



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇOK RENKLİ (MULTICOLOR) GÖRÜNTÜLEMEYLE
DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNA
İSKEMİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şerife Gülhan KONUK

SAMSUN- 2017



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇOK RENKLİ (MULTİCOLOR) GÖRÜNTÜLEMEYLE
DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNA
İSKEMİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şerife Gülhan KONUK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ

SAMSUN- 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde emeği geçen ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Nurően ARITÜRK Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ, Prof. Dr. İnci GÜNGÖR, Doç. Dr. Ertuğrul CAN, Yrd. Doç. Dr. Adem GÜL, Yrd. Doç. Dr. Özlem EŐKİ YÜCEL, Yrd. Doç. Dr. Leyla NİYAZ, Yrd. Doç. Dr. Hilal ESER ÖZTÜRK'e,

Tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde büyük emeği olan, bilgi ve birikimiyle her konuda desteğini gördüğüm tez hocam Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ' ye,

Birlikte geçirdiğimiz zaman boyunca destek ve yardımlarını benden esirgemedikleri için asistan arkadaşlarıma,

Bugüne kadar yetişmemde maddi ve manevi büyük emeği olan anne ve babama,

Asistanlık eğitimim boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Yusuf KONUK' a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Saygılarımla...

Dr. şerife Gülhan KONUK

Samsun, 2017

ÖZET

ÇOK RENKLİ (MULTICOLOR) GÖRÜNTÜLEMEYLE DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNA İSKEMİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Diyabetik retinopati tanılı hastalarda çok renkli mavi yansıma görüntülemesinin retinal non-perfüze alanları göstermede kullanılabilirliğini değerlendirmek

Gereç ve yöntem: Çalışmada Ekim 2016-Mart 2017 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimine başvuran diyabetik retinopati tanısı ile FFA çekilen 100 hastanın 178 gözü prospektif olarak değerlendirildi. 55 derece çok renkli görüntüleme mavi yansıma ile elde edilen fundus fotoğrafı (Spectralis OCT Heidelberg Engineering, Inc.); optik diskten çizilen vertikal çigi ile nazal kadran, damar arkı içinde kalan alan maküler kadran ve üst damar arkın üstü üst temporal kadran, alt damar arkının altı alt temporal kadran olarak 4 kadrana ayrıldı. İki göz hastalıkları uzmanı tarafından ayrı ayrı çok renkli görüntüleme mavi dalga boyundaki görüntü incelenerek non-perfüze alanlar tespit edildi ve FFA' da görülen iskemik alanlarla uyumu karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 50'si kadın (%50), 50'si erkek (%50) olup, yaşları 37 ile 84 arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması 61.3 ± 9.0 idi. Non-perfüze alanı göstermede FFA ve çok renkli mavi yansıma görüntüleri karşılaştırıldığında; sensitivite %87, spesifisite %89, pozitif prediktif değer %92, negatif prediktif değer %83, doğruluk %87 olarak saptandı. Üst temporal kadran; sensitivite %82, spesifisite %86, pozitif prediktif değer %89, negatif prediktif değer %79, doğruluk %84 bulundu. Alt temporal kadran; sensitivite %88, spesifisite %88, pozitif prediktif değer %93, negatif prediktif değer %80, doğruluk %88 olarak saptandı. Maküler kadran; sensitivite %89, spesifisite %87, pozitif prediktif değer %89, negatif prediktif değer %87, doğruluk %88 olarak saptandı. Nazal kadran; sensitivite %88, spesifisite %94, pozitif prediktif değer %95, negatif prediktif değer %85, doğruluk %91 olarak saptandı. En yüksek uyum nazal kadranda görülürken, en düşük üst temporal kadranda saptandı. İki göz hastalıkları arasındaki uyuma bakıldığında üst temporal kadran kappa değeri 0.67, alt temporal kadran kappa değeri 0.71, makular kadran kappa değeri 0.72, nazal kadran kappa değeri 0.77 bulundu.

İstatiksel olarak bütün kadranlarda iyi derecede uyum olduğu kadranlar arasında fark olamadığı saptandı.

Sonuç: Retina iskemisi değerlendirilmesinde FFA altın standarttır. FFA invaziv bir girişim olup, kontrastlı madde kullanımı gerektirmektedir. Ayrıca uzun sürmesi de bir dezavantajdır. Çok renkli görüntüleme ağrısız, non invaziv ve kısa süren bir işlemdir. Çalışmamız retinal iskemisinin gösterilmesinde 55 derece çok renkli mavi yansıma görüntülemesinin FFA'ya alternatif olabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamız bu konu ile yapılan ilk çalışma olup yeni çalışmalar ile geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik retinopati, çok renkli görüntüleme, FFA, retinal iskemi

Şerife Gülhan KONUK, Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Nisan-2017

ABSTRACT

RETINA ISCHEMIA EVALUATION OF DIABETIC RETINOPATHY DIAGNOSED MULTICOLOR IMAGING

Purpose: To evaluate the usefulness of multicolor blue reflection imaging in patients with diabetic retinopathy to demonstrate retinal non-perfusion areas.

Materials and Methods: Between October 2016 and March 2017, 178 eyes of 100 patients with diabetic retinopathy who were admitted to Ondokuz Mayıs University (OMU) Faculty of Medicine, Ophthalmology Department were evaluated prospectively. 55 degrees multicolor imaging fundus photograph obtained with blue reflection (Spectralis OCT Heidelberg Engineering, Inc.), retina was divided into four quadrants; nasal quadrant of the vertical stripe of the optic disc, macular area within the vessel arcs, and upper temporal artery upper temporal quadrant; the lower vessel was lower temporal quadrant. Two eye disease specialists examined the image of the blue wavelength separately on multicolor imaging and found non-perfusion areas and compared the compliance with the ischemic areas seen on FFA.

Results: 50 of the patients were female (50%) and 50 were male (50%), ranging in age from 37 to 84 years. The average age is 61.3 ± 9.0 . When compared to FFA and multicolor blue reflection images showing non-perfused area; sensitivity 87%, specificity 89%, positive predictive value 92%, negative predictive value 83%, accuracy 87%. Upper temporal dial; sensitivity 82%, specificity 86%, positive predictive value 89%, negative predictive value 79%, accuracy 84%. Lower temporal quadrant; sensitivity 88%, specificity 88%, positive predictive value 93%, negative predictive value 80% and accuracy 88%. Macular quadrant; sensitivity 89%, specificity 87%, positive predictive value 89%, negative predictive value 87%, accuracy 88%. Nasal quadrant; sensitivity 88%, specificity 94%, positive predictive value 95%, negative predictive value 85%, accuracy 91%. The highest fit was seen in the nasal quadrant, while the lowest in the upper temporal quadrant. The upper temporal quadrant kappa value was 0.67, the lower temporal quadrant kappa value was 0.71, the macular quadrant kappa value was 0.72, and the nasal quadrant kappa value was 0.77.

Statistically, it was found that there was no difference between the quadrants that they fit well on all quadrants.

Conclusion: FFA is gold standard for the evaluation of retinal ischemia. FFA is an invasive procedure and the use of contrast agent is required. It is also a disadvantage for a long time. Multicolor imaging is painless, non-invasive and short-lived. Our study showed that 55-degree multicolor imaging of retinal ischemia may be an alternative to FFA. Our work is the first work on this subject and it needs to be developed with new works.

Key Words: Diabetic retinopathy, multicolor imaging, FFA, retinal ischemia

Şerife Gülhan KONUK, Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs University - Samsun, April -2017

KISALTMALAR

AR: Aldo redüktaz

eSLO: Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop

DAG: Diaçil gliserol

DM: Diyabetes mellitus

DMÖ: Diyabetik makular ödem

DRP: Diyabetik retinopati

ESM: Ekstraselüler matriks

EDİ: Geliştirilmiş derinlik gösterme

ET1: Endotelin-1

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

FAZ: Foveal avasküler zon

FFA: Fundus fluoresin anjiyografi

HT: Hipertansiyon

IGF: İnsülin like growth faktör

İGS: İleri glikasyon son ürünleri

İGSR: İleri glikasyon son ürünleri reseptörü

İRMA: İntraretinal mikrovasküler anomali

KAMÖ: Klinik olarak anlamlı maküla ödemi

NO: Nitrik oksit

NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati

NV: Neovaskularizasyon

NVD: Optik diskte neovaskularizasyon

NVE: Retinanın optik disk dışında herhangi bir yerinde neovaskularizasyon

OKT: Optik koherens tomografi

OKTA: Optik koherens tomografi anjiyografi

PDGF: Platelet delivered growth faktör

PKC: Protein Kinaz C

ROT: Reaktif oksijen türevi

RPE: Retina pigment epiteli

RT: Reaktif türler

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET ii

ABSTRACT..... iv

KISALTMALAR vi

İÇİNDEKİLER viii

TABLolar x

ŞEKİLLER xi

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER..... 2

2.1. Diyabetes Mellitus 2

2.2. Diyabetik Retinopati 3

2.2.1. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri 3

2.2.1.1. Diyabetin Süresi ve Türü 4

2.2.1.2. Diyabetin Metabolik Kontrolü..... 4

2.2.1.3. Hipertansiyon..... 4

2.2.1.4. Gebelik..... 4

2.2.1.5. Diyabetik nefropati 5

2.2.1.6. Dislipidemi..... 5

2.2.1.7. Anemi..... 5

2.2.1.8. Sigara 5

2.2.1.9. Alkol 5

2.2.1.10. Puberte 5

2.2.2. Diyabetik Retinopati Patogenezi 6

2.2.2.1. Polyol Yolağı 6

2.2.2.2. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin (AGE) Oluşumu..... 7

2.2.2.3. Oksidatif Stres.....	7
2.2.2.4. Protein Kinaz C Aktivasyonu(PKC).....	8
2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırması	9
2.2.3.1. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati	9
2.2.3.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati	11
2.2.4. Diyabetik Maküla Ödemi.....	11
2.2.4.1. Fokal Ödem.....	12
2.2.4.2. Diffüz Maküla Ödem	12
2.2.5. Diyabetik Retinopati Tanı ve Takibinde Kullanılan Digital Testler	13
2.2.5.1. Renkli Fundus Fotoğrafi	13
2.2.5.2. Ultra Geniş Alan Görüntüleme	13
2.2.5.3. Fundus Fluoresein Anjiyografi	14
2.2.5.4. Optik Koherens Tomografi	16
2.2.5.5. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi	16
2.2.5.6. Ultrasonografi	17
2.2.5.7. Çok renkli (Multicolor) Görüntüleme.....	17
3.GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Sonuçların İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	33
6. KAYNAKLAR	39

TABLÖLAR

Tablo 1. - Hastaların demografik özellikleri

Tablo 2. - FFA ve çok renkli mavi yansıma görüntülemesinin karşılaştırılması

Tablo 3. - 1. göz hastalıkları uzmanı tarafından FFA ve çok renkli mavi yansıma görüntülemesinin karşılaştırılması

Tablo 4.- 2. göz hastalıkları uzmanı tarafından FFA ve çok renkli mavi yansıma görüntülemesinin karşılaştırılması

Tablo 5. - Kadranlara göre yorumlanan FFA ve çok renkli mavi yansıma görüntülemesinin karşılaştırılması

Tablo 6. - 1. göz hastalıkları uzmanı tarafından retinal kadranlara göre yorumlanan FFA ve çok renkli mavi yansıma görüntülemenin karşılaştırılması

Tablo 7. - 2. göz hastalıkları uzmanı tarafından kadranlara göre yorumlanan çok renkli mavi yansıma görüntüleme ve FFA'nın karşılaştırılması

Tablo 8. - İki göz hastalıkları uzmanı arasındaki uyum

ŞEKİLLER

Şekil 1. - Çok renkli lazer görüntüleme farklı lazer dalga boyları farklı derinlikteki dokulara penetre olmaktadır.

Şekil 2. -A. Sağlıklı bir göze ait 55 derece çok renkli görüntü B. 55 derece kızıl ötesi yansıma görüntüsü C. 55 derece yeşil yansıma görüntüsü D. 55 derece mavi yansıma görüntüsü.

Şekil 3. -A. Sağlıklı bir göze ait 30 derece çok renkli görüntü B. 30 derece kızıl ötesi yansıma görüntüsü C. 30 derece yeşil yansıma görüntüsü D. 30 derece mavi yansıma görüntüsü

Şekil 4. -55 derece çok renkli mavi yansıma görüntüsünün kadranlara ayrılmış görüntüsü

Şekil 5. –A. Mavi yansıma görüntüleme non perfüze alanlar tespit edilerek alanlarının ölçümü B. FFA ‘da non perfüze alanların tespit edilerek alanlarının ölçümü

Şekil 6. -Non proliferatif DR tanısı alan 55 yaşında bayan hasta A. 55 derece çok renkli görüntü, yumuşak eksüdalar hiperreflektif, non perfüze alanlar hafif kırmızı pigmentasyon şeklinde B. Mavi yansıma yumuşak eksüdalar hiperreflektif, non perfüze alanlar hiporeflektif C. FFA yumuşak eksuda ve non perfüze alanlar hiporeflektif.

Şekil 7. -Proliferatif DR tanısı alan 60 yaşında erkek hasta A. 55 derece çok renkli görüntü B.55 derece mavi yansıma görüntüsü C. FFA

Şekil 8. -Proliferatif DR tanısı alan 68 yaşında bayan hasta A.55 derece çok renkli görüntü B.55 derece mavi yansıma görüntüsü. C. FFA.

