0,244$ ,  $p = 0,011$ ), GHT+IPT-I ( $r = -0,346$ ,  $p = 0,000$ ), GHT+IPT-IT ( $r = -0,215$ ,  $p = 0,025$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır. Kontrol grubunda HT süresi ile sadece GHT+IPT-IN arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır ( $r = -0,278$ ,  $p = 0,038$ ). HT süresi ile SMK değerleri arasında doğrusal ilişki yoktur ( $p > 0,05$ ).

HT evresi ile GHT+IPT değerleri ve SMK karşılaştırıldığında Grup 1’de HT evresi ile GHT+IPT-ort ( $r = -0,292$ ,  $p = 0,029$ ), GHT+IPT-S ( $r = -0,264$ ,  $p = 0,049$ ), GHT+IPT-SN ( $r = -0,312$ ,  $p = 0,019$ ), GHT+IPT-IN ( $r = -0,289$ ,  $p = 0,031$ ), GHT+IPT-I ( $r = -0,275$ ,  $p = 0,040$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır. Grup 2’de HT evresi ile GHT+IPT-ort ( $r = -0,362$ ,  $p = 0,008$ ), GHT+IPT-ST ( $r = -0,298$ ,  $p = 0,032$ ), GHT+IPT-S ( $r = -0,385$ ,  $p = 0,005$ ), GHT+IPT-SN ( $r = -0,283$ ,  $p = 0,042$ ), GHT+IPT-IN ( $r = -0,273$ ,  $p = 0,050$ ), GHT+IPT-I ( $r = -0,359$ ,  $p = 0,009$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır. Diyabetik hasta grubunda HT evresi ile GHT+IPT-ort ( $r = -0,324$ ,  $p =$

0,001), GHT+IPT-min ( $r=-0,260$ ,  $p=0,007$ ), GHT+IPT-ST ( $r=-0,267$ ,  $p=0,005$ ), GHT+IPT-S ( $r=-0,304$ ,  $p=0,001$ ), GHT+IPT-SN ( $r=-0,312$ ,  $p=0,019$ ), GHT+IPT-IN ( $r=-0,288$ ,  $p=0,002$ ), GHT+IPT-I ( $r=-0,318$ ,  $p=0,001$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır. Kontrol grubunda ise HT evresi ile GHT+IPT değerleri arasında doğrusal ilişki yoktur ( $p>0,05$ ) HT evresi ile SMK arasında doğrusal ilişki yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.12) .

**Tablo 4.9.** DM hasta grubunun korelasyon analizi

	Yaş	HbA1c	DM Süresi	DM Evresi	HT Varlığı	HT Süresi	HT Evre
<b>GHT+IPT-Ort</b>							
cor	-0,428*	0,121	-0,123	-0,013	-0,344*	-0,284*	-0,324*
sig	0,000	0,210	0,205	0,890	0,000	0,003	0,001
<b>GHT+IPT-min</b>							
cor	-0,439*	0,066	-0,233*	0,000	-0,199*	-0,195	-0,260*
sig	0,000	0,499	0,015	0,996	0,039	0,043	0,007
<b>GHT+IPT- ST</b>							
cor	-0,299*	0,222*	0,034	0,040	-0,257*	-0,198*	-0,267*
sig	0,002	0,021	0,730	0,681	0,007	0,040	0,005
<b>GHT+IPT-S</b>							
cor	-0,338*	0,125	-0,025	0,085	-0,264*	-0,188	-0,304*
sig	0,000	0,196	0,795	0,381	0,006	0,051	0,001
<b>GHT+IPT-SN</b>							
cor	-0,396*	0,099	-0,127	0,111	-0,274*	-0,177	-0,312*
sig	0,000	0,306	0,189	0,252	0,004	0,066	0,019
<b>GHT+IPT-IN</b>							
cor	-0,416*	0,105	-0,132	-0,018	-0,304*	-0,244*	-0,288*
sig	0,000	0,278	0,175	0,854	0,001	0,011	0,002
<b>GHT+IPT-I</b>							
cor	-0,424*	0,049	-0,147	-0,025	-0,364*	-0,346*	-0,318*
sig	0,000	0,615	0,129	0,801	0,000	0,000	0,001
<b>GHT+IPT-IT</b>							
cor	-0,335*	0,116	-0,079	-0,094	-0,223*	-0,215*	-0,171
sig	0,000	0,230	0,416	0,331	0,020	0,025	0,077
<b>SMK</b>							
cor	0,132	0,209	0,167	0,031	0,105	0,105	0,092
sig	0,172	0,030	0,085	0,752	0,280	0,280	0,345

**Tablo 4.10.** Grup 1'in korelasyon analizi

	Yaş	HbA1c	DM Süresi	DM Evresi	HT Varlığı	HT Süresi	HT Evresi
<b>GHT+IPT-Ort</b>							
cor	-0,430*	0,025	-0,117	-0,054	-0,339*	-0,277*	-0,292*
sig	0,001	0,852	0,391	0,694	0,011	0,039	0,029
<b>GHT+IPT-min</b>							
cor	-0,450*	0,103	-0,097	-0,064	-0,296*	-0,261	-0,194
sig	0,001	0,449	0,476	0,641	,027	0,052	0,153
<b>GHT+IPT-ST</b>							
cor	-0,269*	0,129	-0,078	0,050	-0,196	-0,163	-0,240
sig	0,045	0,342	0,569	0,714	0,148	0,229	0,075
<b>GHT+IPT-S</b>							
cor	-0,281*	0,054	-0,028	0,096	-0,236	-0,119	-0,264*
sig	0,036	0,691	0,836	0,480	0,080	0,381	0,049
<b>GHT+IPT-SN</b>							
cor	-0,354*	-0,024	-0,049	0,131	-0,289*	-0,154	-0,312*
sig	0,007	0,860	0,718	0,336	0,031	0,256	0,019
<b>GHT+IPT-IN</b>							
cor	-0,460*	0,026	-0,120	-0,060	-0,352*	-0,278*	-0,289*
sig	0,000	0,846	0,380	0,662	0,008	0,038	0,031
<b>GHT+IPT-I</b>							
cor	-0,504*	-0,034	-0,076	-0,083	-0,383*	-0,346*	-0,275*
sig	0,000	0,804	0,577	0,541	0,004	0,009	0,040
<b>GHT+IPT-IT</b>							
cor	-0,469*	-0,010	-0,112	-0,147	-0,278*	-0,303*	-0,227
sig	0,000	0,0943	0,413	0,279	0,038	0,023	0,093
<b>SMK</b>							
cor	-0,027	0,175	0,085	0,049	-0,071	-0,085	-0,001
sig	0,842	0,197	0,532	0,718	0,602	0,534	0,995

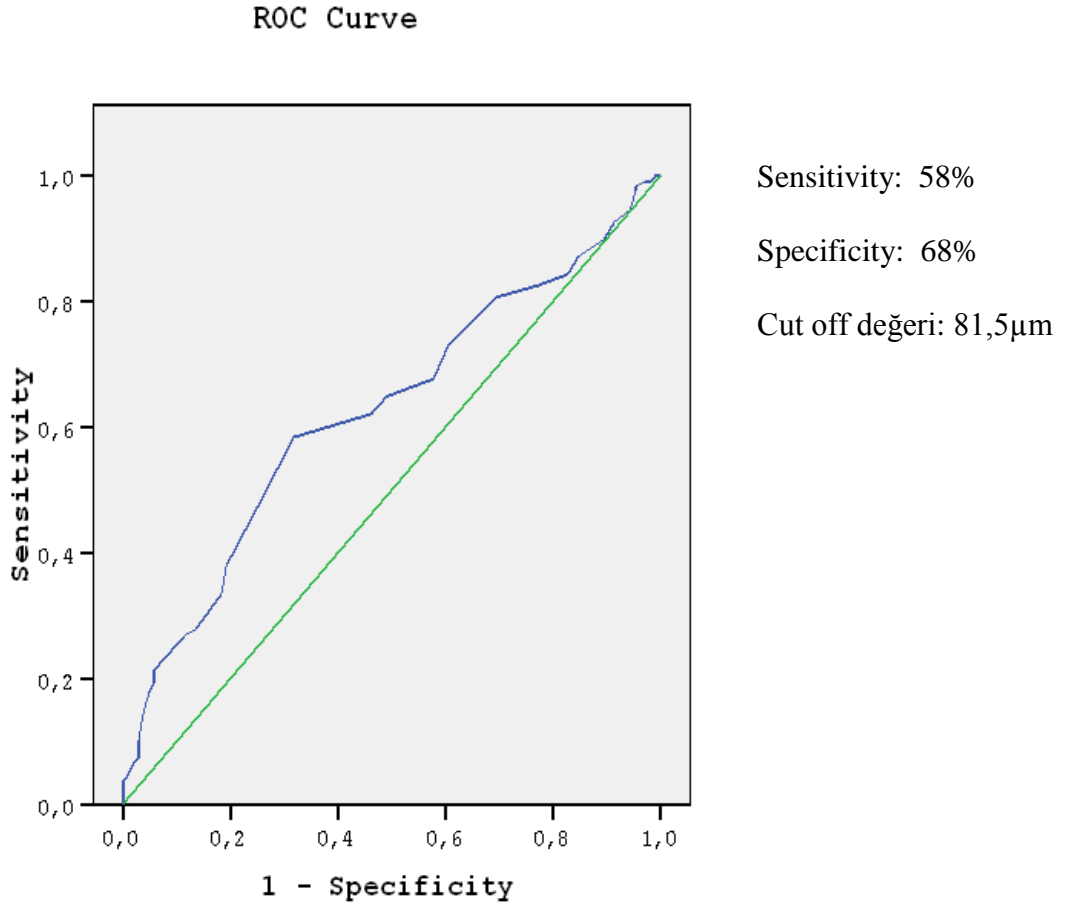
**Tablo 4.11.** Grup 2'nin korelasyon analizi

