

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA KAN ŞEKERİ, HBA1C VE BÖBREK
FONKSİYON TESTLERİNİN KOROID KALINLIĞI İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet DÜŞÜNÜR

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Tuğba GÖNCÜ

ŞANLIURFA
2017

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA KAN ŞEKERİ, HBA1C VE BÖBREK
FONKSİYON TESTLERİNİN KOROID KALINLIĞI İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet DÜŞÜNÜR

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Tuğba GÖNCÜ

ŞANLIURFA
2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında büyük katkıları olan, engin teorik ve pratik bilgilerini bizlere sabırla aktaran değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tuğba GÖNCÜ'ye, asistanlık süremde bilgi ve becerilerini özveri ile aktaran entelektüelliğinden de ayrıca faydalandığım insani ve ahlaki olarak da örnek alacağım kıymetli hocam, arkadaşıım, ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Fatih Mehmet ADIBELLİ'ye, bilgi birikimlerini ve deneyimlerini bizden esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Yrd. Doç. Dr. Ayhan SAĞLIK'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Halit OĞUZ'a, Prof. Dr. Sevin SÖKER ÇAKMAK'a, Prof. Dr. Mustafa GÜZEY'e, Doç. Dr. Ali AKAL'a, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatın tüm zorluklarına rağmen hep yanımda olan, her zaman büyük fedakarlıklar yapan biricik eşime, mutluluk kaynağım olan oğullarıma ve bana her türlü olanağı sunan hayatta hep desteklerini hissettiğim aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Mehmet DÜŞÜNÜR

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina embriyoloji, anatomi ve histolojisi	3
2.1.1. Retina Pigment Epiteli	4
2.1.2. Fotoresptör Hücreler	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	6
2.1.7. İç Pleksiform Tabaka	6
2.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası	6
2.1.9. Sinir Lifi Tabakası	7
2.1.10. İç Limitan Membran	7
2.1.11. Retina Topografik Anatomisi	8
2.1.12. Retinanın Vasküler Yapıları	11
2.2. Koroid Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi	12
2.2.1. Embriyolojik Gelişim	12
2.2.2. Histoloji	13
2.2.3. Anatomi	15
2.2.4. Koroid Fonksiyonları	17
2.2.5. Koroid Kan Akımının Regülasyonu	18
2.2.6. Koroid Kalınlığının Modülasyonu	18

2.2.7. Koroid Görüntüleme Yöntemleri	19
2.2.8. Optik Koherens Tomografi	20
2.3.Diyabetes mellitus	25
2.3.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi	25
2.3.2. Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri	26
2.3.3. Diyabetik Retinopatide Patofizyoloji	29
2.3.4. DRP'nin sınıflandırılması	31
2.3.5. Diyabetes Mellitusun Takibinde Kullanılan Kan Parametreleri	33
2.4.Böbrek Fonksiyon Testleri	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışma Protokolü	37
3.2. Çalışmaya Dışı Bırakılma Kriterleri	37
3.3. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	53
KAYNAKLAR	54

Tablo-1: Hastaların Gruplara Göre Demografik ve Klinik Özellikleri	41
Tablo-2: Hastaların Gruplara Göre SFK Ölçümleri	42
Tablo-3: Ölçümlerin Sınıf içi Korelasyon Katsayıları	43
Tablo-4: Hastaların Gruplara Göre Koroid Kalınlıklarının Dağılımı	44
Tablo-5: Hastaların Gruplara Göre HbA1c Oranları	45
Tablo-6: Hastaların Gruplara Göre AKŞ Düzeyleri	46
Tablo-7: Hastaların Gruplara Göre Üre Değerleri	47
Tablo-8: Hastaların Gruplara Göre Kreatinin Değerleri	48



Œekil-1: Retina Tabakaları	8
Œekil-2: Makula Anatomisi	9
Œekil-3: Koroid Tabakalarının Histolojisi	13
Œekil-4: Bruch Membranı	14
Œekil-5: Koroidal Kan Damarları ve Sinir İletimi	16
Œekil-6: Koroidi Besleyen Kan Damarları	17
Œekil-7: Yüksek Çözünürlüklü oct Görüntüsü	20
Œekil-8: İnterferometre ve Optik Koherens Tomografinin Çalışma Œeması	22



Grafik-1: Hastaların Gruplara Göre Ortalama Santral Foveal Kalınlık Değerleri	42
Grafik-2: Grupların Nazal 3000 µm, nazal 1500 µm, subfoveal, temporal 1500 µm, temporal 3000 µm düzeylerindeki koroid kalınlıkları	45
Grafik-3: Hastaların Gruplara Göre HbA1c Değerleri	46
Grafik-4: Hastaların Gruplara Göre Açlık Kan Şekeri Değerleri	47
Grafik-5: Hastaların Gruplara Göre Üre Değerleri	48
Grafik-6: Hastaların Gruplara Göre Kreatinin Değerleri	49