Şekil 9. -Retina üst temporal kadranda pigmentasyon görüntüsü.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormonunun eksikliği veya dokularda gelişen direnç nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açan kronik, metabolik bir hastalıktır (Kahn ve ark., 2001).

Diyabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati (DR); tüm dünyada 20–65 arası yaş grubunda görülen önlenebilir ve / veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedenidir (İdris ve ark., 2006).

DR retinadaki prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopati tablosudur. Retinal damarlarda oklüzyona bağlı olarak retinada iskemi, intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) ve retinadaki iskemik hipoksik dokudan salınan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) bağlı retinada ve optik diskte neovaskülarizasyonlar görülebilir (Kohner, 1993).

Diyabetik hastalarda görme kaybının önde gelen nedenleri diyabetik makülopati ve iskeminin uyardığı neovaskülarizasyon kaynaklı sekellerdir (American Academy of Ophthalmology, 2008-2009). Makülopati, maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak iki farklı antiteyi içerir ve non-proliferatif evredeki görme kayıplarının %80'inden sorumludur (Fong ve ark., 2007).

Direkt ve indirekt oftalmoskopi ile yapılan muayene DR tanısında en hassas yöntemdir. Makülayı merkez alan 30 derecelik renkli fundus fotoğrafları ve kırmızıdan yoksun fotoğraflar tanıda kullanılabilir. Fundus flurosein anjiyografi (FFA) makula ödeminin varlığı ve tipinin belirlenmesinde, ayrıca iskeminin değerlendirilmesinde altın standarttır (Kanski ve Bowling, 2011).

Biz de çalışmamızda invaziv ve kontrastlı madde kullanımı gerektiren FFA' ya alternatif olarak yeni bir görüntüleme yöntemi olan çok renkli görüntüleme kullandık. Çalışmamızda DR hastalarında çok renkli görüntüleme mavi yansıma görüntüsünün retina iskeminin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği ve FFA' da ki iskemik alanlar ile karşılaştırılarak iskemik alanları göstermede ki duyarlılığını değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus (DM)

Diyabetes mellitus endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi tablosudur. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk sonucu kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreder (Kahn ve ark., 2001).

Diyabetes mellitusun iki ana tipi mevcuttur:

Tip I - İnsüline bağlı diyabet: En sık olarak 1. veya 2. dekatta ortaya çıkar. Temel patoloji insülin eksikliğidir.

Tip II - İnsüline bağımlı olmayan diyabet: En sık 5. dekattan sonra ortaya çıkar. Temel patoloji insülin direncidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization (WHO)) 2008 yılında yaptığı bir araştırmaya göre; dünya üzerinde yaklaşık olarak 347 milyon diyabet hastası bulunmaktadır. Bu sayının 2030 yılına kadar ikiye katlanacağı ve diyabete bağlı ölümlerin dünya genelinde 7. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (Danaei ve ark., 2011; Whiting ve ark., 2011).

Diyabetes mellitusa bağlı komplikasyonlar; akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır ve bireylerdeki morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Akut komplikasyonlar; ketoasidoz, laktik asidoz, nonketotik hiperosmolar koma ve hipoglisemi komasıdır. Kronik komplikasyonlar ise; arterlerin harabiyeti ile oluşan makrovasküler komplikasyonlar ve küçük kan damarlarının harabiyeti ile oluşan mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar arasında; kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları yer almaktadır. Diyabetin neden olduğu uzun süreli mikrovasküler komplikasyonlar arasında ise; renal bozukluklara yol açan nefropati, diyabetik ayak ülseri, gastrointestinal, ürogenital, kardiyovasküler ve seksüel bozukluklara neden olan nöropati ve görme kaybına neden olan retinopati yer almaktadır (Fishbein ve Palumbo, 1995; Wiernsperger ve Bouskela, 2003; Cheung ve ark.,2007; Juutilainen ve ark., 2007).

2.2. Diyabetik Retinopati (DR)

Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasında görülen en sık körlük sebeplerinden biri olan DR, DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir (Klein ve ark. 1984; Moss ve ark. 1998). Tip 1 diyabetli hastaların tamamında, tip 2 diyabetli hastaların ise büyük bir çoğunluğunda zaman içerisinde gelişmektedir (Fong ve ark., 2003; Kempen ve ark., 2004; Hirai ve ark., 2011).

Diyabet teşhisi konan hastaların yaklaşık % 3-5'inde teşhis anında retinopati bulguları mevcuttur. Amerika Birleşik Devletlerinde DR prevalansı, tip 1 DM'li hastalarda %86, tip 2 DM'li hastalarda %40'dır (ICO Inc, 2014).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 20 yıldan fazla süredir tip 1 diyabeti olan hastalarda retinopati gelişme oranı %79,2, nonproliferatif diyabetik retinopati gelişme oranı %45,8, proliferatif retinopati gelişme oranı ise %33,5 olarak saptanmış. Tip 2 diyabetlilerde ise bu oranlar sırası ile %77,3, %60,6, %15,7 olarak bulunmuş (Karadeniz ve Yılmaz, 2007).

2.2.1. DR Risk Faktörleri

1. Diyabetin süresi
2. Diyabetin türü ve yaş
3. Diyabetin metabolik kontrolü
4. Hipertansiyon
5. Gebelik
6. Böbrek hastalığı (Diyabetik nefropati)
7. Dislipidemi ve obezite
8. Anemi
9. Sigara
10. Alkol
11. Puberte
12. Genetik faktörler

2.2.1.1. Diyabetin Süresi ve Türü

Diyabetin süresi DR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (Demir ve Alim, 2014). 5-10 yıldır DM olan hastaların % 27'sinde DR gözlenirken, bu oran 10-20 yıl arasında %71-90' a, 20-30 yıl arasında %95' e yükseliyor. Tip 1 DM hastalarında beş yıldan önce diyabetik retinopati nadir görülürken, Tip 2 DM hastalarında yaklaşık %5'inin ilk muayenelerinde DR gözlenebilir (Bağrıaçık, 2009; Kanski JJ ve Bowling B, 2011). Winconsin grubuna göre insülin bağımlı diyabetiklerde otuz yaşından önce diyabet tanısı konan hastalarda 10 yıl içinde DR gelişme insidansı %73,7 iken, bu oran 20 yıl sonrasında ise %97'ye yükselmektedir. Diyabetik retinopati 10 yaşından küçük çocuklarda diyabetin süresi ne olursa olsun nadir görülür (Kline ve ark., 2009).

2.2.1.2. Diyabetin Metabolik Kontrolü:

Amerikan Diyabet Cemiyeti (1998), diyabet hastalarında, açlık kan glukoz düzeyinin 110 mg/dl'nin altında ve kan şekerinin değerlendirmesinde bize önemli katkıları olan HbA1c'nin %7'nin altında olmasını önermektedir. Ayrıca her %1' lik HbA1C düşüşü ile diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyon riskinin %35, mikrovasküler komplikasyonların %25 oranında azaldığını ortaya konulmuştur (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması grubu, 1998).

2.2.1.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT) hem tip 1, hem de tip 2 diyabet hastaları açısından bağımsız, önemli bir risk faktörüdür. Özellikle diyastolik basıncın kontrol altında olması ile retinopati progresyonunun, diyabetle ilişkili komplikasyonların ve diyabetik maküler ödemin (DMÖ) anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması grubu, 1998).

2.2.1.4. Gebelik

Gebelik ile DR gelişebilir veya var olan DR progrese olabilir (Errera ve ark., 2013). Özellikle kontrol altında olmayan diyabetle gebeliğe başlayıp sonra hızlı bir şekilde kontrole alınan gebelerde ve gebeliği sırasında preeklampsi geçirenlerde retinopatide kötüye gidiş görülebilir. Gebeliğe retinopatisiz başlayan kadınlarda, proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) gelişim riski %10'dur. NPDR'li gebelerin %4'ü proliferatif diyabetik retinopatiye (PDR) ilerlerler (American Academy of Ophtalmology, 2008).

2.2.1.5. Diyabetik nefropati

Diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati birbiri ile yakın ilişkide bulunan iki parametredir. DM olan bireylerde yüksek kan üre azotu ve kreatinin yüksekliği ve proteinürisinin olması DR oluşma ihtimalini ve progresyonunu artırmaktadır (Wolf 2007). Nefropatisi bulunan DM'li bireylerin 5 yıl içerisinde yaklaşık yarısında, 12 yıl içinde ise %75'inde DR görülmektedir (Ballone, 2003). Böbrek hastalığının, böbrek nakli ile retinopatide düzelme ve fotokoagülasyona daha iyi cevap alınmasına zemin hazırladığı saptanmıştır (Klein ve ark., 1992).

2.2.1.6. Dislipidemi

Erken tedavi diyabetik retinopati çalışma grubu (ETDRS) çalışmalarında insülin kullanan DM'li bireylerde kolesterol düzeyindeki artış ile sert eksudanın sıklığında ve DR'nin ciddiyetinde artış gösterilmiştir (Göktaş ve ark., 2012).

2.2.1.7. Anemi

Ağır anemi DR'yi kötüleştirir. Tedavisi ile DR'nin ilerlemesi yavaşlar.

2.2.1.8. Sigara

Sigaranın DR gelişme üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı yazarlar etkisinin kesin olmadığını savunurken bazı çalışmalarda sigaranın retinol bağlayıcı protein 4' ü artırarak insülin direncinde artışa yol açtığını ve DR gelişimini istatistiksel olarak artırdığını savunmaktadır (Krishnaiah ve ark., 2007; Muhlhauser, 1994).

2.2.1.9. Alkol

Ağır alkol alımının DR gelişimine yol açtığına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (Young ve ark., 1984).

2.2.1.10. Puberte

Puberteden önce DR gelişme ihtimali nadir iken pubertede insülin-like growth factor(IGF) yüksekliği DR gelişimini hızlandırır (Bayraktar, 2000).

2.2.2. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir. Kapiller endotel hücrelerinin ve ona destek veren perisitlerin sayılarında azalma; kapillerlerin geçirgenliğinde artışa neden olur. Bu durum klinikte kendini retina içi hemoraji, sert eksüda, retina ödemi şeklinde gösterir. Kapillerlerin bazal membranının kalınlaşması, endotel hücre hasarının gelişmesi, trombosit agregasyonunda artma; kapillerin arteriol bölümlerinde tıkanmaya dolayısıyla retina hipoksisine neden olur. Bu durum arteriovenöz şantların, neovaskülarizasyonların ve yumuşak eksudaların (sinir lifi infarktı) gelişmesiyle kendini gösterir (Solmaz ve Akyol, 2010).

Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar ise polyol yolağı, non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve protein kinaz C aktivasyonu başlıkları altında sınıflandırılır (Solmaz ve Akyol, 2010).

2.2.2.1. Polyol Yolağı

Aldoz redüktaz (AR) enzimi insülin bağımsız dokular olan; sinir, retina, lens, glomerüller ve vasküler hücreler başta olmak üzere birçok hücre grubu tarafından eksprese edilmektedir. Polyol yolağının ilk enzimi olan AR, NADPH ko-faktörü aracılığı ile glukozun sorbitole dönüşümünü sağlamaktadır ve reaksiyon ile myoinositol açığa çıkmaktadır. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Polyol yolağında yer alan ikinci enzim olan sorbitol dehidrogenaz (SDH) enzimi ise, sorbitölü fruktoza dönüştürmektedir. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH tüketimi artar ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve sorbitölün fruktoza dönüşümü engellenir. Sorbitol birikimi daha da artar ve aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi sonucunda yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır (Barnetteve, 1993; Kador ve ark., 1998). Bazı yazarlar ise aldoz redüktazın hasara yol açtığını savunmaktadır ve aldoz redüktaz inhibitörü olan fidarestatin deneysel diyabet modelinde, fidarestatinin lökosit-endotel etkileşimini azalttığı gösterilmiştir (Hattori ve ark., 2010).

2.2.2.2.İleri Glikasyon Son Ürünlerinin (İGS) Oluşumu

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışarak bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Glukoz ve fruktoz gibi şekerler, proteinlerin serbest amino grupları ile reaksiyona girerek stabil yapıya sahip olan Amadori ürünlerinin meydana gelmesine neden olur (Jakus ve Rietbrock, 2004). Reaksiyon; glukoz konsantrasyonu, pH ve zaman gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Reaksiyonun bir sonraki aşamasında ise; Amadori ürünleri, dehidrasyon, oksidasyon, fragmantasyon ve kondensasyon gibi kompleks reaksiyonlar geçirerek İGS'lerin oluşmasına neden olmaktadır. İleri glikasyon ile intrasellüler proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonu, hücre içerisindeki proteinlerin fonksiyonlarını ve turnoverını doğrudan etkilemektedir. İGS ürünleri proteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını bozarlar. İGS retinal perisit kaybı, endotel hasarı ve mikroanevrizma oluşumunda önemli rol oynar. Vasküler endotel hücrelerindeki İGS, VEGF ekspresyonunu değiştirebilir, IL-1 ve TNF üretimini arttırabilir. İGS, patolojik etkilerinin bir kısmını hücresele reseptörler ile etkileşime girerek gösterebilmektedir. Birçok İGS reseptörü bulunmasına rağmen diyabette en fazla incelenen ve çalışılan reseptör, ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (İGSR)'dür. İGSR'nin inflamatuvar yanıtta neden olduğu ve retinal vasküler bariyerin yapısını bozduğu gösterilmiştir (Nishino ve ark., 1995; Stitt ve ark., 1997; Mohamed ve ark., 1999).