	Yaş	HbA1c	DM Süresi	DM Evresi	HT Varlığı	HT Süresi	HT Evresi
<b>GHT+IPT-Ort</b>							
cor	-0,353*	0,255	-0,068	-0,053	-0,297*	-0,218	-0,362*
sig	0,010	0,068	0,632	0,708	0,033	0,121	0,008
<b>GHT+IPT-min</b>							
cor	-0,323*	0,063	-0,220	-0,186	-0,047	-0,049	-0,329
sig	0,020	0,657	0,118	0,187	0,739	0,729	0,017
<b>GHT+IPT-ST</b>							
cor	-0,277*	0,346*	0,148	0,093	-0,306*	-0,173	-0,298*
sig	0,047	0,012	0,295	0,511	0,027	0,219	0,032
<b>GHT+IPT-S</b>							
cor	-0,428*	0,224	0,030	0,014	-0,291*	-0,224	-0,385*
sig	0,002	0,111	0,832	0,920	0,036	0,111	0,005
<b>GHT+IPT-SN</b>							
cor	-0,404*	0,266	-0,160	-0,132	-0,202	-0,131	-0,283*
sig	0,003	0,057	0,256	0,350	0,152	0,353	0,042
<b>GHT+IPT-IN</b>							
cor	-0,293*	0,227	-0,082	-0,025	-0,206	-0,137	-0,273*
sig	0,035	0,106	0,561	0,863	0,144	0,332	0,050
<b>GHT+IPT-I</b>							
cor	-0,259	0,196	-0,148	-0,079	-0,316*	-0,275	-0,359*
sig	0,064	0,164	0,294	0,579	0,023	0,048	0,009
<b>GHT+IPT-IT</b>							
cor	-0,151	0,232	-0,029	-0,034	-0,147	-0,081	-0,124
sig	0,285	0,098	0,838	0,811	0,297	0,569	0,380
<b>SMK</b>							
cor	0,302*	0,184	0,104	-0,033	0,214	0,264	0,135
sig	0,030	0,193	0,462	0,816	0,128	0,058	0,341

**Tablo 4.12.** Kontrol grubunun korelasyon analizi

	Yaş	HT Varlığı	HT Süresi	HT Evresi
<b>GHT+IPT-Ort</b>				
cor	-0,457*	-0,012	-0,051	0,060
sig	0,000	0,907	0,606	0,545
<b>GHT+IPT-min</b>				
cor	-0,466*	-0,034	-0,073	0,109
sig	0,000	0,734	0,463	0,269
<b>GHT+IPT-ST</b>				
cor	-0,257*	-0,116	-0,105	0,042
sig	0,009	0,239	0,291	0,671
<b>GHT+IPT-S</b>				
cor	-0,404*	-0,040	-0,089	-0,035
sig	0,000	0,684	0,371	0,723
<b>GHT+IPT-SN</b>				
cor	-0,477*	0,066	-0,009	0,068
sig	0,000	0,504	0,931	0,492
<b>GHT+IPT-IN</b>				
cor	-0,466*	0,076	-0,278*	0,046
sig	0,000	0,445	0,038	0,638
<b>GHT+IPT-I</b>				
cor	-0,324*	-0,030	-0,078	0,041
sig	0,001	0,761	0,429	0,681
<b>GHT+IPT-IT</b>				
cor	-0,385*	-0,095	-0,105	0,060
sig	0,000	0,339	0,289	0,544
<b>SMK</b>				
cor	-0,092	0,061	0,037	0,144
sig	0,352	0,541	0,710	0,144

Yapılan ROC analizi sonucunda, işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan (AUC)=0.624 olarak hesaplanmış ve anlamlı ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Bu değer, GHT+IPT-ort değerinin diyabeti olan ve diyabeti olmayan hastaların %62.4 oranında (orta düzeyde) doğru sınıflandırabildiğini göstermektedir. Bu test için kesme değeri (cut off) olarak hangi değer alınmalı sorusunun yanıtını vermek için, analiz sonucunda verilen her bir duyarlılık ve 1- özgülük değerleri incelenmiş ve optimum nokta seçilmiştir. Bu değer 81,5  $\mu\text{m}$ ' dur. GHT+IPT-ort değeri 81,5  $\mu\text{m}$  altındaki olguların diyabet olma olasılığı daha yüksek görülmüştür (Şekil 4.17).



Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 4.17.** GHT+IPT-ort değeri için ROC eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Diyabetik retinopati (DR) gelişmiş ülkelerde görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir. DR klinik olarak mikroanevrizma, kapiller nonperfüzyon, hemoraji ve/veya lipoprotein eksudaları ile seyreden primer mikrovasküler bir hastalıktır. Birçok çalışmada DR'nin erken evrelerinde nöral apoptozis, ganglion hücre (GH) kaybı, glial reaktivite ve iç retina katlarında incelmeye gösterilmiştir. Bu çalışmaların bazıları diyabetin mikrovasküler bir mekanizma ile retinal nöropatiye neden olduğunu öne sürmektedir (47,76-84). Daha önceki fonksiyonel çalışmalarda; elektroretinografi bozuklukları, karanlık adaptasyon ve kontrast duyarlılığı kaybı, renkli görme bozuklukları ve anormal mikroperimetri gibi nöroretinal fonksiyon bozuklukları ile yapısal nöropatinin görülebilir vasküler hasardan çok daha önce başladığı gösterilmiştir (85-94). Ins2Akita diyabetik fare ve streptozotocin diyabetik sıçanlarda iç retinal tabakaların kontrol grubuna göre daha ince bulunması iç retinanın nörodejenerasyonuna dikkat çekmektedir (79,82).

Retinal ganglion hücreleri optik sinir aracılığı ile beyne akson gönderen retinanın çıkış hücreleridir. Retina ganglion hücreleri ganglion hücre aksonlarından oluşan retina sinir lif katmanı (RSLT), GH gövdesinden oluşan ganglion hücre tabakası (GHT) ve GH dendritlerinden oluşan iç-plexiform tabaka (IPT) olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Bu üç katman ganglion hücre kompleksi (GHK) olarak adlandırılır. Makula bölgesinde 4-6 hücre tabakasından oluşan ganglion hücreleri tüm retina ganglion hücrelerinin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır(95). Glukom gibi bu aksonlarda hasar yapabilen hastalıklar GH ölümü ve kaybı ile sonuçlanır. Bu yapısal kayıp ganglion hücreleri foveada daha yoğun olduğu için özellikle makulada belirgindir (96). Bu bölge yüksek hücre yoğunluğu sebebiyle erken hücre kaybını saptamak için ideal bölge olarak görülmektedir (95).

OKT retinal hastalıklarla ilişkili retina kalınlık değişim ölçümlerini objektif ve kantitatif olarak sağlayan bir optik görüntüleme yöntemidir. OKT görüntüleri normal makula kalınlık haritalarını oluşturmak için analiz edilmiştir (97).