KISALTMALAR

RPE	: Retina pigment epiteli
İLM	: İnternal limitan membran
FAZ	: Foveal avasküler zon
OKT	: Optik kohorens tomografi
TD-OKT	: Time domain optik kohorens tomografi
SD-OKT	: Spektral domain optik kohorens tomografi
HP-OKT	:Yüksek penetrasyonlu optik kohorens tomografi
EDI	: Enhanced depth imaging(Geliştirilmiş derinlik görüntüleme)
DC	:Diyabetik koroidopati
DM	:Diyabetes mellitus
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı
DRP	: Diyabetik retinopati
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
DMÖ	: Diyabetik maküler ödem
HbA1c	: Hemogloblin A1c(glikozillenmiş hemogloblin)
DCCT	: Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması
NPDRP	: Nonproliferatif diyabetik retinopati
HT	: Hipertansiyon
BUN	: Kan üre nitrojeni
ETDRS	: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
WESDR	: Winconsin Diyabetik Retinopati Çalışması
KAMÖ	: Klinik anlamlı maküla ödemi
AGE	: İleri glikozilasyon son ürünleri
PKC	: Protein kinaz c
DRS	: Diyabetik retinopati çalışma grubu
DRSV	: Retinopati Vitrektomi Çalışma Araştırma Grubu
İRMA	: İntraretinal mikroanevrizmalar
ADA	: Amerikan diyabet birliği
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
EDGK	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

SE	: Sferik eşdeğer
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
SPSS	: Statistical Packagefor SocialScience
SFK	: Santral foveal kalınlık
AKŞ	: Açlık kan şekeri
SFKK	: Subfoveal koroid kalınlığı
İSYA	: İndosiyanın yeşili anjiyografi
KNV	: Koroid neovaskülarizasyonu
FFA	: Fundus flöresein anjiyografi
PED	: Pigment epitel dekolmanı
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme



ÖZET

Diyabetik Hastalarda Kan Şekeri, HbA1c Ve Böbrek Fonksiyon Testlerinin Koroid Kalınlığı İle Korelasyonu

Dr. Mehmet Düşünür

Göz Hastalıkları Anabilim Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışmada diyabetik retinopatisi (DRP) olan ve DRP'si olmayan diyabetik hastaların ve sağlıklı bireylerin maküler koroidal kalınlıklarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca koroidal kalınlığın hastanın sistemik durumunun ve diyabetinin kontrolünün göstergeleri olan açlık kan şekeri, HbA1c, üre ve kreatinin ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, kesitsel çalışmaya 120 tip 2 diyabet hastası ve 60 yaş, cinsiyet ve refraksiyon kusuru benzer sağlıklı birey (grup 1) dahil edilmiştir. Diyabetik hastalar DRP'si olmayan (grup 2, n=64) ve DRP'si olan (grup 3, n=56) olarak 2 grupta değerlendirilmiştir. Hastaların hiçbirisine daha önce DRP için tedavi uygulanmamıştı. Tüm hastaların detaylı oftalmolojik muayenesinden görme keskinliği, göz içi basınç ölçümleri, ön ve arka segment muayenesi bulguları not edildi. Maküler koroid kalınlığı ölçümleri için foveal, temporal ve nazal kesitlerde foveadan 1500 µm ve 3000 µm mesafeden ölçümler (sırasıyla SFKK, T1500, T3000, N1500 ve N3000) alındı. Tüm ölçümler spektral-domain optik koherens tomografi cihazında ve geliştirilmiş derinlik görüntüleme programı ile alındı. Hastaların kan örneklerinde açlık kan şekeri, HbA1c, üre ve kreatinin değerleri not edildi.

Bulgular: Çalışmamızda da SFKK, grup 2'de $289,6 \pm 65,4$ µm, grup 3'te $307,4 \pm 91,1$ µm ölçüldü. Bu değerler kontrol grubuna göre ($320,7 \pm 87,2$ µm) daha az olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,107$). Koroid kalınlıkları N3000, N1500 ve subfoveal bölgede gruplar arasında benzer bulundu (tümü için $p>0,05$). Fakat T1500 ve T3000 noktalarında gruplar arasında fark olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,045$ ve $p=0,009$). Serum HbA1c, kan şekeri, üre ve kreatinin

değerlerinin SFKK değeri ile korelasyonu değerlendirildiğinde herhangi istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,720$, $p=0,270$, $p=0,634$ ve $p=0,943$).