2.2.2.3. Oksidatif stres

Diyabet komplikasyonlarının gelişiminde suçlanan diğer bir mekanizma reaktif oksijen türevleridir (Reactive Oxygen Species, ROT). Hücre adezyonu, immün yanıt, hücre büyümesi ve hormon sinyal yolları gibi hücresele fonksiyonların yerine getirilebilmesi için, reaktif türler (RT) hücre içerisinde belirli miktarlarda sentezlenmekte ve oluşan RT antioksidan sistemler aracılığı ile elimine edilmektedir. Yaşlılık, ateroskleroz gibi durumlarda RT'nin aşırı üretimi gerçekleşmektedir. Bu gibi durumlarda RT, antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesini aşmakta ve hücre içerisinde ve dışarısında hasara neden olmaktadır. Bu durum, "Oksidatif Stres" olarak bilinmektedir. RT'nin aşırı üretimi; başta DNA olmak üzere, lipitlere, proteinlere ve karbohidratlara zarar vererek hücresele homeostasisi bozmaktadır (Cutler, 2005).

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonları ile birleşince anormal proteinler oluşur. Oksidatif stres trombositlerin fonksiyonlarında, tromboksan A2 sentezinde artış ve prostasiklin sentezinde azalma nedeniyle anormallikler görülmektedir. Bunun sonucunda kan viskozitesinde değişiklikler, mikrotromboza bağlı fokal kapiller tıkanıklık ve iskemi gelişir. Kapiller oklüzyona bağlı arterio-venöz şantlar oluşur (Kanski JJ ve Bowling B, 2011). Ayrıca diyabetik retinopatide görülen diğer bir önemli değişim olan neovaskülarizasyon, VEGF'nin ekspresyonunda meydana gelen artış ile ilişkilidir. ROT artışı ile VEGF'nin retinal ekspresyonu artmakta ve neovaskülarizasyon hızlandırmaktadır (Chua ve ark., 1998).

2.2.2.4. Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonu

PKC sinyal yolağı hücre içerisinde ve dışarısında birçok önemli biyolojik olayı kontrol etmektedir. Permeabilite, kontraksiyon, ekstraselüler matriks (ESM), hücre büyümesi, anjiyogenez, apoptoz, enzim aktivite değişimleri, sitokin aktivitesi ve lökosit adezyonu gibi pek çok farklı süreç PKC yolağı ile regüle edilmektedir (Nishizuka, 1995). Diyabet, değişik dokularda genellikle birden fazla PKC izoformunu aktive etmektedir. Diyabet, retinada PKC α , β 1, β 2 ve ϵ 'nin aktivitesinin artmasına neden olurken retinal endotel hücrelerde PKC β 1 ve PKC δ 'nin aktivitesinin artmasına neden olmaktadır (Shiba ve ark., 1993). Diyabetin neden olduğu endotelial fonksiyon kaybı, perisit hücre kaybı, mikroanevrizma ve anjiyogenez gibi birçok anormal hücrenel süreç ve fonksiyon bozuklukları PKC yolağı ile yakından ilişkilidir. DM de aktivitesi artan PKC; endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO), endotelin-1 (ET1), 1-2 diaçil gliserol(DAG) ve vasküler epidermal growth faktör (VEGF) düzeylerini değiştirirken, perisit hücrelerinde ROS, platelet delivered growth faktör (PDGF), NF-kB ve mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yollarında değişime neden olarak DR patogenezinde rol oynamaktadır (Way ve ark., 2001).

DR'de görülen neovaskülarizasyonun gelişiminde önemli rol oynayan VEGF, PKC ile yakından ilişkilidir. VEGF, endotel hücrelerinde VEGF reseptörlerine (VEGF-R1 ve VEGF-R2) bağlanarak DAG seviyelerinin artmasına neden olmaktadır (Xia ve ark., 1996). Artan DAG seviyeleri, spesifik PKC izoformlarının aktivitelerinde artışa neden olmaktadır. Aktivitesi artan PKC ise, endotel hücrelerinde permeabilite

değişimine yol açarak neovaskularizasyonun yayılmasına neden olmaktadır. PKC β inhibitörü ile yapılan çalışmalarda, VEGF aracılı retinal permeabilite artışının önlenebileceği gösterilmiştir. Bununla beraber, PKC'de VEGF'nin ekspresyonunda artışa neden olabilmektedir (Aiello, 1994).

2.2.3. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırması

DRP için günümüzde kabul edilen sınıflandırma Modifiye Airlie House sınıflamasını temel alan ve stereoskopik fundus fotoğraflarının evrelenmesiyle gerçekleştirilen “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS) grubunun yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflama klinik DR' nin evrelendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir.

Diyabetik retinopati Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubuna (ETDRS) göre şöyle sınıflandırılır

1-Non-proliferatif DR (NPDR)

a-Hafif Non-proliferatif DR

b-Orta Non-proliferatif DR

c-Şiddetli (Preproliferatif) Non-proliferatif DR

2-Proliferatif DR

a-Erken Proliferatif DR

b-Yüksek Riskli Proliferatif DR

c-İleri Diyabetik Göz Hastalığı

2.2.3.1. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

a. Hafif Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

Hafif NPDR'de az miktarda hemoraji, mikroanevrizma sert ve yumuşak eksuda bulgusuna rastlarız. Mikroanevrizmalar DR' de oftalmoskopik olarak ilk tespit ettiğimiz lezyondur. İç pleksiform tabakada perisit kaybına bağlı olarak hem retina kapilleris duvarında hemde koriokapilleris duvarında baloncuklanma şeklinde anevrizma oluşur. Mikroanevrizmalar 12-125 mikron çapındadır. Ancak 30 mikronun üzerindeki klinik muayenede tespit edilebilir (İnan, 2014). Mikroanevrizmalar damar duvarının zayıflamasına bağlı olarak fluoresein kolayca damardan sızar ve fundus fluoresein anjiyografi (FFA) yapılan hastalarda özellikle venöz fazda kolayca

görülebılır (Kohner ve ark., 1993). Küçük mikroanevrizmalar ancak FFA da görülebilir (Kohner ve ark., 1986).

Mikroanevrizmanın rüptürü veya dekompanse kapillerlerin yırtılması sonucu retinal hemorajilere oluşur. Kanamalar sinir lifi tabakasında ise yüzeysel “alev şeklinde” orta ve derin tabakalarda ise nokta şeklinde görülür (Aiello, 1994). Kanama alanları ise FFA’da hipofloresans görülür (İnan, 2014).

Diğer görülen lezyon sert eksüdalardır. Mikroanevrizma ve küçük defektif damarlardan geçirgenliğin artmasıyla lipoprotein, sıvı ve çeşitli plazma bileşenleri sızar. Vasküler yapılardan retinaya geçen sıvı rezorbe olduğunda geride lipoprotein kristalleri kalır. Bu kristaller makrofajlar tarafından taşınır. Sınırdaki biriken kristaller sert eksudaları oluşturur. Sert eksüdalarda retinanın derin katlarında bulunur. Sert eksudalar daire şeklinde dizilirse sirsine retinopati ismini alır (Chew ve Ferris, 2006).

Yumuşak eksüda cotton-wool spotlardır. DR erken bulgularından biridir. Sinir lifi tabakasında oluşan infarkta bağlı ortaya çıkar. Retina iskemisinin derecesi ile ya da proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme ile ilgili direkt bağlantılıdır. FFA’da bu alanda kapiller perfüzyon görülmez (Kim ve Ai, 1999).

b-Orta Non-proliferatif DR

Orta NPDR’de dört kadrandan en az birinde yaygın mikroanevrizmalar ve retinal hemorajiler görülmektedir. İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) bu evrede görülmeye başlar. İRMA iskemiyeye bağlı ortaya çıkan şant damarlarında irregüler genişlemesidir. İç limitans membranı aşmaması ve FFA da sızıntıya yol açmaması ile neovaskülarizasyondan ayrılmaktadır. NPDR’nin şiddetli dönemini ve kısa sürede neovaskülarizasyon gelişeceğini gösterir (Kohner ve ark., 1993). Retinada görülen kanamalar, İRMA’lardan, yapısal bozukluk gösteren kapiller damarlardan ve mikroanevrizmalardan kaynaklanır.

c-Ağır Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

Geç dönem değişiklikleridir. Retina damar tıkanması ve geçirgenliği arttıkça nonproliferatif retinopati ağırlaşır. ETDRS 9 nolu raporuna göre proliferatif diyabetik retinopati belirtileri olmadan aşağıdakilerden herhangi biri duruma eklenir.

4-2-1 kuralı geçerlidir.

- Her dört kadranda mikroanevrizmalar ve ciddi intraretinal hemorajiler,
- En az iki kadranda belirgin venöz boncuklanma,
- En az bir kadranda İRMA olması

Yavaşlamış retinal kan akımının önemli bir bulgusu olan venöz boncuklanma, retina damarlarının doğal yapısını kaybetmesiyle birlikte venlerde oluşan dilatasyon alanlarıdır

2.2.3.2. Proliferatif DR

a-Hafif-Orta PDR

Disk üzerinde yeni damarlar (NVD) veya retinanın optik disk dışında herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon (NVE) gelişmiştir. Neovaskülarizasyon(NV) iskemiye sekonder retina, optik sinir başı ve iriste yeni damar oluşumlarının ortaya çıkmasıdır. NV'den vazoproliferatif faktörler sorumlu tutulmaktadır (Nguyen ve ark., 2006).

b-Yüksek Riskli PDR

Aşağıdaki kriterden birine sahiptir.

- 1/3 disk çapından büyük NVD
- Vitreus ve preretinal hemoraji ile beraber NVD
- Vitreus ve preretinal hemoraji ile beraber ½ disk çapından büyük NVE.

c-İleri PDR

Hastalarda diğer rerinopati bulguları ile beraber traksiyonel retina dekolmanı mevcuttur. Dekolmanın patogenezininde; neovasküler yapı gelişimi ile birlikte damar etrafında fibrotik doku oluşmakta ve sonrasında fibrotik komponent kontrakte olmaktadır. Posterior vitre yüzeyi ile birlikte fibrovasküler dokunun kontraksiyonu dekolmana yol açmaktadır (Guillermo ve ark., 2002). Ayrıca hastada yoğun vitreus hemorajisi, rubeozis iridis, diskte neovaskülarizasyon, retina neovaskülarizasyonu, preretinal veya vitreus içi kanamaları, fibrovasküler proliferasyon, iris ve iridokorneal açıda neovaskülarizasyon saptanabilir

2.2.4. Diyabetik Maküla Ödemi (DMÖ)

Diyabetik maküla ödemi DR'de en önemli görme azlığı nedenidir. DMÖ retinopatının şiddeti ile doğru orantılıdır. Yapılan bir çalışmada maküla ödemi insidansı

hafif DR'de %3, orta şiddetli non proliferatif DR'de %38, proliferatif DR'de %71 olarak saptanmıştır (Kim ve ark., 1999).

Patofizyolojisinde iç kan retina bariyerini oluşturan endotel hücreleri ve dış kan retina bariyerini oluşturan retina pigment epitelinin yapısında bozulması rol oynamaktadır. Mikrovasküler oklüzyona sekonder gelişen hipoksi ve kan akımındaki değişiklikler, retinal iskemi ve inflamasyon gibi diğer bir takım patofizyolojik olaylar da kan retina bariyerinin yıkımına katkıda bulunarak anjiogenik ve inflamatuvar faktörlerin salınımına ve dolayısıyla damar geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır (Bhagat ve ark., 2009; Singh ve Stewart, 2009).

Diyabetik maküla ödeminin 3 farklı klinik şekli vardır.

1. Fokal ödem
2. Diffüz ödem
3. Mikst tip ödem

2.2.4.1. Fokal Ödem

Klinik uygulamada fokal ödemin ağırlık derecesini belirlemek ve tedavi şemasını standart hale getirebilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında "The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group" (ETDRS) klinik olarak anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) terimini tanımlamıştır. Bu tanımlama yapılırken renki fundus görüntüleri esas alınmış ve 3 durum tarif edilmiştir (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987).

1-Maküla merkezinden 500 µm mesafede bir retina kalınlaşması.

2-Maküla merkezinden 500µm mesafede, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra sebat eden sert eksüdalar bunun dışındadır).

3-Herhangi bir kısmı maküla merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde bulunan, 1 disk çapı veya daha büyük retina kalınlaşması.

2.2.4.2. Diffüz Maküla Ödemi

Maküla merkezini de içine alan iki veya daha fazla disk çapındaki retinal kalınlaşmalar diffüz ödem olarak değerlendirilir. Diffüz ödemde genelde sert eksüda görülmez ve ödem kistoid yapıdadır. Bazı olgularda FFA'da belirgin sızıntı olmaksızın

oftalmoskopik olarak ciddi diffüz ödem görülebilmektedir. Bu durum sıklıkla perifoveal kapillerlerinde belirgin iske mi bulunan gözlerde, iske miye ikincil olarak gelişir ve “iske mik ödem” olarak adlandırılır. İske mik ödemli olgularda görme prognozu iyi değildir. Diffüz diyabetik maküla ödeminin kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur ve tedaviye daha dirençlidir (Aydın ve Akova, 2010).