Ayrıca OKT görüntülerinin segmentasyonu spesifik retina katmanlarının kalınlıkları hakkında bilgi edinmemizi sağlamıştır. Normal bireyler ve glukom



hastalarının TD-OKT görüntüleri RSLT, GHT, IPT ve INT kalınlık haritalarını sağlamak üzere segmentlere ayrılmıştır (98,99)

SD-OKT ile yüksek rezolüsyonlu makular kalınlık haritaları elde etmek için bir retina bölgesinde çoklu scanler yapılabilmektedir. SD-OKT normal bireylerde makula kalınlığı ölçümü (100-102) ve sinir lifi tabakası, GHT ve IPT'den oluşan 3-tabaka kompleksinin kalınlık haritalarını oluşturmak için kullanılmıştır (71). Yüksek rezolüsyonlu SD-OKT üç boyutlu olarak otomatik segmentasyonu yaparak her bir katmanın kalınlığını ayrı ayrı ölçer (6,7). OKT'de GHT ile bitişik IPT arasındaki sınır belirgin olmadığı için GHT+IPT kalınlığı genellikle klinikte GHT kalınlığı yerine kullanılmaktadır (7,103-105)

Mwanza ve ark. yaş ortalaması  $46.2 \pm 16.9$  yıl olan 282 normal bireyle Cirrus HD-OKT ile yaptığı çalışmada ortalama GHT+IPT kalınlığını  $82.1 \pm 6.2 \mu\text{m}$ , minimum GHT+IPT kalınlığının  $80.4 \pm 6.4 \mu\text{m}$  olduğunu bildirmiştir (106). Çalışmamızda yaş ortalaması  $58,77 \pm 8,99$  yıl olan 60 sağlıklı bireyde ortalama GHT+IPT kalınlığı  $83,7 \pm 5,93 \mu\text{m}$  ve minimum GHT+IPT kalınlığı  $80,51 \pm 6,0 \mu\text{m}$  olarak bulunmuştur. Koh ve ark. yaş ortalaması  $52.84 \pm 6.14$  yıl olan non glokomatöz 623 bireyde Cirrus HD-OKT ile yaptığı çalışmada ortalama GHT+IPT kalınlığını  $82.78 \pm 7.01$ , minimum GHT+IPT kalınlığının  $79.67 \pm 9.17 \mu\text{m}$  olduğunu bildirmiştir (107). Önceki çalışmalarda normal bireylerde Stratus OKT ile yapılan ölçümlerde ortalama GHT+IPT kalınlığı  $68 \mu\text{m}$  ile  $74.8 \mu\text{m}$  arasında bildirilmiştir (97,98,107-109), bu çalışmalarda GHT+IPT kalınlığının düşük bulunması ganglion hücrelerinin bulunmadığı fovea merkezi 1mm çaptaki alanında ölçüme dahil edilmesi ve TD-OKT ile SD-OKT arasındaki rezolüsyon farkı ile açıklanmıştır (106). Cirrus HD-OKT eliptik anulusun vertikal iç  $0.5\text{mm}$ , dış  $2.0\text{mm}$  yarıçap, horizontal iç  $0.6 \text{mm}$ , dış  $2.4 \text{mm}$  yarıçaplı,  $14.13\text{mm}^2$  lik alanı ölçer. Bu boyut ve şekil gerçek makuler anatomi ile uyumlu olarak normal gözlerde GH'nin en kalın olduğu alandan seçilmiştir (104,111)

Kadavrada insan gözünde histopatolojik çalışmalarda artan yaşla ince GHT'nin lineer ilişkisi olduğu gösterilmiştir (112,113) HD-OKT ile normal bireylerde yapılan çalışmalarda da artan yaşın GHT+IPT incelleme ile ilişkisi gösterilmiştir (106,107). 282 normal bireyde yapılan çalışmada yaşta artan her sene

için %0.102 GHT+IPT azalması bildirilmiştir. RTVue-1000 kullanılarak GHK sayımında her sene için %0.16 azalma gösterilmiştir (106). Yaş ile makula kalınlığının ilişkisini inceleyen OKT çalışmalarında santral alanın yaş ile korelasyonunun olmadığı, parafoveal ve perifoveal alanların ise istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (114-116).

Çalışmamızda DM hastalarının yaş ortalaması  $62,01 \pm 11,26$  yıl olarak bulundu ve kontrol grubunun  $58,77 \pm 8,99$  yıl olan yaş ortalaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Alt gruplarda Grup 1'in yaş ortalaması  $59,40 \pm 11,63$  yıl, Grup 2'nin yaş ortalaması  $64,63 \pm 10,41$  yıl olup, bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Yaş ile GHT+IPT kalınlığı arasındaki korelasyona baktığımızda diyabetik hasta grubunda ve sağlıklı bireylerde GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve 6 segmentteki GHT+IPT kalınlık ortalamaları ile yaş arasında negatif yönde zayıf ilişki tespit edildi. Yaş ile SMK ortalaması arasında diyabetik hasta grubu, Grup 1 ve kontrol grubunda doğrusal ilişki bulunmadı. Grup 2'de ise yaş ile SMK ortalaması arasında negatif yönde zayıf ilişki tespit edildi ( $r=0,302$ ,  $p=0,030$ ).

GHT+IPT kalınlıkları ile cinsiyet ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalardaki sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Mwanza ve ark. yaptığı çalışmada ortalama GHT+IPT değerinin erkek ve kadın bireyler arasında farklılık göstermediği ancak erkek cinsiyetin ince GHT+IPT ile ilişkili bağımsız bir değişken olduğu bildirilmiştir (106). Koh ve ark. yaptığı çalışmada ise kadın cinsiyetin ince GHT+IPT ile ilişkili bağımsız bir değişken olduğu bildirilmiştir (107). Cinsiyet ile SMK ilişkisinde Adhi ve ark. erkeklerde SMK kadınlardan fazla olduğunu bildirmiştir (117). Çalışmamızda DM hastalarının %43,3'ü kadın, %56,7'si ise erkek, kontrol grubunun %58,3'ü kadın, %41,7'si erkek olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup 1 ve Grup 2'de de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Diyabetik hastalarda, Grup 1 ve Grup 2'de GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min, ve 6 segmentteki GHT+IPT ortalama değerleri kadınlarda daha yüksek olsa da arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sadece Grup 2'de GHT+IPT-SN değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0,028$ ). Kontrol grubunda ise GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min, ve 6 segmentteki GHT+IPT kalınlık

ortalamaları erkeklerde daha yüksek olup, sadece GHT+IPT-ST ( $p=0,013$ ) ve GHT+IPT-IT ( $p=0,017$ ) değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. SMK ortalaması diyabetik hastalarda ( $p=0,001$ ) ve kontrol grubunda ( $p=0,020$ ) erkeklerde kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.

Glokom optik nöropati ve retina ganglion hücrelerinin kaybı ile karakterize multifaktöryel bir hastalıktır. Glokomda ganglion hücre kaybı öncelikle foveayı çevreleyen zonda olmaktadır. Bu bölge yüksek hücre yoğunluğu sebebiyle erken hücre kaybını saptamak için ideal bölge olarak görülmektedir (95). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar glokom hastalarında makulada GHK kalınlığı ölçümünün RSLT kalınlığı ölçümü ile aynı tanısal değerde olduğunu göstermektedir (72-74). Bununla birlikte GHK ölçümlerinin erken glokomda peripapiller RSLT parametrelerine üstün olduğu, orta ve ileri glokomda ise karşılaştırılabilir tanısal değeri olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (73,74) Çalışmamıza dahil edilen hasta ve sağlıklı bireylerde glokomatöz optik sinir hasarı yoktu. GİB değerlerinin ortalaması, DM hastalarında  $15,65 \pm 2,61$  mmHg iken, kontrol grubunda  $15,77 \pm 2,68$  mmHg idi. İki grup arasında GİB açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Hemoglobin A1c (HbA1c) son üç ay içindeki ortalama kan glukoz düzeylerinin takibinde altın standarttır (118). Literatürde HbA1c değerinin DR gelişimini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (20,119,120). UKPDS ve DCCT HbA1C için hedef olarak %7.0 göstermişlerdir (19,20). UKPDS'e göre glikolize hemoglobinin (HbA1C) %1 düşmesi %37 oranında retinopati gelişimini azaltır (20). Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (21). Dijk ve ark. yaptığı çalışmada HbA1c düzeyi ile ganglion hücre tabakası kalınlığı arasında ilişki tespit edilmemiştir (121).

Çalışmamızda DM hastalarının HbA1c düzeyi ortalaması  $\%8,22 \pm 1,76$  idi. Hastaların HbA1c düzeyi ortalaması Grup 1 de  $\%8,19 \pm 2,10$ , Grup 2 de ise  $\%8,24 \pm 1,38$  olup gruplar arası fark %1'in altındaydı.

HbA1c düzeyi ile GHT+IPT kalınlığı ilişkisi incelendiğinde diyabetik hasta grubu ( $r=0,222$ ,  $p=0,021$ ) ve Grup 2'de ( $r=0,346$ ,  $p=0,012$ ) sadece superiotemporal

segmentte pozitif yönde zayıf ilişki tespit edildi. HbA1c düzeyi ile SMK ortalaması karşılaştırıldığında sadece diyabetik hasta grubunda pozitif yönde zayıf ilişki vardır ( $r=0,209$ ,  $p=0,03$ ). Grup 1’de HbA1c düzeyi ile GHT+IPT değerleri ve SMK ortalaması arasında ilişki bulunmadı.

Diyabetik retinopati ve HT arası bağlantıyı inceleyen yayınlar değişkenlik göstermektedir. WESDR ise tip 1 diyabette diastolik kan basıncının diyabetik retinopatinin ilerlemesi açısından gösterge olduğunu vurgulamıştır. Tip 2 diyabette ise ne sistolik ne de diastolik kan basıncı yükselmesi ile diyabetik retinopati arası bağlantı saptanmamıştır. Ancak yüksek diastolik basıncı olanlarda 4 sene sonra makula ödemi riskinin arttığı saptanmıştır. Sıkı kan basıncı kontrolünün tip 2 diyabetik retinopatide görme kaybını önleyeceğini bildirilmiştir (22). Tham ve ark. retinal damar yapısında daralma, seyrekleşme ve düzleşme olan gözlerde GHT+IPT tabakasının daha ince olduğunu tespit etmiştir (122). Vasküler tortuosite damar iç duvarındaki endotelin özelliklerine bağlıdır. Endotel nitrik oksit ve endotelin gibi kimyasal mediatörler salgılayarak doku perfüzyonunu otoregüle eder (123). Bu kimyasalların anjiogenezisi stimule edip damar tortuositesini arttırarak doku perfüzyonunu ve beslenmesini desteklediği düşünülmektedir (124,125). Bununla birlikte retinal venöz tortuositenin azalmasının doku beslenmesini bozarak ganglion hücrelerinde dejeneratif değişikliğe neden olduğu düşünülmektedir (122). Çalışmamızda DM hastalarının 41’inde (%68) HT öyküsü mevcutken, kontrol grubunun 19’unda (%32) HT öyküsü mevcuttu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ). Grup 1’deki hastaların 19’unda (%63) HT öyküsü mevcutken, Grup 2’deki hastalarında 22’sinde (%73) HT öyküsü mevcuttu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,405$ ,  $p>0,05$ ).

HT öyküsü varlığı ile GCL+IPT kalınlığı ilişkisi incelendiğinde DM hasta grubunda GHT+IPT-ort, GHT+IPT-S, GHT+IPT-SN, GHT+IPT-IN ve GHT+IPT-I’de negatif yönlü doğrusal zayıf ilişki, GHT+IPT-min, GHT+IPT-ST ve GHT+IPT-IT’de negatif yönlü doğrusal çok zayıf ilişki tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise HT varlığı ile hiçbir değişken arasında doğrusal ilişki yoktur. HT varlığı ile SMK ortalamaları arasında da ilişki yoktu.

Diyabetik hasta grubunda HT evresi ile GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min, GHT+IPT-ST, GHT+IPT-S, GHT+IPT-SN, GHT+IPT-IN, GHT+IPT-I arasında negatif yönde zayıf ilişki tespit edildi. Kontrol grubunda ise HT evresi ile GHT+IPT değerleri arasında doğrusal ilişki tespit edilmedi. HT evresi ile SMK ortalaması arasında doğrusal ilişki yoktu.

Diyabetik hasta grubunda HT süresi ile GHT+IPT-ort, GHT+IPT-ST, GHT+IPT-IN, GHT+IPT-I, GHT+IPT-IT arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır. Kontrol grubunda HT süresi ile sadece GHT+IPT-IN arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır. HT süresi ile SMK değerleri arasında doğrusal ilişki yoktu.

Diyabetik ratlarda yapılan histopatolojik bir çalışmada 7.5 ay sonunda retina ganglion hücrelerinde %10 azalma ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş (78). NeuN ile yapılan immunhistokimyasal bir çalışmada da streptozosin-diyabetik ratlarda 4 aylık diyabet sonrası NeuN-pozitif retina ganglion hücre sayısında %20 azalma gösterilmiştir (126). 57 DM hastasında Stratus-OKT ile yapılan bir çalışmada minimal DR olan hastalar kontrolle karşılaştırıldığında 3mm çaplı perisantral alanda GHT+IPT ve INT kalınlığı belirgin daha ince izlenirken, 6mm çaplı periferel alanda GHT+IPT belirgin inceliğinin devam ettiği, diğer tabakalarda ise belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir. DM hastası olup DR'si olmayan grup ile kontrol grubu arasında hiçbir katmanda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (127). Bu çalışmada minimal DR'si olanlarda GHT+IPT kalınlığında perisantral alanda 5,42 µm, periferel alanda 2.14 µm azalma tespit edilmiştir(127). 39 DM hastası ile yapılan bir başka çalışmada ise minimal DR'si olan hastalarda ortalama GHT+IPT kalınlığı perisantral alanda kontrollerden 5.1µm daha ince iken, DR'si olmayan DM hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hiçbir tabakada fark görülmemiştir (121).

Çalışmamızda da GHT+IPT kalınlık ortalaması DM olan grupta 80,56±7,97µm, kontrol grubunda ise 83,7±5,93µm idi. Bu farka göre GHT+IPT-ort önceki çalışmalarla benzer olarak DM hastalarında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi. Gruplar arasında GHT+IPT-min değerleri karşılaştırıldığında DM olan grupta 74,56±12,25µm, kontrol grubunda ise 80,51±6,0µm olarak bulundu. DM hastalarında GHT+IPT-min değeri kontrol

grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi. Gruplar arasında GHT+IPT kalınlık ortalamaları 6 segmentte incelendiğinde; superiotemporal, superior, superionasal, inferionasal, inferior, inferiotemporal segmentlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi.

Alt grup analizinde ise GHT+IPT-ort karşılaştırıldığında Grup 1'de  $81,04 \pm 8,27 \mu\text{m}$ , Grup 2'de ise  $80,04 \pm 7,69 \mu\text{m}$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. GHT+IPT-min değerleri karşılaştırıldığında Grup 1'de  $77,21 \pm 9,84 \mu\text{m}$ , Grup 2'de ise  $71,69 \pm 13,93 \mu\text{m}$  idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Gruplar arasında GHT+IPT kalınlık ortalamaları 6 segmentte incelendiğinde; superiotemporal, superior, superionasal, inferionasal, inferior, inferiotemporal segmentlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda DM hastaları ile kontrol grubu arasında görülen GHT+IPT kalınlık farkının, DR'si olmayan Grup 1 ile DR'si olan Grup 2 arasında tespit edilememesi ganglion hücre hasarının klinikte gördüğümüz vasküler hasara bağlı retinopatinin gelişiminden daha önce meydana geldiğini düşündürmektedir.

105 sağlıklı bireyin 210 gözünde SD-OKT ile yapılan santral subfoveal kalınlık ölçümü ortalaması  $260.1 \pm 18.19 \mu\text{m}$  olarak tespit edilmiş (114), 220 sağlıklı bireyle yapılan bir başka çalışmada ETDRS haritası kullanılarak santral 1mm'lik alanda foveal kalınlık ortalaması  $229 \pm 20.46 \mu\text{m}$  olarak tespit edilmiştir (117). Benzer şekilde sağlıklı bireylerde ortalama foveal kalınlığı Giani ve ark.  $229 \pm 24 \mu\text{m}$  olarak (128), Sull AC ve ark. (100)  $231 \pm 16 \mu\text{m}$  olduğunu göstermişlerdir. Ancak farklı olarak Hyang ve ark. sağlıklı bireylerde foveal kalınlığını  $221.76 \pm 15.95 \mu\text{m}$  (129), Bruce ve ark.  $244.83 \pm 17.84 \mu\text{m}$  (130) olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda 60 sağlıklı bireyin ortalama SMK'sı  $256,13 \pm 18,05 \mu\text{m}$  olarak tespit edildi.