2.2.5. DR Tanı ve Takibinde Kullanılan Digital Testler

- Renkli fundus fotoğrafı
- Ultra geniş alan görüntüleme
- Fundus Fluoresein Anjiyografisi (FFA)
- Optik Koherens Tomografi (OKT)
- Optik Koherens Tomografi Anjiyografisi (OKTA)
- Ultrasonagrafi
- Multicolor görüntüleme(çok renkli görüntüleme)

2.2.5.1. Renkli Fundus Fotoğrafı

İlk olarak 1800’lü yılların sonlarına doğru keşfedilmiştir ancak 1950 yılında kullanıma girmiştir. Tekrarlanabilir dökümantasyon elde edilebilirliği ile avantaj sağlarken, orta hatta bulunan opasiteler görüntü kalitesini bozmakta ve hastalar arası retina pigmentasyonunda fark olması analizi zorlaştırmaktadır. ETDRS’ye göre DR taramasında altın standart 7 alan stereo fundus fotoğrafı çekilmesidir. Ancak teknik zorluğu olan ve vakit alan bir tarama yöntemidir. Son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile non-midriatik stereoskopik görüntü ve geniş alan fundus görüntüsü elde edilebilmektedir (Pearse ve ark., 2014).

2.2.5.2. Ultra Geniş Alan Görüntüleme

Normalde fundus fotoğrafı 30 ile 50 derece arasında görüntü imkanı sağlayarak retnanın %5 ile %15’ini görüntülememize olanak sağlamaktadır. Posterior pole görüntülenirken perifer retina görüntülemesi zor olmaktadır. Son yıllarda non kontakt, elipsoid geniş bir ayna kullanılarak 200 dereceye kadar görüntü elde edilebilmektedir. Dilate olan bir gözde ora serratanın görüntülenmesi mümkünken tek bir digital görüntüde ora serratadan karşı taraf ora serrataya kadar görüntü elde edilmesi mümkün görülmemektedir (Witmer ve Kiss, 2013).

2.2.5.3. Fundus Flöresein Anjiyografi

Fundus flöresein anjiyografi (FFA) kan dolaşımının incelenmesine olanak sağlar. Sodyum flöresein ($C_{20}H_{10}Na_2$) molekül ağırlığı 376 dalton olan, suda çözünebilir, turuncu-kırmızı bir boyadır. Flöresein molekülleri, belli dalga boyunda ışıkla uyarıldığında daha yüksek enerji yayan sonra orijinal haline dönen ışık fotonu yayar. Bu floresansı görmek için özel uyarıcı (eksitasyon) ve bariyer filtreleri gerekir. Sodyum flöresein, 465-490 nm (mavi) ışıkla uyarılma sonucu 520-530 nm (yeşil) floresans verir. FFA görüntüsü elde edebilmek için kameranın beyaz ışığı mavi uyarıcı filtreden geçirilerek göze mavi ışık girer. 460-490 nm dalga boylu mavi ışık, retina ve koroid damarlarında dolaşan flöreseini uyarıp daha yüksek dalga boyunda sarı-yeşil ışık (520-530nm) yaymalarını sağlar. Hem oluşan bu sarı-yeşil ışık hem de flöresein içermeyen dokulardan yansıyan mavi ışık gözden çıkıp kameraya ulaşır. Kameradaki sarı-yeşil bariyer filtresi, yansıyan mavi ışığı engelleyerek sadece flöresein moleküllerinden kaynaklanan sarı-yeşil ışığın kameraya girmesine izin verir (American Academy of Ophtalmology, 2008-2009)

FFA'da, periferik bir venden 5ml %10'luk Na Flöresein enjekte edilir. Sirkülasyona girdiği anda flöresein moleküllerinin %70-85'i albüminin oluşturduğu serum proteinlerine bağlanırken, geri kalanı serbest flöresein olarak kalır. Serum proteinlerine bağlı durumdaki flöresein, flöresans vermez. Sağlıklı retinada iç kan-retina bariyerini oluşturan kapiller endotel hücreleri ve dış kan retina bariyerini oluşturan retina pigment epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (zonula occludens, zonula adherens), serbest ve bağlı flöresein geçişine izin vermezken, büyük koroidal damarlar serbest flöresein geçişine izin veren fenestralar içerir. Sağlıklı retinada koroid fenestralarından geçebilen serbest flöresein, RPE'den geçip subretinal mesafeye ulaşamaz (American Academy of Ophtalmology, 2008-2009).

Na flöresein, 24-36 saat içinde karaciğer ve böbrekte metabolize edilerek idrarla atılır. Periferik vene enjekte edilen flöresein ortalama 8-12 saniye sonra oftalmik arter yoluyla oküler dolaşıma katılır. 10-15 saniye süren prearteryel fazda koroid damarları dolar. Koroid dolumu lobüle yama şeklindedir. Arteryel faz, koroid dolumundan sonra retinal arterlerin dolmasıyla başlar. Arteriovenöz faz, arterlerin ve kapillerlerin tam dolması ile başlayıp retinal venlerin laminer olarak dolmasıyla biter. Venöz fazda venler tamamen dolmuş, arteryel boşalım başlamıştır.

FFA'da görülen anormallikler 3 kategoride gruplanabilir (Kanski ve Bowling, 2011).

1- Otofloresans

2- Hipofloresans

Vasküler dolum defekti

Flöresansın engellenmesi (blokaj)

3- Hiperfloresans

Sızıntı

Boyanma

Göllenme

Pencere veya geçiş defekti

FFA diyabetin yaygınlığını ve evresini belirlemede önemlidir. Oftalmoskopik muayenede de görülebilen mikroanevrizmalara ait hiperfloresans dışında anevrizmalardan sızıntı olup olmadığı FFA ile anlaşılabilir. Bunun dışında kapiller nonperfüze bölgeler, neovaskularize alanlar, İRMA ile iskemik alanlar tespit edilebilir. Retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Oftalmoskopide retinopatisi olmayan veya fundus fotoğraflamasında herhangi bir retinal lezyonu olmayan hastalarda FFA ile erken retinopati varlığı gösterilebilir.

Günümüzde diyabetik retinopatide FFA'yı açıklanamayan görme azalması, kapiller non-perfüzyon alanlarının ve/veya maküla ödemi tespiti ve klinik anlamlı maküla ödemi tedavisi için kullanılması önermektedir (American Academy of Ophthalmology, 2008-2009).

2.2.5.4. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT) dokulardan yüksek çözünürlüklü, kesitsel görüntüler elde etmeyi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Non kontakt, non invaziv, tekrarlanabilir olması önemli avantajlarından (Özdemir, 2009). OKT ilk olarak Huang ve ark. tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır (Huang ve ark., 1991). Oftalmoloji alanında retinanın kesitsel görüntülemesinin yanı sıra optik sinir incelemesi, retina sinir lifi kalınlığı ölçümü ve ön segment görüntülemesi için de kullanılmaktadır.

B Mod ultrasonografi ile analogdur; ancak USG'den farklı olarak akustik yansıtıcılığı değil, optik yansıtıcılığı ölçer. OKT'de retina tabakalarının nasıl görüneceğini ışığın yansıtma özellikleri belirler. İnfrared ışık (yaklaşık 830nm) ile retina taranırken (internal 78 D lens ile ince ayar yapılır) ikinci bir ışın referans ışığı olarak kullanılır ve retinadan yansıyan ışın ile referans ışığı arasındaki farklılık ölçülerek siyal oluşturulur. Eş zamanlı görüntü monitörde izlenebilir (Aydın ve Akova, 2010; Buabbud ve ark., 2010).

Yeni geliştirilen sistemlerde aksiyal çözünürlük 5–7 mikron gibi oldukça yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bunun sayesinde dokuya zarar vermeden mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. Bu nedenle OKT girişimsel olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır (Mumcuoğlu ve ark., 2008). OKT ile örnek boyunca tarama yapılarak birçok A mod tarama elde edilir ve bunlar sinyal amplitüdlerini gösteren gri veya renkli skalalarla gösterilebilir (Mumcuoğlu ve ark., 2008). Yüksek optik yansıtıcılığı olan dokular (RPE, fotoreseptörler, koryokapillaris) parlak renklerle (kırmızıdan beyaza), düşük optik yansıtıcılığı olan dokular (vitreus, retina içi sıvı), koyu renklerle (maviden siyaha) gösterilir (Aydın ve Akova, 2010).

Günümüzde özellikle maküla bölgesini ilgilendiren patolojilerde OKT ile elde edilen kesitler birçok klinik tablonun tanınmasında önemlidir. OKT, maküla patolojilerinde retina yüzeyinin, retina yüzeyi ile vitreus ilişkisinin, retina içi yapıların, koroidin ve RPE'nin değerlendirilmesinde diğer tanı metodlarını tamamlayıcı özelliğe sahiptir (Adhi ve Duker, 2013).

2.2.5.6. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

Optik koherens tomografi anjiyografi hareket kontrastını kullanarak, kan akımının derinliği yöntemi ile hızlı bir şekilde, dışarıdan kontrast madde verilmeden, non-invaziv olarak retinanın vasküler yapısının detaylı bir şekilde incelenmesini sağlar.

İzole olarak retinanın farklı tabakadaki damar yapıları ile ilgili bilgi vererek retina hastalıklarında tanı koymayı kolaylaştırır. Derin inceleme ile koryokapillaris de görüntülenebilmektedir. Ancak retina pigment epitelinin varlığı nedeniyle OKT sinyallerinin azalmasına yol açarak görüntüyü etkilemektedir (Lee ve Rose, 2016).

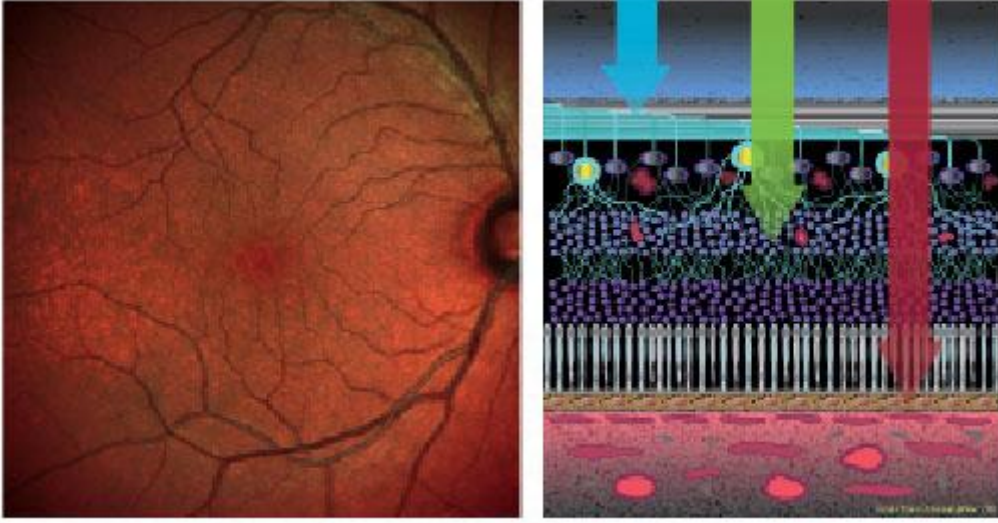
2.2.5.7. Ultrasonografi

Ultrason, ses dalgalarının dokular için farklı hızlarda ilerleme prensibine göre çalışan bir görüntüleme ve tanı cihazıdır. Görüntülemek için X-ışınlarını kullanılmadığından radyasyon içermez. Okuler ultrason, göz içi yapılarının ve retinanın incelenmesi amacıyla yapılan bir tetkiktir. Fakat FFA ve OKT teknikleri kadar retina hakkında detaylı bilgiler vermez. Bu yöntemde ultrason probunun kişinin göz kapaklarına dokundurulması ile ses dalgaları gönderilerek kişiden çeşitli yatay kesitler alınır.

2.2.5.8. Çok Renkli (Multicolor) Görüntüleme

Çok renkli görüntüleme, Heidelberg spectralis SD-OKT ile elde edilen konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop (cSLO) kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Tarayıcı lazer oftalmoskop (SLO) ilk olarak 1980 yılında kullanılmıştır. SLO belirli boya tek nokta lazer dalgasının paralel horizontal dalgalar halinde retina dokusunu taraması esasına göre çalışmaktadır. Dezavantajı sadece küçük bir alanda görüntü elde edilmesidir. Ancak renkli fundus fotoğrafına oranla daha yüksek kontrastlı görüntü elde edilmektedir (Webb ve ark., 1980).