Birçok çalışmada DR'si olmayan ve minimal DR'si olan DM hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında total retina kalınlığının azaldığı gösterilmiştir (121,131-134). Elli yedi DM hastasında Stratus OKT ile yapılan çalışmada ortalama retina kalınlığı DM hastalarında kontrollerden belirgin olarak ince tespit edilmiş olup bu farkın minimal DR'si olanlarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir (127). Minimal DR'si olanlar ile kontrol grubu arasında perisantral alanda ortalama retina kalınlığı

farkı 11.6µm olup bu farkın daha büyük oranda (9,08µm) iç katmanlardaki incelmeye bağlı olduğu tespit edilmiştir. Retinopatisi olmayanlarda hiçbir katmanda fark tespit edilmemiştir (127).

Çalışmamızda DM hastalarında SMK ortalaması 253,15±23,15µm olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. SMK ortalaması DR'si olmayan Grup 1'de 250,50±25,66µm, Grup 2'de 256,00±19,96µm olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Retina kalınlığındaki bireyler arası yüksek varyasyon normal ve anormal RT için net bir eşik belirlemeyi önlemektedir. Sonuç olarak OKT ile retina kalınlık ölçümleri erken nörodejenerasyonu belirlemede yetersizdir ve tedavi kararı vermek için kullanılabilir değildir (127). Bununla birlikte çalışmamızda yapılan ROC analizi sonucunda, işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan (AUC)=0.624 olarak hesaplanmış ve anlamlı (p<0.05) bulunmuştur. Bu değer, GHT+IPT-ort diyabet hastalığını belirlemede ayırım yapabildiğini yani diyabeti olan ve diyabeti olmayan hastaların %62.4 oranında (orta düzeyde) doğru sınıflandırabildiğini göstermektedir. ROC analizinde GHT+IPT-ort değeri 81,5 µm altındaki olguların diyabet olma olasılığı daha yüksek görülmüştür.

Diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesi açısından en önemli risk faktörü diyabet süresidir. Artan diyabet süresi, artmış diyabetik retinopati prevalansı ve şiddeti ile birlikte dir. Wisconsin Epidemiyoloji Çalışması'nda (WESDR) DR sıklığı diyabet tanısı 30 yaşın altında konulan ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda %17 iken, diyabet süresi 15 yıl ve üstündekilerde %97.5'tir (17). Aynı oranlar diyabet tanısı 30 yaş ve üstünde konan diyabetlilerde %28.8 ve %77.8 olarak saptanmıştır (18).

Van Dijk ve ark. GHT+IPT kalınlığı ile diyabet süresi arasında belirgin ters korelasyon olduğunu bildirmiştir (121). Çalışmamızda DM hastalarında diyabet süresi 37'sinde (%61,7) 0-10 yıl, 15'inde (%25) 11-20 yıl, 8'inde (%13,3) 21 yılın üzerindeydi. Grup 1 deki hastaların %10'unda, Grup 2'deki hastaların ise %66,7'sinde diyabet süresi 10 yılın üzerindeydi. Bununla birlikte DM süresi ile GHT+IPT ve SMK değerleri karşılaştırıldığında sadece diyabetik hasta grubunda

DM süresi ile GHT+IPT-min değeri arasında negatif yönde çok zayıf ilişki görülürken, Grup 1 ve Grup 2’de DM süresi ile GHT+IPT değerleri ve SMK arasında doğrusal ilişki tespit edilmedi.

Bu sonuçlar DR’nin vasküler komponenti minimal kalsada diyabetin retina üzerine erken nörodejeneratif etkileri olduğunu düşündürmektedir. Bu nörodejenerasyonun mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Retinal dolaşımla desteklenen iç retinanın, koroidal dolaşımla desteklenen dış retinaya göre rölatif olarak hipoksik kalması olası mekanizmalardandır (77). Diğer bir potansiyel mekanizma ise retina nöronlarının sağkalımı faktörü olan insülinin (25,135) düşük kullanılabilirliğinin, iç retinadaki nöroglial hücrelerde hiperglisemi ve ileri glikasyon son ürünleri ile uyarılan apoptozise neden olmasıdır (47,136). Bu mekanizmalarda birinin oluşmasının diğerinin oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (77).



## 6. SONUÇ

DM tanılı 60 hastanın 108 gözü ve 60 sağlıklı gönüllünün 104 gözü çalışma kapsamına alındı. DM hastaları DR evresine göre iki gruba ayrıldı. DR'si olmayan gözler Grup 1'e (30 hastanın 56 gözü), NPDR'li gözler Grup 2'ye (30 hastanın 52 gözü), DM'si olmayan sağlıklı gözler kontrol grubu olarak Grup 3'e (60 hastanın 104 gözü) dahil edildi. Toplam 120 hasta ve sağlıklı gönüllünün 212 gözü çalışma kapsamında değerlendirildi.

DM tanılı hastalar ile kontrol grubu ve Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, HbA1c ve GİB dağılımları bakımında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Sonuçlarımız ise şu şekilde özetlenebilmektedir;

1. DM hastaları ile kontrol grubu arasında EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. EİDGK Grup 2'de Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
2. HT varlığı DM hastalarında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
3. DM hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve tüm segmentlerdeki GHT+IPT değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi. SMK değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
4. Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min, tüm segmentlerdeki GHT+IPT değerleri ve SMK değerleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
5. DM hastaları ve kontrol grubunda yaş ile GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve tüm segmentlerdeki GHT+IPT değerleri arasında negatif yönde zayıf ilişki tespit edildi.
6. DM hastalarında GHT+IPT değerlerinde cinsiyetle ilişkili istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. SMK değeri erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Kontrol grubunda GHT+IPT-ST,

GHT+IPT-IT ve SMK değerleri erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edildi.

7. DM hasta grubu ve Grup 2’de HbA1c düzeyi ile GHT+IPT-ST arasında pozitif yönde zayıf ilişki bulundu. DM hastalarında HbA1c düzeyi ile SMK arasında pozitif yönde zayıf ilişki tespit edildi. Grup 1’de HbA1c düzeyi ile GHT+IPT ve SMK değerleri arasında doğrusal ilişki tespit edilmedi.
8. DM hastalarında DM süresi ile sadece GHT+IPT-min değeri arasında negatif yönde çok zayıf ilişki tespit edildi. Grup 1 ve Grup 2’de DM süresi ile GHT+IPT değerleri ve SMK arasında doğrusal ilişki tespit edilmedi.
9. DR evresi ile GHT+IPT ve SMK değerleri arasında doğrusal ilişki tespit edilmedi.
10. DM hastalarında HT varlığı ile GHT-IPT-ort, GHT+IPT-S, GHT+IPT-SN, GHT+IPT-IN, GHT+IPT-I arasında negatif yönlü zayıf ilişki, GHT+IPT-min, GHT+IPT-ST, GHT+IPT-IT değerleri arasında negatif yönlü çok zayıf ilişki tespit edildi. HT varlığı ile SMK arasında ilişki tespit edilmedi. Kontrol grubunda HT varlığı ile hiçbir değişken arasında ilişki tespit edilmedi.
11. DM hastalarında HT süresi ile GHT+IPT-ort, GHT+IPT-ST, GHT+IPT-IN, GHT+IPT-I, GHT+IPT-IT arasında negatif yönde zayıf ilişki bulundu. Kontrol grubunda HT süresi ile sadece GHT+IPT-IN arasında negatif yönde zayıf ilişki bulundu. HT süresi ile SMK değerleri arasında doğrusal ilişki tespit edilmedi.
12. DM hastalarında HT evresi ile GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min, GHT+IPT-ST, GHT+IPT-S, GHT+IPT-SN, GHT+IPT-IN, GHT+IPT-I arasında negatif yönde zayıf ilişki tespit edildi. Kontrol grubunda ise HT evresi ile GHT+IPT değerleri arasında doğrusal ilişki tespit edilmedi. HT evresi ile SMK arasında doğrusal ilişki tespit edilmedi.

13. ROC analizi sonucunda, işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan (AUC)=0.624 olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmuştur. Bu değer, GHT+IPT-ort değerinin diyabeti olan ve diyabeti olmayan hastaların %62.4 oranında (orta düzeyde) doğru sınıflandırabildiğini göstermiştir. GHT+IPT-ort değeri 81,5 µm altındaki olguların diyabet olma olasılığı daha yüksek görülmüştür.

## 7. ÖZET

### **Diyabetik Hastalarda Hastalığın Süresi ve Retinopati Evresi ile Retina Ganglion Hücre Hasarı İlişkisinin Optik Koherens Tomografi ile İncelenmesi**

**Amaç:** Optik koherens tomografi (OKT) ile diyabetik retinopatisi (DR) olmayan ya da nonproliferatif diyabetik retinopatisi (NPDR) olan hastalarda diyabetes mellitusun (DM) makuler retina gangliyon hücre tabakası-iç pleksiform tabaka (GHT+IPT) üzerine etkisini ve GHT+IPT kalınlığı ile yaş, cinsiyet, diyabet süresi, diyabet evresi, glikolize hemogloblin (HbA1c), hipertansiyon süresi ve hipertansif retinopati evresi arasındaki ilişkiyi belirlemek.

**Gereç ve Yöntem:** Ufuk Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde DM tanılı 60 hastanın 108 gözü (56 DR yok, 52 NPDR) ve 60 sağlıklı bireyin 104 gözüne Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) ile 512x128 makuler küp analizi uygulandı. GHT+IPT ortalama, minimum (min), superotemporal (ST), superior (S), superonasal (SN), inferonasal (IN), inferior (I), inferotemporal (IT) kalınlık ölçümü için gangliyon hücre analizi (GHA) algoritması kullanıldı. DM hastalarının GHT+IPT kalınlığı ve santral makula kalınlık (SMK) ölçümleri yaş ve cinsiyet ile uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldı. GHT+IPT kalınlığı ile yaş, cinsiyet, diyabet süresi, diyabet evresi, glikolize hemogloblin (HbA1c), hipertansiyon süresi ve hipertansif retinopati evresi arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon analizi uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya DM tanısı olan DR'si olmayan 56 göz (Grup 1), NPDR'si olan 52 göz (Grup 2) ve kontrol grubunda sağlıklı bireylerin 104 gözü (Grup 3) olmak üzere toplam 212 göz dahil edildi. DM hastaları ve kontrol grubu arasında yaş ( $p=0,181$ ,  $p>0,05$ ) ve cinsiyet (Ki-Kare:  $p=0,100$ ,  $p>0,05$ ) açısından anlamlı fark yoktu. DM hastalarında GHT+IPT-ort ( $p=0,002$ ,  $p<0,05$ ), GHT+IPT-min ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ), GHT+IPT-ST ( $p=0,004$ ,  $p<0,05$ ), GHT+IPT-S ( $p=0,017$ ,  $p<0,05$ ), GHT+IPT-SN ( $p=0,013$ ,  $p<0,05$ ), GHT+IPT-IN ( $p=0,009$ ,  $p<0,05$ ), GHT+IPT-I ( $p=0,020$ ,  $p<0,05$ ), GHT+IPT-IT ( $p=0,013$ ,  $p<0,05$ ) kalınlıkları kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düşük tespit edildi. SMK açısından DM hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,053$ ,  $p>0,05$ ). Benzer şekilde Grup 1

ve Grup 2 arasında yaş ( $p=0,134$ ,  $p>0.05$ ) ve cinsiyet (Ki-Kare:  $p=0,118$ ,  $p>0.05$ ) açısından anlamlı fark yoktu. Grup 1 ve Grup 2 arasında GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve 6 segmentteki GHT+IPT kalınlıkları açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). DM hastaları ve kontrol grubunda yaş ile GHT+IPT-ort, GHT+IPT-min ve 6 segmentteki GHT+IPT kalınlıkları arasında zayıf negatif korelasyon tespit edildi. DM hastalarında diyabet süresi ile GHT+IPT-min arasında çok zayıf negatif korelasyon tespit edildi. DR evresi ile GHT+IPT değerleri arasında korelasyon izlenmedi.

**Sonuç:** Bu çalışma DM hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında makulanın tüm segmentlerinde GHT+IPT kalınlığında anlamlı azalma olduğunu göstermiştir. Buna karşılık DR'si olmayan ve NPDR'si olan gruplar arasında GHT+IPT kalınlıkları açısından anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlar DR'nin vasküler bileşeni çok az olsa da diyabetin erken nörodejenaratif etkileri olduğunu desteklemektedir.

## 8. SUMMARY

### **Relationship Between Retinal Ganglion Cell Damage with Duration of Diabetes and Retinopathy Status in Diabetic Patients Using Optical Coherence Tomography**

**Objective:** To determine whether diabetes mellitus (DM) affects the macular retinal ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) in patients who have no or nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) using optical coherence tomography (OCT) and to investigate the relationship between GCIPL thickness and age, sex, diabetes duration, DR status, glycosylated hemoglobin (HbA1c), hypertension duration and hypertensive retinopathy status of the individual.

**Materials and Method:** One hundred-eight eyes (56 no DR, 52 NPDR) of 60 DM patients and 104 eyes of 60 healthy subjects underwent 512x128 macular cube analysis using the Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) at Ufuk University, Faculty of Medicine, Ophthalmology Department. The ganglion cell analysis (GCA) algorithm was used to detect the macular GCIPL and to measure the thickness of the overall average, minimum (min), superotemporal (ST), superior (S), superonasal (SN), inferonasal (IN), inferior (I), inferotemporal (IT) GCIPL. Measurements of GCIPL thickness and central macular thickness (CMT) of DM patients were compared with those of age and sex matched control group. Correlation analysis was used to determine the relationship between GCIPL thickness and age, sex, glycosylated hemoglobin (HbA1c), diabetes duration, DR status, hypertension duration and hypertensive retinopathy.

**Results:** A total of 212 eyes were included in the study; 56 eyes of DM patients with no DR (Group 1), 52 eyes of DM patients with NPDR (Group 2) and 104 eyes of healthy subjects in the control group (Group 3). There were no significant differences in terms of age ( $p=0,181$ ,  $p>0,05$ ) or sex distribution (Kikare:  $p=0,100$ ,  $p>0,05$ ) between DM patients and the control group. In patients with DM, the thickness of GCIPL overall average ( $p=0,002$ ,  $p<0,05$ ), GCIPL-min ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ), GCIPL-ST ( $p=0,004$ ,  $p<0,05$ ), GCIPL-S ( $p=0,017$ ,  $p<0,05$ ), GCIPL-SN ( $p=0,013$ ,  $p<0,05$ ), GCIPL-IN ( $p=0,009$ ,  $p<0,05$ ), GCIPL-I ( $p=0,020$ ,

$p < 0,05$ ), GCIPL-IT ( $p = 0,013$ ,  $p < 0,05$ ) were found to be significantly thinner than control group. No significant difference was found between DM patients and the control group in terms of CMT ( $p = 0,053$ ,  $p > 0,05$ ). Similarly there were no significant differences in terms of age ( $p = 0,134$ ,  $p > 0,05$ ) or sex distribution (Ki-Kare:  $p = 0,118$ ,  $p > 0,05$ ) between Group 1 and Group 2. No significant difference was found between Group 1 and Group 2 in terms of GCIPL overall average, GCIPL-min, and the six segments of GCIPL thickness ( $p > 0,05$ ). Low inverse correlation was defined between age and GCIPL overall average, GCIPL-min and all segments of GCIPL thickness in DM patients and control group. In DM patients there was a very low inverse correlation between DR duration and GCIPL-min. No correlation was observed between DR status and GCIPL parameters.

**Conclusion:** This study demonstrates a significant GCIPL thinning at all segments of macula in patients with DM compared with control subjects. In contrast there were no significant differences between no DR and nonproliferative DR groups in terms of GCIPL thickness. These results support the concept that diabetes has an early neurodegenerative effect on the retina even though the vascular component of DR is minimal.

## 9. KAYNAKLAR

1. Wild S, Roglic G, Green A, King H. Global prevalance of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27:1047-53.
2. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy; a systematic review. *JAMA*. 2007; 298:902-16.
3. Karadeniz Ş. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Patogenezi. In: *Tıbbi Retina, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Epsilon*; 2009:151-156.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology*. 1991;98:786–806.
5. Kadayıfçılar S. Diyabetik Retinopati: Etiopatogenez. *Ret-Vit*. 2012;20:Özel Sayı:39-44.
6. Garvin MK, Abramoff MD, Kardon R, Russell SR, Wu X, Sonka M. Intraretinal layer segmentation of macular optical coherence tomography images using optimal 3-D graph search. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008 Oct;27(10):1495-505.
7. Garvin MK, Abramoff MD, Wu X, Russell SR, Burns TL, Sonka M. et al. Automated 3-D intraretinal layer segmentation of macular spectral-domain optical coherence tomography images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009 Sep;28(9):1436-47.
8. Akar S, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejeneransları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, eds: *Temel Göz Hastalıkları, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2011*; 513-536.
9. Ceyhan D. Temel Anatomi. In: O'Dwyer PA, eds: *Retina ve Vitreus, American Academy of Ophthalmology, The Eye M.D. Association. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2010*; Cilt 12: 5-19.