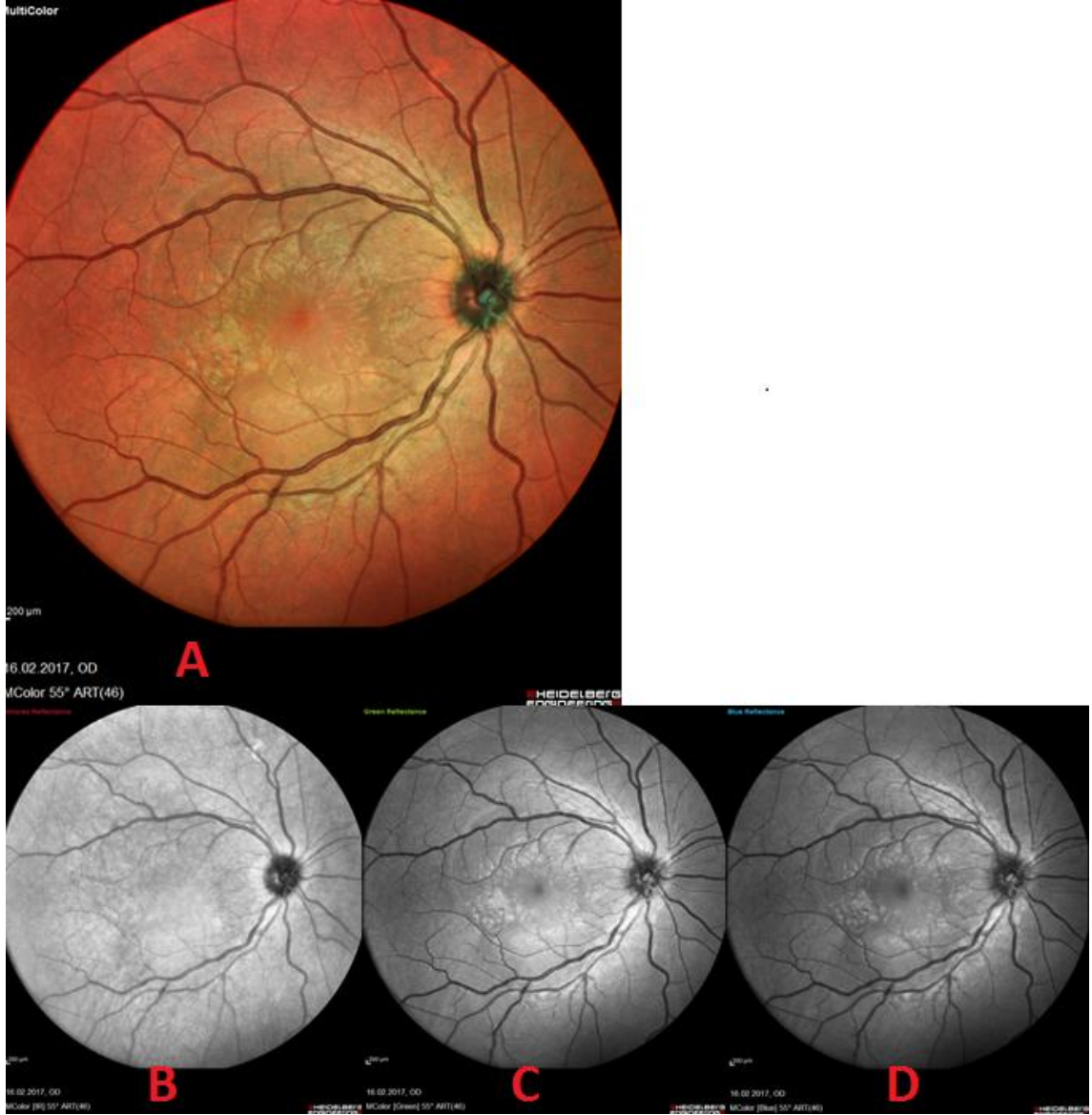
Sistemin geliştirilmesi ile retina ve optik sinir üç farklı dalga boyu ile taramaktadır. Kızılötesi (815nm), yeşil(518nm) ve mavi (486nm) dalga boylarının herbiri farklı derinlikteki retina dokusuna penetre olmaktadır. Kızılötesi lazer dalga en derin dokulara penetre olarak koroid, retina pigment epiteli ve fotoreseptörleri, yeşil dalga boyu orta tabaka retinada penetre olarak hemoglobin, damar trasesi, hemoraji ve eksudaları; mavi dalda ise en yüzeysel tabakaya penetre olarak retina sinir tabakası, gangliyon hücreleri, makuler pigment ve epiretinal oluşumlarını detaylı inceleme imkanı sunmaktadır (Sergott, 2014). (Şekil 1)



Şekil 1. Çok renkli lazer görüntülemeye farklı lazer dalga boyları farklı derinlikteki dokulara penetre olmaktadır.

Çok renkli görüntüleme ile üç dalga boyunun otomatik olarak birleştirilmesi ile renkli fundus fotoğrafı elde edilmektedir. Görüntüleme ağrısız non invaziv, non-kontakt bir görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme için dilatasyon şart değildir ancak görüntü kalitesi için pupil dilatasyonu gerekmektedir.

Çok renkli görüntüleme ile 55 ve 30 derece görüntüleme alınabilmektedir.
(Resim 2) (Resim 3)



Resim 2. A. Sağlıklı bir göze ait 55 derece çok renkli görüntü B. 55 derece kızıl ötesi yansıma görüntüleme C. 55 derece yeşil yansıma görüntüleme D. 55 derece mavi yansıma görüntüleme.



Resim 3. A. Sağlıklı bir göze ait 30 derece çok renkli görüntü B. 30 derece kırmızı ötesi yansıma görüntüleme C. 30 derece yeşil yansıma görüntüleme D. 30 derece mavi yansıma görüntüleme

Çok renkli görüntüleme ile epiretinal membran, fibrovasküler proliferasyon, retinal psödodrusen, jeografik atrofi gibi retinaya spesifik lezyonların gösterilmesi renkli fudus fotoğrafına oranla daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Psödohol ve maküler hol ayrımı daha kolay yapılır. Çok renkli görüntüleme retiküler psödodrusen sarımsı yeşil hedef tahtası benzeri görüntüye sahiptir. İnfrared ve yeşil lazer ile alınan görüntülerde daha iyi görülür. Koroid neovaskülarizasyonları ise yeşil-sarı tonlarında seçilir (Tan ve ark.2016). Ayrıca papil ödem ve psödopapil ödem ayrımında da kullanılan çalışmalar vardır. Papilödemde çok renkli görüntü kabarıklık disk üzerinde, disk ödeminden kaynaklı yeşil tonlu halka ile bulgu vermektedir. Bu halka infrared ve yeşil dalga boyunda hiperreflektif görülüp disk ortasında da gölgelenme yaratmaktadır. Bu görünüm psödopapilödemli olan gözlerde gözlenmemiştir (Malem ve ark., 2016).

Çok renkli lazer görüntüleme en önemli problemlerden biri santral alanda çıkan artefaktır. Lensin kavisli yapısından dolayı ışık dağılmakta ve retinada parlak ışık şeklinde artefakt oluşmaktadır. Ayrıca hastalarda korneal opasite, anlamlı katarakt zayıf pupil dilatasyonu ve yüksek miyopi artefakt oluşumuna yol açmaktadır (Tan ve ark.2016).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Ekim 2016-Mart 2017 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimine başvuran diyabetik retinopati tanısı ile FFA çekilen 100 hastanın 178 gözü prospektif olarak değerlendirildi.

Tüm olguların ilk oftalmolojik muayenesinde, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ölçülerek LogMAR sistemine karşılık gelen değer hesaplandı. Rutin biyomikroskopik muayeneleri yapıldı. Göz içi basıncı Goldman aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Pupil dilatasyonu tropikamid ve siklopentolat ile sağlandı. Dilatasyon sonrası 90 Diyoptirlik lens ile ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı. Muayene sonrasında hastalara FFA (Spectralis OKT Heidelberg Engineering,Inc.) ve Heidelberg Spectralis OCT ile elde edilen konfokal tarama lazer oftalmoskop (cSLO) kullanılarak çok renkli görüntüleme elde edildi.

Olguların görme kapasitelerini düşürebilecek ya da funduslarının yeterince görüntülenmesini engelleyebilecek kornea opasitesi, sineşi, lens kesafeti, vitreus hemorajisi olan gözler çalışmaya dahil edilmedi. Bunların dışında daha önce lazer fotokoagülasyon yapılan, vitrektomi cerrahisi geçirmiş, retina dekolmanı, senil maküler dejenerasyon veya retina ven/arter tıkanıklığı öyküsü olan gözler çalışmaya alınmadı.

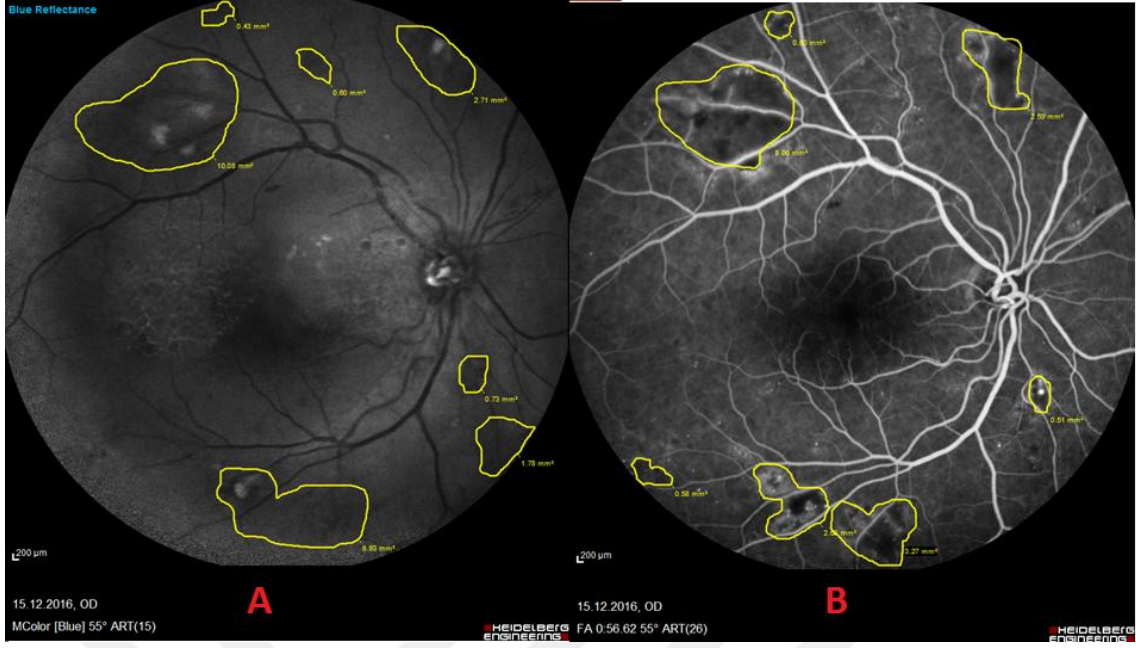
Bütün anjiyografiler de digital retina kamera sistemi kullanıldı.(Spectralis OKT Heidelberg Engineering, Inc.) Çok renkli görüntüleme ayrıntıları görüntülenebilen hastalar alındı.

55 derece de çok renkli görüntüleme mavi yansıma ile elde edilen fundus fotoğrafı; optik diskten vertikal çigi ile nazal kadran, damar arkları içinde kalan alan makula ve üst damar arkın üstü üst temporal; alt damar arkının altı alt temporal kadran olarak 4 kadrana ayrıldı. (Resim 2)



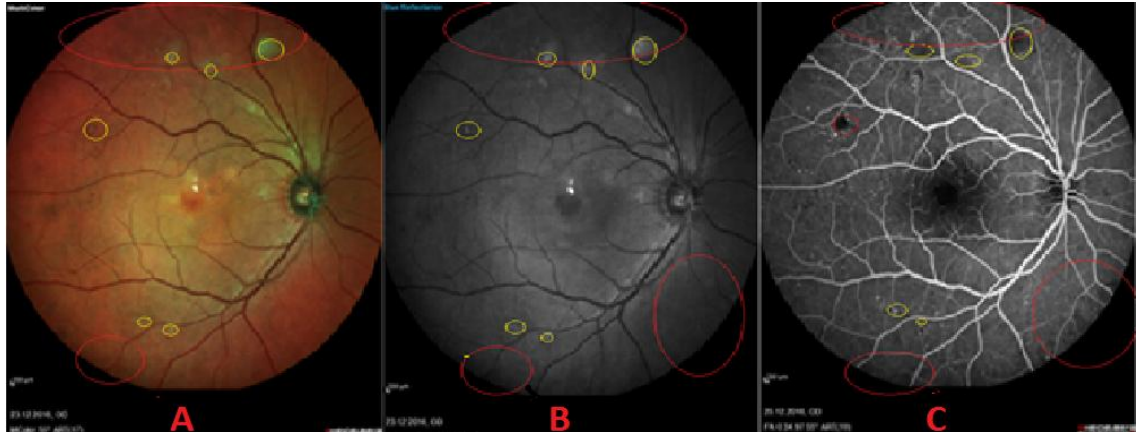
Resim 2. 55 derece çok renkli mavi yansıma görüntüsünün kadranslara ayrılmış görüntüsü

Hastaların FFA'ları bir gözlemci tarafından değerlendirilerek non perfüze alanların varlığı araştırıldı mevcut ise sınırları çizildi ve non perfüze alanların alanı hesaplandı. FFA sonucundan habersiz iki farklı göz hastalıkları uzmanı tarafından ayrı ayrı çok renkli görüntüleme mavi lazer dalga boyundaki görüntü incelenerek non perfüze alanın varlığı araştırıldı ve mevcut ise sınırları işaretlenerek alanları ölçüldü. Alan ölçümü Heidelberg spectralis OKT cihazı içinde bulunan program ile yapıldı. Mavi dalga boyundaki görüntüde sınırları belirgin, koyu gri renkli alanlar non perfüze alan olarak değerlendirildi. Gözlemci tarafından FFA ve çok renkli mavi lazer görüntüleme karşılaştırıldı. FFA'da iskemi varken çok renkli görüntüde iskemi saptanmaması, saptanan iskeminin lokalizasyonun farklı olması veya tespit edilen alanlar arasında %25'ten fazla fark olması uyumsuzluk olarak değerlendirildi. İskemik alanların lokalizasyonun benzer olması ve alanlar arasında %25'ten fazla fark olmaması uyumluluk olarak yorumlandı. (Resim 5) Ayrıca her iki görüntüleme ile iskemi saptanmaması da uyum olarak yorumlandı. Dört kadrans ayrı ayrı değerlendirildi.