10. Ergin M. Retina Anatomisi ve Fizyolojisi. In: Tıbbi Retina, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Epsilon; 2009: 1-8.
11. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition; McGraw-Hill Professional Publishing, 2001:2109-2143.
12. Altun BU. Poliklinikte Diyabet Hasta Takibi. Trakya Univ Tıp Fak Derg. 2010;27(1):19-25.
13. Fisher EB, Thorpe CT, Devellis BM, Devellis RF. Healthy coping, negative emotions, and diabetes management: a systematic review and appraisal. Diabetes Educ. 2007;33:1080–103.
14. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2002;287:2563–69.
15. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. Diabetes Care. 2008;31:596-615.
16. Kempen JH, O'colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, Taylor HR, Hamman RF; Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:552-563.
17. 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.
18. 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.
19. DCCT research group. New England Journal of Medicine 1993; 329:997-986.

20. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-412.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 1487-95.
22. Klein R. Prevention of visual loss from diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:246-52.
23. Aiello LP, Cahill MT, Wong J. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Oph*. 2001;132:760-76.
24. Akar S. Diabetik Retinopatide Sistemik Risk Faktörleri. *Ret-Vit*. 2012;20:Özel Sayı:45-49.
25. Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, Gardner TW. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem*. 2001;276:43748-55.
26. Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Cytosolic NADH/NAD, free radicals and vascular dysfunction in early diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;40:115-7.
27. Madsen Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9:315-27.
28. Kern TS, Kowluru RA, Engerman RL. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or galactosemia: ATPases and glutathione. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:2962-7.
29. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*. 1999;32:595-603.
30. Agardh CD, Agardh E, Hultberg B, Qian Y, Ostenson CG. The glutathione levels are reduced in Goto-Kakizaki rat retina, but are not influenced by aminoguanidine treatment. *Curr Eye Res*. 1998;17:251-6.

31. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res.* 2007;55:498-510.
32. Gerald P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res.* 2010;106:1319-31.
33. Chung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr Drug Targets.* 2005;6:475-86.
34. Dagher Z, Park YS, Asnaghi V, Hoehn T, Gerhardinger C, Lorenzi M. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2004;53:2404-11.
35. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy. Old concepts and new questions. *Eye.* 2002;16:242-60.
36. Lu M, Kuroki M, Amano S, Tolentino M, Keough K, Kim I, Bucala R, Adamis AP. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest.* 1998;101:1219-24.
37. Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2007;2007:95-103.
38. Limb GA, Hickman-Casey J, Hollifield RD, Chignell AH. Vascular Adhesion Molecules in Vitreous from Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2453-7.
39. Mocan MC, Kadayıfçılar S, Eldem B. Elevated intravitreal interleukin-6 levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2006;41:747-52.
40. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Semin Immunopat.* 2008;30:65-84.
41. Gao BB, Clermont A, Rook S, Fonda SJ, Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Fujimoto JG, Avery RL, Arrigg PG, Bursell SE, Aiello LP, Feener EP. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med.* 2007;13:181-88.

42. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:839-41.
43. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, Nguyen HV, Aiello LM, Ferrara N, King GL. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331:1480-87.
44. Murakami T, Felinski EA, Antonetti DA. Occludin phosphorylation and ubiquitination regulate tight junction trafficking and vascular endothelial growth factor-induced permeability. *J Biol Chem.* 2009;284:21036-46.
45. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Murakami T, Kobayashi T, Masuda S, Nagao M, Yoshimura N, Takagi H. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:782-92.
46. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol.* 2008;586.18:4401-4408.
47. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye *Prog Neuro-Psychoph.* 2003;27:283-90.
48. Oshitari T, Yamamoto S, Hata N, Roy S. Mitochondria- and caspase-dependent cell death pathway involved in neuronal degeneration in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92:552-556.
49. Abu El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Geboes K. Expression of antiapoptotic and proapoptotic molecules in diabetic retinas. *Eye* 2007;21:238-245.
50. Müftüoğlu G. Retinanın Vasküler Hastalıkları. In: O'Dwyer PA, Akova YA, eds: *Temel Göz Hastalıkları, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2011; 537-558.*
51. Kanski J, Bowling B. Retinal Vascular Disease Section 13. In: Nischal K, Pearson A, eds. *Clinical Ophthalmology.* 7th ed. Elsevier, UK 2011:311-99.

52. Bayraktar Z. Non Proliferatif Diyabetik Retinopati. In: Tıbbi Retina, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Epsilon; 2009:157-166.
53. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1981;98:741-56.
54. Cunha-Vaz J. Characterization and Relevance of different Diabetic Retinopathy Phenotypes In: Lange GE editor. *Diabetic Retinopathy*. Dev ophthalmol. Basel, Karger, 2007 Vol.39:13-30.
55. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic Retinopathy. *Lancet* 2010; 376: 124–36.
56. Özçetin H. Optik Koherens Tomografi. In: Özçetin H, Baykara M, eds. *Göz Hastalıklarında Görüntüleme, Pozitif*, Ankara 2013:203-310.
57. Tekeli O. Glokomda Optik koherens tomografi. *T Klin J Ophthalmol-Special Topics*. 2012;5(1):46-53.
58. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254 (5035):1178-81.
59. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1584-1589.
60. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensiplerive Uygulamadaki Yenilikler. *TJO*. 2008;38:168-75.
61. Batıoğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *T Klin J Ophthalmol-Special Topics*. 2010;3(1):1-11.
62. Aydın A, Bilgi AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glo-Kat*. 2007;2(2):77-82.
63. Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. *Clinical&Experimental*

Optometry: Journal of the Australian Optometrical Association  
2007;90(5):317-35.

64. Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE, Tearney GJ, de Boer JF. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett* 2004;29(5):480-2.
65. Chen TC, Cense B, Pierce MC, Nassif N, Park BH, Yun SH, White BR, Bouma BE, Tearney GJ, de Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(12):1715-20.
66. Drexler W, Morgner U, Kartner FX, Pitris C, Boppart SA, Li XD, Ippen EP, Fujimoto JG. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett.* 1999;24(17):1221-3.
67. Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Paunescu LA, Kowalewicz AM, Hartl I, Drexler W, Wollstein G, Ishikawa H, Duker JS. Comparison of ultrahigh and standart-resolution optical coherence tomography for imaging pathology. *Ophthalmology.* 2005;112(11):1922:1-15.
68. Özdemir H. Diyabetik Retinopati ve Optik Koherens Tomografi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics.* 2010;3(1):25-8
69. Avcı R, Kaderli B. Retina Hastalıkları ve Optik Koherens Tomografi. In:Özçetin H, eds. *Optikal Koherens Tomografi, Pozitif*, Ankara 2007:53-178.
70. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. *Optical coherence tomography of ocular diseases*, 2nd ed. Thorofare, NJ:Slack Inc,2004.
71. Choi SS, Zawadzki RJ, Keltner JL, Werner JS. Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies.*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 May;49(5):2103-19.
72. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Sep;51(9):4646-51.

73. Seong M, Sung KR, Choi EH, Kang SY, Cho JW, Um TW, Kim YJ, Park SB, Hong HE, Kook MS. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Mar;51(3):1446-52.
74. Tan O, Chopra V, Lu AT, Schuman JS, Ishikawa H, Wollstein G, Varma R, Huang D. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009 Dec 11 (12) 2305-14.
75. Cirrus HD-OCT. Carl Zeiss Ophthalmic System Inc, Model 400, 4000. User Manual 2012.
76. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Al-Jadaan IA, Geboes K. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Aug;45(8):2760-6.
77. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandirasegarane L, Simpson IA; JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006 Sep;55(9):2401-11.
78. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998 Aug 15;102(4):783-91.
79. Barber AJ, Antonetti DA, Kern TS, Reiter CE, Soans RS, Krady JK, Levison SW, Gardner TW, Bronson SK. The Ins2Akita mouse as a model of early retinal complications in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jun;46(6):2210-8.
80. Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Jul;47(7):3143-50.