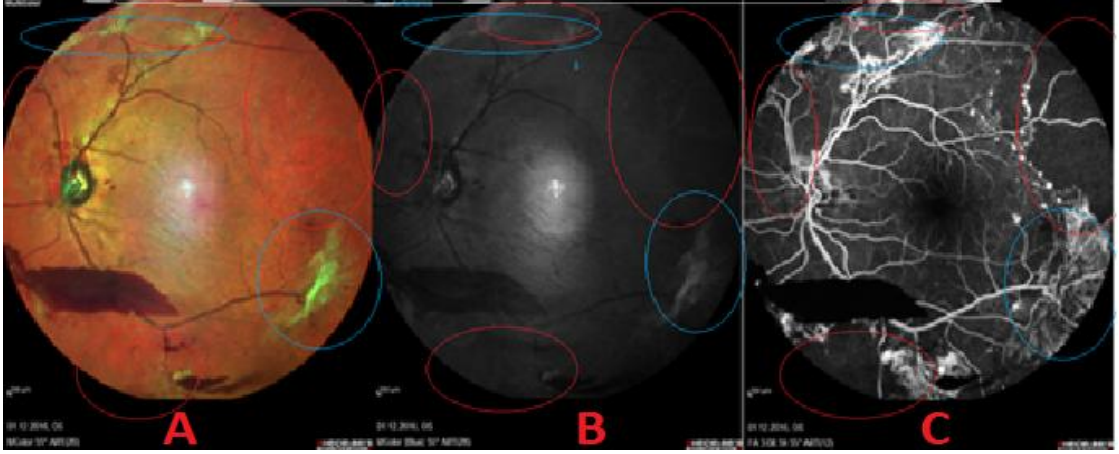


Resim 5. –A. Mavi yansımaya görüntülemeye non perfüze alanlar tespit edilerek alanlarının ölçümü B. FFA 'da non perfüze alanların tespit edilerek alanlarının ölçümü

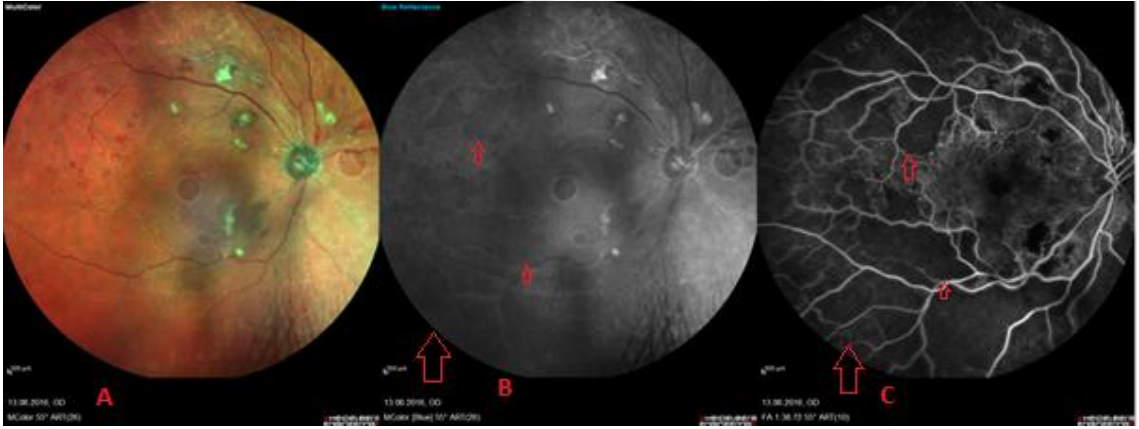
Non perfüze alanlar koyu mavi yansıtımlı görüntüde koyu renkli, yumuşak eksudalar hiperreflektif görüntü oluşturmaktadır. FFA'da ise non perfüze alanlar ve yumuşak eksudalar hiporeflektif olarak gözükmektedir. (Resim 6) (Resim 7) (Resim8)



Resim 6. Non proliferatif DR tanısı alan 55 yaşında bayan hasta A. 55 derece çok renkli görüntüsü, yumuşak eksudalar hiper reflektif, non perfüze alanlar hafif kırmızı pigmentasyon şeklinde B. Mavi yansımaya yumuşak eksudalar hiperreflektif, non perfüze alanlar hiporeflektif C.FFA yumuşak eksuda ve non perfüze alanlar hiporeflektif. Yumuşak eksuda sarı halka ile, non perfüze alanlar kırmızı halka ile gösterildi.



Resim 7. Proliferatif DR tanısı alan 60 yaşında erkek hasta A.55 derece çok renkli görüntü B.55 derece mavi yansıma görüntüsü. C. FFA. Mavi halka neovasküler alanları, kırmızı halka non perfüze alanları göstermekte



Resim 8. Proliferatif DR tanısı alan 68 yaşında yaygın iskemisi olan bayan hasta A. 55 derece çok renkli görüntü B. 55 derece mavi yansıma görüntüsü. C. FFA. Hemorajiler mavi yansıma görüntüsünde hiporeflektif görünmektedir.

Mavi yansımada koyu renkli görüntü oluştuğu için non perfüze alanlarla karışabilmektedir. Yalancı pozitiflik oranının artmasına neden olmuştur. (Resim 9)



Resim 9. Retina üst temporal kadranda pigmentasyon görüntüsü.

3.1. İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (The Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama ve standart deviasyon (SD) parametreleri ile sunuldu. Çok renkli görüntülemeye retinadaki iskemik alanların FFA ile karşılaştırılmasında metodolojik yöntem planlandı. Sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk hesaplandı. İki ayrı gözlemcinin uyumunu değerlendirmek için kappa testi kullanıldı. Kappa değeri, 0 ile 1 arasında değer alır. 0.00-0.20 düşük ve önemsiz uyum, 0.21-0.40 düşük orta düzeyde uyum, 0.41-0.60 orta derecede uyum, 0.61-0.80 iyi derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum olduğunu gösterir.

4. BULGULAR

Çalışmada Ekim 2016-Mart 2017 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimine başvuran diyabetik retinopati tanısı ile FFA çekilen 100 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymayan 100 hastanın 22 gözü analiz dışı bırakıldı. 178 gözü dahil edildi.

Hastaların 50'si kadın (%50), 50'si erkek (%50) olup, yaşları 37 ile 84 arasında değişmekte idi (ortalama 61.3 ± 9.0). Çalışmaya alınan 88 göz erkeklere ait olup 90 göz kadınlara aitti. Toplam 141 (%79.2) göz non-proliferatif DR iken 37 (20.7) göz proliferatif DR'idi. Hastaların çekilen FFA'sında toplam 76 (%42.6) hastada iskemi mevcut değilken, 102 (%57.3) gözde iskemi tespit edildi. (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	50	%50
	Kadın	50	% 50
DP özelliği	Non-proliferatif DR	141	%79.2
	Proliferatif DR	37	%20.7
İskemi	Yok	76	%42.7
	Mevcut	102	%57.3

n :Hasta sayısı

Tüm olguların FFA ve mavi yansıma görüntüsü non perfüze alanı göstermesi karşılaştırıldı. Retinal kadran ayrımı ve yorumlayıcı ayrımı yapılmadan mavi yansıma çok renkli görüntü FFA ile karşılaştırıldığında; sensitivite %87, spesifisite %89, pozitif prediktif değer %92, negatif prediktif değer %83, doğruluk %87 olarak saptandı. (Tablo 2)

Tablo 2. FFA ve çok renkli mavi yansıma görüntülemenin karşılaştırılması

	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Doğruluk	Kappa değeri
FFA-çok renkli mavi yansıma görüntüleme	%87	%89	%92	%83	%87	0.76

Tüm olguların FFA ve mavi yansıma görüntüsü 1. göz hastalıkları uzmanı tarafından non perfüze alanı göstermesi karşılaştırıldı. Retinal kadran ayrımı yapılmadan mavi yansıma çok renkli görüntü FFA ile karşılaştırıldığında; sensitivite %86, spesifisite %87, pozitif prediktif değer %90, negatif prediktif değer %82, doğruluk %86 olarak saptandı. (Tablo 3)

Tablo 3. 1.göz hastalıkları uzmanı FFA ve çok renkli görüntüleme mavi yansıma karşılaştırılması

	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Doğruluk	Kappa değeri
FFA-Çok renkli görüntüleme mavi yansıma	%86	%87	%90	%82	%86	0.73

Tüm olguların FFA ve mavi yansıma görüntüsü 2. göz hastalıkları uzmanı tarafından non perfüze alanı göstermesi karşılaştırıldı. Retinal kadrana ayırımı yapılmadan mavi yansıma çok renkli görüntü FFA ile karşılaştırıldığında; sensitivite %88, spesifisite %91, pozitif prediktif değer %93, negatif prediktif değer %84, doğruluk %89 olarak saptandı. (Tablo 4)

Tablo 4. 2.göz hastalıkları uzmanı FFA ve çok renkli görüntüleme mavi yansıma karşılaştırılması

	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Doğruluk	Kappa değeri
FFA- Çok renkli mavi yansıma görüntüleme	%88	%91	%93	%84	%89	0.79

Tüm olguların FFA ve mavi yansıma görüntüsü dört retinal kadrana ayrılarak non perfüze alanı göstermesi karşılaştırıldı. Yorumlayıcı ayırımı yapılmadan mavi yansıma çok renkli görüntü FFA ile karşılaştırıldığında üst temporal kadrana; sensitivite %82, spesifisite %86, pozitif prediktif değer %89, negatif prediktif değer %79, doğruluk %84 bulundu. Alt temporal kadrana; sensitivite %88, spesifisite %88, pozitif prediktif değer %93, negatif prediktif değer %80, doğruluk %88 olarak saptandı. Makular kadrana; sensitivite %89, spesifisite %87, pozitif prediktif değer %89, negatif prediktif değer %87, doğruluk %88 olarak saptandı. Nazal kadrana; sensitivite %88, spesifisite %94, pozitif prediktif değer %95, negatif prediktif değer %85, doğruluk %91 olarak saptandı. En yüksek doğruluk payı nazal kadranda görülürken en düşük üst temporal kadranda saptandı. (Tablo 5)

Tablo 5. Kadranlara göre yorumlanan FFA ve çok renkli görüntüleme mavi yansıma karşılaştırılması

	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Doğruluk	Kappa Değeri
Üst temporal	%82	%86	%89	%79	%84	0.68
Alt temporal	%88	%88	%93	%80	%88	0.75
Makula	%89	%87	%89	%87	%88	0.77
Nazal	%88	%94	%95	%85	%91	0.81

Tüm olguların FFA ve mavi yansıma görüntüsü 1.göz hastalıkları uzmanı tarafından dört retinal kadrana ayrılarak non perfüze alanı göstermesi karşılaştırıldı. Mavi yansıma çok renkli görüntü FFA ile karşılaştırıldığında üst temporal kadran; sensitivite %79, spesifisite %84, pozitif prediktif değer %87, negatif prediktif değer %75, doğruluk %81 bulundu. Alt temporal kadran; sensitivite %90, spesifisite %75, pozitif prediktif değer %90, negatif prediktif değer %75, doğruluk %84 olarak saptandı. Makular kadran; sensitivite %90, spesifisite %87, pozitif prediktif değer %89, negatif prediktif değer %89, doğruluk %89 olarak saptandı. Nazal kadran; sensitivite %94, spesifisite %87, pozitif prediktif değer %90, negatif prediktif değer %90, doğruluk %91 olarak saptandı. En yüksek doğruluk payı nazal kadranda görülürken, sonra makula ve alt temporal kadran, en düşük ise üst temporal kadranda saptandı. (Tablo 6)

Tablo 6. 1.göz hastalıkları uzmanı tarafından retinal kadranslara göre yorumlanan FFA ve çok renkli görüntüleme mavi yansıma karşılaştırılması

	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Doğruluk	Kappa Değeri
Üst temporal	%79	%84	%87	%75	%81	0.67
Alt temporal	%90	%75	%90	%75	%84	0.67
Makula	%90	%87	%89	%89	%89	0.78
Nazal	%94	%87	%90	%90	%91	0.82

Tüm olguların FFA ve mavi yansıma görüntüsü 2.göz hastalıkları uzmanı tarafından dört retinal kadrana ayrılarak non perfüze alanı göstermesi karşılaştırıldı. Mavi yansıma çok renkli görüntü FFA ile karşılaştırıldığında üst temporal kadrans; sensitivite %86, spesifisite %89, pozitif prediktif değer %91, negatif prediktif değer %82, doğruluk %87 bulundu. Alt temporal kadrans; sensitivite %91, spesifisite %95, pozitif prediktif değer %97, negatif prediktif değer %85, doğruluk %92 olarak saptandı. Makular kadrans; sensitivite %88, spesifisite %87, pozitif prediktif değer %89, negatif prediktif değer %86, doğruluk %88 olarak saptandı. Nazal kadrans; sensitivite %86, spesifisite %96, pozitif prediktif değer %96, negatif prediktif değer %83, doğruluk %90 olarak saptandı. En yüksek doğruluk payı alt temporal kadranda görülürken, sonra nazal ve makular kadrans, en düşük ise üst temporal kadranda saptandı. (Tablo 7)

Tablo 7. 2. göz hastalıkları uzmanı tarafından kadranslara göre yorumlanan çok renkli görüntü ve FFA'nın karşılaştırması

	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Doğruluk	Kappa Değeri
Üst temporal	%86	%89	%91	%82	%87	0.75
Alt temporal	%91	%95	%97	%85	%92	0.84
Makula	%88	%87	%89	%86	%88	0.76
Nazal	%86	%96	%96	%83	%90	0.80

İki göz hastalıkları uzmanı arasındaki uyuma bakıldığında üst temporal kadrans kapa değeri 0.67, alt temporal kadrans kapa değeri 0.71, makular kadrans kapa değeri 0.72, nazal kadrans kapa değeri 0.77 bulundu. (Tablo 8)

Tablo 8. İki göz hastalıkları uzmanı arasındaki uyum

Kadranslar	Kappa Değeri
Üst temporal	0.67
Alt temporal	0.71
Makula	0.72
Nazal	0.77

2. Göz hastalıkları uzmanı doğruluk oranları daha yüksek saptandı. Yorumcular arasında en iyi uyum nazal kadranda saptanırken istatistiksel olarak bütün kadranslar iyi derecede uyum olarak yorumlandı.

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde diyabetik retinopati 20 ile 74 yaş arası yetişkinlerde ciddi görme kaybı sebebidir. Retinal mikroanjyopati yıllık 10.000 üzerinde insanın kör olmasına neden olmaktadır (Esteves ve ark., 2009). DR' de görülen bazı patolojilerin kalıcı olması ve çoğu kronik olguların tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle erken tanı günümüzde büyük önem taşımaktadır. Son yıllara kadar diyabetik retinopati hastalarının tanı, tedavi ve takibinde direkt, indirekt oftalmoskop, fundus renkli fotoğrafı ve FFA kullanılmakta idi. Ancak teknolojinin ilerlemesi ile tanı, tedavi ve takipte kullanılan yeni yöntemler eklenmiştir.

Diyabetik retinopati tedavisi için birçok araştırma yapılmasına rağmen diyabetik retinopati oluşumunu engelleyen etkin bir farmakolojik ajan halen bulunamamıştır. Tedavide DR ve buna bağlı görme azalmalarını engellemek amacıyla pek çok göz hekimince vitreus içine steroid veya anti-VEGF ajanların enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmaktadır (Massin ve ark., 2004). Diabetes Control and Complications Trial ve "U.K Prospective Diabetes Study tarafından etkinliği ortaya konmuş olan tedavi sıkı kan şekeri regülasyonudur. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (1985) orta derecede görme kayıplarının lazer tedavisi ile %50 azaldığı saptanmıştır. Gerekli endikasyon ve uygun zamanlama ile lazer fotokoagülasyon tedavisi ağır görme kayıplarını ve proliferatif evreye geçişi büyük oranda önleyebilmektedir.

Diyabetik hastaların birçoğu proliferatif retinopati ve komplikasyonları nedeni ile görme yeteneğini kaybetmesine rağmen, günümüzde diyabetli hastalardaki görme kayıplarının en önde gelen nedeni diyabetik makula ödemidir. DMÖ'ye yol açan sebeplerinden biri periferik iskemidir. Patofizyolojisinde; periferik iskemik alanlardan VEGF salgılanmaktadır. Artan VEGF kan retina bariyerinin kırılmasına ve damar permeabilitesinin bozulmasına yol açarak DMÖ'e yol açmaktadır (Adamis ve ark., 1994).

Periferik iskeminin DMÖ ile ilişkisini araştıran Wessel ve ark., (2012) yaptığı çalışmada 98 DR'li göz çalışmaya almış. Hastalar ultrageniş alan anjiyografi ve OCT ile değerlendirilmiş. Yapılan tetkikler ile periferik iskemi ve maküler ödem olan hastalar tespit edilmiş. Sonucunda anjiyo çekilen 67 (62%) gözde periferik retinal iskemi tespit

edilirken 42 (38%) gözde iskemi tespit edilmemiş. İskemi tespit edilen 67 hastanın 20 sinde DMÖ eşlik ettiği saptanırken; 42 iskemisi olmayan hastadan sadece 4'ünde makula ödemi tespit edilmiş. Periferik iskemi ile DMÖ'nin birbiri ile bağlantısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. ($p<0.001$)

Diyabetik maküler iskemi DM hastalarında diğer önemli görme kaybı sebebidir (Bresnick ve ark., 1975). Retina dokusu yüksek oranda oksijen ile perfüze olmaktadır. Oksijen depo etme özelliğine sahip değildir ve fonksiyonunu devam ettirebilmek için devamlı olan bir kan akışına ihtiyacı vardır. Vaskular oklüzyon veya kapiller tıkanıklık sonrasında retinada yeterli doku perfüzyonu sağlanamadığında non-perfüze alanlar oluşmaktadır. Erken dönemde küçük non-perfüze alanı tespit etmek çok önemlidir (Ryan, 2001).

Maküla iskemisinin değerlendirilmesinde ETDRS (1995) protokolüne göre FFA çekilen hastalarda foveal avasküler zon (FAZ) anomalikleri ile tanı konulabilmektedir. Maküler iskemi FAZ çapının genişlemesi, kapillerde kayıp veya dilatasyon, retinal arteriollerde anomalik saptanması olarak tanımlanmıştır. İskeminin olması prognozun kötüye gidebileceği ve fokal lazer veya intravitreal terapiye yanıtın az olacağı anlamına gelmektedir (Jonas ve ark., 2005).

Makülada bulunan iskemi ve ya periferik iskemi görme kaybına yol açıp intravitreal terapi veya lazer tedavisine ihtiyaç duyduğu için tanı koymak önemlidir

Fundus fluorescein anjiyografi; DRP değerlendirilmesinde, kapiller tıkanıklık, santral ve periferde yeni damar formasyonunun oluşumunu, arteriolar non-perfüze alanları göstermekte tanı ve tedavi takibinde en önemli tanı yöntemlerinden biridir (Ffytche ve ark., 1980). Ancak FFA invaziv ve kontrastlı madde kullanımı gereken bir yöntemdir. Floresine karşı hastaların %5'inde hafif olan komplikasyonlar karşımıza çıkabilir. Bulantı (%2.3-2.9), kusma (%1.2-1.8), yüzde kızarma (%0.5), kaşıntı (%0.3-0.5) bunlardan biridir. Hayatı tehdit eden ciddi yan etkiler nadir görülür. Bunlar dispne, senkop, bronkospazm, akut pulmoner ödem ve konvülsiyonlardır. Ayrıca böbrek ve karaciğer yolu ile atıldığı için renal ve hepatik yetmezlik olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir. Gebelik döneminde kullanımı da zararlıdır.

Bizim çalışmamızda; multicolor mavi yansıma görüntüsünün non-perfüze retina bölgelerini göstermede non-proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati hastalarında, altın standart olan FAA ile uyumlu olduğu saptandı. Multicolor görüntüleme ek ilaç kullanımı gerekmeyi için renal ve hepatik problemler nedeniyle veya gebelikten dolayı kontrastlı madde veremediğimiz, FFA çekimi kontrendike olan hastaların tanı ve takibinde iskemik alanların değerlendirilmesinde alternatif olarak kullanılabilirdiği düşünöldü. Ayrıca non invaziv, non kontakt, kısa süren, yan etki görölmeyen bir yöntem olması önemli avantajlarındandır.

Retinal iskemik alanlar değerlendirilirken FFA standart 30 derecelik alanı göstermektedir. ETDRS çalışmasına göre standart çekilen FFA görüntülerinden 7 alan birleştirilerek yaklaşık 75 derecelik alan taranabilmektedir. Teknolojinin gelişmesi ile yeni anjiyografiler icat edilmiştir. Bunlardan biri ultra geniş fluoresein anjiyografidir. Elipsoid ayna teknolojisi kullanılarak yaklaşık 200 derecelik retinal alan görüntülenmesine izin vermektedir. Ultrageniş alan anjiyografi ile standart anjiyo ile saptayamadığımız periferik kapiller non-perfüze alanlar tespit edilebilmektedir (Wessel ve ark.,2012).

Bizim çalışmamızda multicolor görüntüleme ile 55 ve 30 derecelik alan görüntüsü alınabilmektedir. Periferik iskemi değerlendirilmesi yetersiz olup daha geniş alanı gösterilebilmesi için çalışma yapılması gerekmektedir.

Diyabetik retinopati hastalarında ultra geniş alan fluoresein anjiyografi ile maküla ve periferik iskemi karşılaştıran Sim ve ark. (2014) yaptığı çalışmada; santral maküla ve periferik retina kapiller non-perfüze alanların birbiri ile yakın ilişkili olduğu bulunmuş. Periferik iskemi indeksi yüksek olan hastalarda FAZ çapının indeksle korele olarak genişlediği tespit edilmiştir. Ancak sadece makuler iskemi makular kalınlığa etki ederek görmeyi düşürürken; periferik iskeminin direkt görme üzerine etkisinin olmadığını dolaylı yollardan görmeyi etkilediğini saptamışlar.

İskeminin değerlendirilmesinde FFA'ya alternatif yöntemler bulmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Son zamanlarda diyabetik retinopati hastalarında tanı ve tedavi takibinde optik koherens anjiyografide kullanılmaya başlamıştır. OKTA yaklaşık 3-4 saniye kadar süren hızlı ve non invaziv bir yöntemdir. Ayrıca hastalarda kontrastlı

madde kullanımı gerekmediği için FFA ya üstünlükleri mevcuttur. Retina ve optik sinirde neovaskülarizasyonu ve non perfüze alanı ayrıntı bir şekilde göstermede başarılı bir yöntemdir. Segmentasyon imkanı sağlar. Tortuosite kaybını, kapiller kaybı ve mikroanevrizmayı ayrıntılı bir şekilde gösterirken vasküler sızıntıyı gösteremez. Ayrıca görüntülenen alanın sınırlı olması, zayıf fiksasyon ve ortam opasitesi mevcudiyetinde hatalara yol açması dezavantajdır (Lee ve ark., 2016).

Garci ve ark., (2016) yaptığı çalışmada diyabetik maküler iskemili hastalarda; foveal avasküler zon çapı FFA ve OKTA ile karşılaştırılmış. Çalışmaya 34 hasta alınmış ve iki yöntem karşılaştırıldığında hastaların FAZ çapları arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Çalışmada OKTA'nın FFA'ya alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini savunulmaktadır.

OKTA ile ilgili yapılan başka bir çalışmada diyabeti olan ancak göz tutulumu olmayan 29 göz ve sağlıklı 33 göz üzerine araştırma yapılmış. DM mevcut olan hastalarda yüzeysel ve derin retina damar dansitesi sağlıklı bireylere oranla daha düşük bulunmuş. Ayrıca FAZ çapında genişleme saptanmış. Yüzeysel damar dansitesinde azalma retina parafoveal kalınlığı ile orantılı bulunmuş. Hastalarda göz bulgusu olmasa dahi diyabetin erken evrelerinde FFA ile saptanması zor olan bulguların saptanması, iskeminin erken zamanda gösterilmesinde faydalı olduğunu savunuyorlar (Dimitrova ve ark., 2017).

Diyabetik iskeminin araştırıldığı başka bir çalışmada; FFA'da ETDRS protokolüne göre FAZ çapı ölçülen 53 DR hastası çalışmaya alınmış. Hastaların retinal venül ve arterioller çapları ölçülmüş. Arteriollerinin çapının darlığı ile FAZ çapı arasında bağlantı saptanmış. FAZ çapı arttıkça arteriollerin daraldığı saptanmış. Ayrıca arteriollerin çapı periferik iskemi ile de korele bulunmuş. Ancak venüllerin çapının iskemi ile bağlantısı bulunamamış (Liew ve ark., 2015).

Byeon ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada 124 diyabet hastası çalışmaya alınmış. DR ETDRS protokolüne göre sınıflandırılmış. Hastalara High-speed Fourier domain OKT ve FFA çekilmiş. FFA'da FAZ çapı ölçülmüş. OKT'de foveal ganglion hücre tabaka kaybı ile FAZ çapı korele bulunmuş. Gangliyon hücre tabaka kalınlığı ölçümünün maküler iskemiyi değerlendirmede iyi bir belirteç olabileceği savunulmuş.

Maküler iskemiye OKT ile değerlendiren Sim ve ark. (2017) yaptığı çalışmada 100 DR hastası çalışmaya alınmış. Hastalara maküla OKT, EDİ OKT ve FFA ekilmiş. Sonucunda hastalarda maküler iskemiye maküler ödem eşlik ediyor ise OKT'de foveal retina kalınlığında normale oranla artış saptanmış. İskemiye ödem eşlik etmediğinde OKT makular kalınlık normalden az olduğu bulunmuş ve kalınlığı FAZ'ın çapı ile negatif korelasyon göstererek azalmış. OKT'de retina tabakaları dış ve iç retina tabakasına ayrılmış. DMÖ eşlik eden maküler iskemilerde dış retina tabakası artış gösterirken, DMÖ olmayan hastalarda maküler iskemide dış retina tabakası anlamlı olarak ince bulunmuş. İç retina tabakasının gruplar arasında farkı mevcut değilmiş. Maküler iskemi olan hastalarda iskemi olmayanlara oranla EDİ OKT'de koroid tabakasına ait olan Haller's damar tabakası anlamlı olarak kalın olduğu tespit edilmiş. Total koroid kalınlığının gruplar arasında fark bulunamamış.