81. Gastinger MJ<sup>1</sup>, Kunselman AR, Conboy EE, Bronson SK, Barber AJ. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jun;49(6):2635-42.
82. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep;45(9):3330-6.
83. Park SH, Park JW, Park SJ, Kim KY, Chung JW, Chun MH, Oh SJ. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia.* 2003 Sep;46(9):1260-8.
84. Rungger-Brändle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Jun;41(7):1971-80.
85. Bearnse MA Jr, Adams AJ, Han Y, Schneck ME, Ng J, Bronson-Castain K, Barez S. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2006 Sep;25(5):425-48.
86. Bronson-Castain KW, Bearnse MA Jr, Neuville J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, Schneck ME, Adams AJ. Adolescents with Type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation. *Retina.* 2009 May;29(5):618-26.
87. Di Leo MA, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Minnella A, Greco AV, Ghirlanda G. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care.* 1992 May;15(5):620-5.
88. Dosso AA, Bonvin ER, Morel Y, Golay A, Assal JP, Leuenberger PM. Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996 May;234(5):300-5.
89. Fortune B, Schneck ME, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Oct;40(11):2638-51.



90. Hardy KJ, Lipton J, Scase MO, Foster DH, Scarpello JH. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *Br J Ophthalmol*. 1992 Aug;76(8):461-4.
91. Kurtenbach A, Flögel W, Erb C. Anomaloscope matches in patients with diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002 Feb;240(2):79-84.
92. Lopes de Faria JM, Katsumi O, Cagliero E, Nathan D, Hirose T. Neurovisual abnormalities preceding the retinopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001 Sep;239(9):643-8.
93. Ng JS, Bearse MA Jr, Schneck ME, Barez S, Adams AJ. Local diabetic retinopathy prediction by multifocal ERG delays over 3 years. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Apr;49(4):1622-8.
94. Realini T, Lai MQ, Barber L. Impact of diabetes on glaucoma screening using frequency-doubling perimetry. *Ophthalmology*. 2004 Nov;111(11):2133-6.
95. Korkmaz B, Yiğit U, Ağaçhan A, Helvacioğlu F, Bilen H, Tuğcu B. Glokomlu ve Normal Olgularda Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası ve Ganglion Hücre Kompleksi İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol* 2010;40:338-42.
96. Knighton RW, Gregori G. The shape of the ganglion cell plus inner plexiform layers of the normal human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Oct 30;53(11):7412-20.
97. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2006 Feb;124(2):193-8.
98. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jun;46(6):2012-7.
99. Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D; Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Mapping of macular substructures with optical

- coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2008 Jun;115(6):949-56.
100. Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina*. 2010 Feb;30(2):235-45.
  101. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug;148(2):266-71.
  102. Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tomidokoro A, Araie M, Otani T, Kishi S, Matsushita K, Maeda N, Shirakashi M, Abe H, Takeda H, Sugiyama K, Saito H, Iwase A, Yoshimura N. Three-dimensional profile of macular retinal thickness in normal Japanese eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jan;51(1):465-73.
  103. Kotera Y, Hangai M, Hirose F, Mori S, Yoshimura N. Three-dimensional imaging of macular inner structures in glaucoma by using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 14;52(3):1412-21.
  104. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Oct 21;52(11):8323-9.
  105. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Johnson CA, Liebmann JM, Ritch R. The Nature of Macular Damage in Glaucoma as Revealed by Averaging Optical Coherence Tomography Data. *Transl Vis Sci Technol*. 2012 May 25;1(1):3.
  106. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Girkin CA, Leung CK, Liebmann JM, Peace JH, Werner JS, Wollstein G; Cirrus OCT Normative Database Study Group. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform

- layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Oct 4;52(11):7872-9.
107. Koh VT, Tham YC, Cheung CY, Wong WL, Baskaran M, Saw SM, Wong TY, Aung T. Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Aug 24;53(9):5853-9.
  108. DeBuc DC, Somfai GM, Ranganathan S, Tátrai E, Ferencz M, Puliafito CA. Reliability and reproducibility of macular segmentation using a custom-built optical coherence tomography retinal image analysis software. *J Biomed Opt*. 2009 Nov-Dec;14(6):064023.
  109. Wang M, Hood DC, Cho JS, Ghadiali Q, De Moraes CG, Zhang X, Ritch R, Liebmann JM. Measurement of local retinal ganglion cell layer thickness in patients with glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2009 Jul;127(7):875-81.
  110. Bagci AM, Shahidi M, Ansari R, Blair M, Blair NP, Zelkha R. Thickness profiles of retinal layers by optical coherence tomography image segmentation. *Am J Ophthalmol*. 2008 Nov;146(5):679-87.
  111. Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, Laemmer R, Roessler CW, Juenemann AG, Kruse FE, Mardin CY. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *J Glaucoma*. 2010 Sep;19(7):475-82.
  112. Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Jan;33(1):1-17.
  113. Cavallotti C, Artico M, Pescosolido N, Leali FM, Feher J. Age-related changes in the human retina. *Can J Ophthalmol*. 2004 Feb;39(1):61-8.
  114. Appukuttan B, Giridhar A, Gopalakrishnan M, Sivaprasad S. Normative spectral domain optical coherence tomography data on macular and retinal nerve fiber layer thickness in Indians. *Indian J Ophthalmol*. 2014 Mar;62(3):316-21.

115. Kanai K, Abe T, Murayama K, Yoneya S. Retinal thickness and changes with age. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2002;106:162-5.
116. Manassakorn A, Chaidaroon W, Ausayakhun S, Aupapong S, Wattananikorn S. Normative database of retinal nerve fiber layer and macular retinal thickness in a Thai population. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:450-6.
117. Adhi M, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI. Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One*. 2012;7(5):e37638.
118. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
119. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995 Aug;44(8):968-83.
120. Yağcı R, Erdurmuş M, Demir N, Oflu Y, Ünlü N, Durmuş M, Örnek F. Tip 2 Diyabetin Retinal Vasküler Komplikasyonları ile Serum Akut Faz Reaktanları ve Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki. *TJO*. 2008; 38(3): 230-235.
121. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K, Devries JH, Michels RP, van Velthoven ME, Schlingemann RO, Abramoff MD. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jul;51(7):3660-5.
122. Tham YC, Cheng CY, Zheng Y, Aung T, Wong TY, Cheung CY. Relationship between retinal vascular geometry with retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer in nonglaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 5;54(12):7309-16.
123. Gidday JM, Zhu Y. Endothelium-dependent changes in retinal blood flow following ischemia. *Curr Eye Res*. 1998 Aug;17(8):798-807.
124. Tomita Y, Kubis N, Calando Y, Tran Dinh A, Méric P, Seylaz J, Pinard E. Long-term in vivo investigation of mouse cerebral microcirculation by

- fluorescence confocal microscopy in the area of focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005 Jul;25(7):858-67.
125. Goldman D, Popel AS. A computational study of effect of capillary network anastomoses and tortuosity on oxygen transport. *J Theor Biol.* 2000 Sep 21;206(2):181-94.
  126. Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neurosci.* 2000 May-Jun;17(3):463-71.
  127. van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RP, van Velthoven ME, Schlingemann RO, Verbraak FD, Abramoff MD. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jul;50(7):3404-9.
  128. Legarreta JE, Gregori G, Punjabi OS, Knighton RW, Lalwani GA, Puliafito CA. Macular thickness measurement in normal eyes using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2008; 39: S43-9.
  129. Huang J, Liu X, Wu Z, Guo X, Xu H, Dustin L, Sadda S. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements in normal eyes with the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. *J Glaucoma.* 2011; 20: 118-25.
  130. Bruce A, Pacey LE, Dharni P, Scally AJ, Barrett BT. Repeatability and Reproducibility of macular thickness measurements using fourier domain optical coherence tomography. *Open Ophthalmol J.* 2009; 3: 10-4.
  131. Biallostorski C, van Velthoven ME, Michels RP, Schlingemann RO, DeVries JH, Verbraak FD. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2007 Sep;91(9):1135-8.

132. Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008 Mar;115(3):533-9.
133. Nilsson M, von Wendt G, Wanger P, Martin L. Early detection of macular changes in patients with diabetes using Rarebit Fovea Test and optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2007 Dec;91(12):1596-8.
134. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)*. 2009 Apr;23(4):884-9.
135. Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, Reiter CE, Seigel GM, Antonetti DA, Gardner TW. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *J Biol Chem*. 2001 Aug 31;276(35):32814-21.
136. King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. Review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996 Jun;25(2):255-70.