Çok renkli görüntülemelerde maküla ve çevresindeki iskemiye göstermede başarılıdır. Ancak ekim sırasında santral alanda lensin kavisli yapısından dolayı ışık dağılmakta ve retinada parlak ışık şeklinde artefakt oluşmaktadır. Bu görüntü bazı hastalarda yorum yapmayı engellemektedir. Çalışmamızda 55 derece çok renkli görüntüleme kullanılırken 30 derecelik görüntüleme üzerine alışılmadı. Ancak santral alan 30 derecelik görüntü ile daha ayrıntılı değerlendirildiği için yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Pang ve Freund, (2014) ok renkli görüntülemelerde makula, fovea nazali veya nazal alanda makülopati bulgusu olmadığı halde parlak yansıma saptamış ve maküler lezyon ile karıştığı için hayalet makülopati terimi kullanılmış. 144 hastaya renkli fundus fotoğrafı, fundus otofloresans, spektral domain OKT, çok renkli ve kızıl ötesi yansıma görüntüleri çekilmiş. Hastaların 36'sında (%25) diğer görüntülemelerde bulgu saptanmamasına rağmen multicolor ve kızıl ötesi yansıma görüntüsünde hiperreflektif spot saptanmış. Bu hiperreflektif spotun intra oküler lense bağlı olabileceği düşünölmüş. Çünkü hayalet makülopati saptanan hastaların hepsi psödofak imiş.

Çalışmamızda arka kutupta oluşan retinal iskeminin çok renkli görüntüleme mavi lazer dalga boyu ile görüntülenebileceğini tespit etmiş olduk. Ancak görüntü ortam opasitelerinden etkilenmektedir. Artefakt olasılığı çok renkli görüntülemeyi yorumlarken göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bazı hastalarda retinal

pigmentasyon farkı yanlışlıkla iskemi olarak değerlendirilebilmektedir. Bu yüzden çok renkli görüntüden pigmentasyon varlığının tespit edilmesi gerekmektedir. Renk tonlamaları fundus muayenesinde görüldenden farklı olduğu için hekimin değerlendirmeyi yapması için tecrübe kazanması gerekir.

Bizim çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olup yeni çalışmalar ile geliştirilmesi gerekmektedir.



6. KAYNAKLAR

- Adamis AP. Increased vascular endothelial growth factor in the vitreus of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118(4): 445-50.
- Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography-current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24(3): 213-21.
- Aiello L.M. Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. *Principles and practice of ophthalmology. Albert and Jakobiec principles, Philadelphia, Saunders Co.* 1994; 747-782.
- American Academy of Ophtalmology, Retina Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım, O'Dwyer PA Editör, Retina Vitreus, 12. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi. 2008-2009; 20-31.
- American Academy of Ophtalmology, Retinanın vasküler hastalıkları, O'Dwyer PA Editör, Retina Vitreus.12. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi. 2008-2009; 109 131.
- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1998; 21: 23–31.
- Aydın P, Akova P. Retina Hastalıkları, Temel Göz Hastalıkları, 2. Baskı, Ankara Güneş Kitapevi. 2010; 524-543.
- Bağrıaçık N. Diyabetes Mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflandırması ve sıklığı. İ.Ü: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu. 1997; 9–19.
- Ballone E, Colagrande V, Di Mascio R, Di Mascio C, Capani F. Probabilistic approach to devoloping nephropathy in diabetic patients with retinopathy. *Stat Med.* 2003; 22(24): 3889-3897.

- Barnett AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye*. 1993; 7: 218-222.
- Bayraktar Z. Diabetik retinopati epidemiyolojisi, In: Diabetik Retinopati. Özkan Ş, Akar S Editör. İstanbul, Dilek Ofset. 2000; 1-9.
- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54(1): 1-32.
- Bresnick GH, De Venecia G, Myers FL, Harris JA, Davis MD. Retinal ischemia in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1975; 93(12): 1300-10.
- Buabbud JC, Al-latayfeh MM, Sun JK. Optical coherence tomography imaging for diabetic retinopathy and macular edema. *Curr Diab Rep*. 2010; 10(4): 264-269.
- Byeon SH, Chu YK, Lee H, Lee SY, Kwon OW. Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy: correlation of optical coherence tomographic and anatomic changes. *Ophthalmology*. 2009; 116(10): 1949-59.
- Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1742-1746.
- Chew FY, Ferris FL. Nonproliferative Diabetic Retinopathy. Stephan j Ryan. *Retina* 4. Edition, China, Elsevier inc. 2006; 1271-1284.
- Chua CC, Hamdy RC, Chua BH. Upregulation of vascular endothelial growth factor by H₂O₂ in rat heart endothelial cells. *Free. Radic. Biol. Med*. 1998; 25: 891-897.
- Cutler RG. Oxidative stress profiling: part I. Its potential importance in the optimization of human health. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005; 1055: 93-135.

- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, Regional and Global Trends in Fasting Plasma Glucose And Diabetes Prevalence Since 1980: Systematic Analysis Of Health Examination Surveys And Epidemiological Studies With 370 Country-Years And 2.7 Million Participants. *Lancet*. 2011; 378: 31–40.
- Demir KA, Alim S. The relationship between diabetic retinopathy and systemic factors. *J Clin Anal Med*. 2014; 5(6): 530-536.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report number 2. *Ophthalmology*. 1987; 94(7): 761-774.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103(12): 1796-1806.
- Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophtalmol*. 2013; 58(2): 127-142.
- Esteves JF, Kramer CK, Azevedo MJ, Stolz AP, Roggia MF, Larangeira A, Miozzo SA, Rosa C, Lambert JH, Pecis M, Rodrigues TC, Canani LH. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2009; 55(3): 268-73.
- Ffytche TJ, Shilling JS, Chisholm IH, Federman JL. Indications for fluorescein angiography in disease of the ocular fundus: a review. *J R Soc Med*. 1980 ;73(5): 362-5.
- Fishbein H, Palumbo PJ. Acute metabolic complications in diabetes. In: *Diabetes in America*. America, Diane Publishing. 1995; 283-291.

Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R, American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 99-102.

Galina Dimitrova; Etsuo Chihara; Hirokazu Takahashi; Hiroyuki Amano; Kazuhiro Okazaki. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Retina*. 2017; 58: 190-196.

Garcia JM, Lima TT, Louzada RN, Rassi AT, Isaac DL, Avila M. Diabetic Macular Ischemia Diagnosis: Comparison between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography. *J Ophthalmol*. 2016; 6:2016: 210-216.

Göktaş A, Karakükçü Ç, Ataş M, Demircan S. *Retina-vitreus* 2012; 20(2): 124-128.

Guillermo AU, Ariadna SL, Agarwal S, Agarwal A, Apple DJ, Alio JL, Buratto L, Pandey SK, Agarwal A. Diabetik retinopati. *Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. Textbook of Ophthalmology*. 2002; 2560-2580.

Hattori T, Matsubara A, Taniguchi K, Ogura Y. Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo. *Curr Eye Res*. 2010; 35(2): 146-154.

Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE, Klein R. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2011; 118: 353-358.

Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254(5035): 1178-81.

ICO Guidelines for Diabetic Eye Care.

<http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
February 2014.

Idris I, Donnelly R. Protein kinase C beta inhibition: A novel therapeutic strategy for diabetic microangiopathy. *Diab Vasc Dis Res.* 2006; 3(3): 172-178.

İnan S. Diabetik retinopati ve etiopatogenezi. *Kocatepe Medical Journal.* 2014; 15(2): 207-217

Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol. Res.* 2004; 53: 131-142.

Jonas JB, Martus P, Degenring RF, Kreissing I, Akkoyun I. Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 1338-1343.

Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care.* 2007; 30: 292-299.

Kador PF, Akagi Y, Terubayashi H, Wyman M, Kinoshita JH. Prevention of pericyte ghost formation in retinal capillaries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Archives of ophthalmology.* 1998; 106(8): 1099-102.

Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D. Jr. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet betacell function as explanations for metabolic diversity. *The Journal of nutrition.* 2001; 131(2): 354-60.

Kanski JJ, Bowling B. Akkiz maküla hastalıkları, *Klinik Oftalmoloji*, 7. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi. 2011; 601-611.

Kanski JJ, Bowling B. Retinannın Vasküler Hastalıkları, *Klinik Oftalmoloji*, 7. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi. 2011; 533-591.

- Karadeniz ZS, Yılmaz MT. Duration of diabetes and prevalence diabetic retinopathy: Istanbul diabetic retinopathy study-IDRS results 1. Diabetes & metabolic syndrome: Clinical Research & Reviews. 2007; 1(1), 43-48.
- Kempen JH, O'colman BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, Taylor HR, Hamman RF. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch. Ophthalmol. 2004; 122: 552-563.
- Kim JW, Ai E. Diabetic retinopathy. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW Vitreoretinal disease. New York, The Essentials. 1999; 133-159.
- Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic rethinopathy. Diabetes. 1992; 15: 1875-91.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984; 91(12):1464-1474.
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy xxiii: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology. 2009; 116: 497-503.
- Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. Diabetes. 1967; 16: 1-10.
- Kohner EM, Sleightholm M, Kroc Collaborative Study Group. Does mikroanerurysm count reflect severity of early diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1986; 93: 586-589.
- Kohner EM. Diabetic retinopathy. BMJ. 1993; 307: 1195-1199.
- Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Shamanna BR, Nutheti R, Rao GN, Thomas R. Risk factors for diabetic retinopathy: Findings from The Andhra Pradesh Eye Disease Study. Clin Ophthalmol. 2007; 1: 475-482.

Lee J, Rosen R. Optical Coherence tomography Angiography in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(12):123

Liew G, Sim DA, Keane PA, Tan AG, Mitchell P, Wang JJ, Wong TY, Fruttiger M, Tufail A, Egan CA. Diabetic macular ischaemia is associated with narrower retinal arterioles in patients with type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(1): 45-51.

Malem A, De Salvo G, West S. Use of MultiColor imaging in the assessment of suspected papilledema in 20 consecutive children. *J AAPOS.* 2016; 20: 532-536.

Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology.* 2004; 111(2): 218-224.

Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekofler S, Tritschler H, Ziegler R, Nawroth PP. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. *BioFactors.* 1999; 10: 157-167.

Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology.* 1998; 105(6):998-1003.

Muhlhauser I. Cigarette smoking diabetes: an update. *Diabet Med* 1994; 11: 36-33.

Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz* 2008; 38,168-75.

Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM., Haller JA, Quinlan E, Sung J. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(6), 961-969.

- Nishino T, Horii Y, Shiiki H, Yamamoto H, Makita Z, Bucala R, Dohi K.
Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end products within the vascular lesions and glomeruli in diabetic nephropathy. *Hum. Pathol.* 1995; 26: 308-313.
- Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses. *Faseb J.* 1995; 9: 484-496.
- Özdemir H. Optik Koherens Tomografi. *Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları.* 2009; 21-36.
- Pang CE, Freund KB. Ghost maculopathy: an artifact on near-infrared reflectance and multicolor imaging masquerading as chorioretinal pathology. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158: 171-178.
- Pearse A, Keane MD, FRCOphth, Srinivas R, Sadda MD. Retinal Imaging in the Twenty-First Century, *American Academy of Ophthalmology.* 2014; 121: 2489-2500.
- Ryan SJ. *Retina*, Vol II. 3rd ed. Singapore. 2001.
- Sergott RC. Retinal segmentation using multicolor laser imaging. *J Neuroophthalmol.* 2014; 34, 24-28.
- Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol.* 1993; 265: 783-93.
- Sim DA, Keane PA, Rajendram R, Karampela M, Selvam A, Powner MB, Fruttigr M, Tufail A, Egan CA. Patterns of peripheral retina and central macula ischemia in diabetic retinopathy as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography. *Am J Ophthalmology.* 2014; 158:144-153.

- Sim DA, Keane PA, Fung S, Karampelas M, Sadda SR, Fruttiger M, Patel PJ, Tufail A, Egan CA. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(1):417-23.
- Singh A, Stewart JM. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin.* 2009; 49(2), 1-11.
- Solmaz A, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Mıyane Yöntemleri, Retina Dejeneresansları: O'Dwyer PA, Akova YA. 2. Baskı, Ankara, Günes Kitabevi. 2010; 513- 38.
- Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R, Archer DB, Vlassar H. Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *Am. J. Pathol.* 1997; 150: 523-531.
- Tan AC, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG. Clinical Application of Multicolor Imaging Technology. *Ophthalmologica.* 2016; 236(1):8-18.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:854-65.
- Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet. Med.* 2001; 18: 945-959.
- Webb RH, Hughes GW, Pomerantzeff O. Flying spot TV ophthalmoscope. *Appl Opt.* 1980; 19: 2991–2997.
- Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2012 ;96(5):694-8.

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 94: 311-321.
- Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab.* 2003; 29: 77-87.
- Witmer MT, Kiss S. Wide-field imaging of retina. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58: 143-54
- Wolf G, Muller N, Mandecka A, Muller UA. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2007; 68(2):81-86.
- Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ, Robinson GS, Takagi H, Newsome WP, Jirousek MR, King GL. Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *Journal of Clinical Investigation.* 1996; 98: 2018-2026.
- Young RJ, McCulloch DK, Prescott RJ, Clarke BF. Alcohol: another risk factor for diabetic retinopathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 288: 1035-7.