Sonuç: Çalışmamızda DRP'si olmayan ve DRP'si olan ama daha önce hiçbir tedavi uygulanmamış tip 2 diyabeti olan hastalarda koroid kalınlığının sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü. Koroid kalınlığı ile diyabetin sistemik kontrolünün göstergesi olan serum HbA1c, kan şekeri, üre ve kreatinin değerleri arasında bir korelasyon saptanamadı.

Anahtar Kelimeler: koroid kalınlığı, diyabetik retinopati, açlık kan şekeri, HbA1c, üre, kreatinin



ABSTRACT

Correlation Of Blood Sugar, Hba1c And Renal Function Tests With Choroidal Thickness In Diabetic Patients

Mehmet DÜŞÜNÜR, MD

Residency thesis, Department of ophthalmology

Aim: To evaluate and compare macular choroidal thickness in diabetic patients with and without retinopathy and healthy subjects. Also we aimed to evaluate any correlation between choroidal thickness and serum HbA1c, fasting glucose, urea and creatinin levels which are the determinants of systemic diabetic regulation.

Methods: This prospective, cross sectional study included 120 patients with type 2 diabetes and 60 age, sex and refractive error matched healthy subjects (group 1). The diabetic patients were divided into 2 groups: patients with no diabetic retinopathy (group 2, n=64) and those without diabetic retinopathy (group 3, n=56). None of the diabetic patients recieved any treatment for diabetic retinopathy. All patients underwent a complete ophthalmological examination including visual acuity, intra ocular pressure measurement, anterior and posterior segment examination. Choroidal thickness of each patient was measured at the fovea and horizontal nasal and temporal quadrants at 1500- μ m and 3000 μ m distance from the fovea (respectively SFCT, T1500, T3000, N1500 ve N3000). The measurements performed by using spectral-domain optical coherence tomography with enhanced depth imaging program. Fasting glucose, HbA1c, urea and creatinin levels were noted from serum samples.

Results: In this study, SFCT was $289,6\pm 65,4$ μ m in group 2 and $307,4\pm 91,1$ μ m in group 3. These values were thinner when compared to the control group ($320,7\pm 87,2$ μ m) however this difference was not statistically significant ($p=0,107$). Choroidal thickness at N3000, N1500 and fovea did not differ significantly between the groups ($p>0,05$ for all). However, choroidal thickness at T1500 and T3000 were found to be different between groups (respectively $p=0,045$ and $p=0,009$). There were no significant correlation between choroidal thickness and serum

HbA1c, fasting glucose, urea and creatinin levels (respectively $p=0,720$, $p=0,270$, $p=0,634$ ve $p=0,943$).

Conclusion: The patients with diabetes, with and without retinopathy who had no prior treatment had similar choroidal thickness compared to healthy control subjects. This study did not revealed any significant correlation between choroidal thickness and serum HbA1c, fasting glucose, urea and creatinin levels

Keywords: choroidal thickness, diabetic retinopathy, fasting glucose, HbA1c, urea ve creatinin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik retinopati (DRP) diyabetin en ciddi komplikasyonlarından birisi ve dünyada çalışan genç nüfusta görülen en sık körlük sebebidir (1). Dünyada diyabetik hastalarda DRP gelişme oranı % 35 olarak bildirilmiştir (2). Diyabetik retinopati gelişimi için diyabetin süresi, kan şekeri kontrolü ve bunun göstergesi olan HbA1c, diyabetin tipi, gebelik, hipertansiyon(HT) ve mikroalbüminüri önemli risk faktörleri olarak belirtilmektedir (3,2). Kan şekeri kontrolünün önemini vurgulayan pek çok çalışma mevcuttur (4,5). Glikolize hemoglobin olan HbA1c'nin normalin üstünde olduğu diyabetik hastalarda DRP gelişme riski 2,5 kat artmaktadır (4). Bununla beraber diyabetin önemli bir mikroanjiopatik komplikasyonu olan nefropati, kan basıncı ve fibrinojen düzeylerini yükselterek, lipoprotein profilini değiştirerek DRP gelişme riskini arttırmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'deki düşme, böbrek hastalığının ilk ve tek işareti olabilir. Bu yüzden GFR ölçümü böbrek hastalığından şüphelenildiğinde önemlidir (6). Kreatinin, kas hücrelerinde kreatin ve fosfokreatinden üretilen endojen bir maddedir. Üretim hızı neredeyse sabit düzeydedir. Bu yüzden plazma kreatinini kararlı durum konsantrasyonu GFR'yi yansıtır (7).

Pek çok klinik ve deneysel çalışmada DRP patogenezinde koroidal vaskülopati varlığı gösterilmiştir. Hua ve ark indosiyanın yeşili anjiyografi ile yaptıkları çalışmada koroidal kan akımındaki azalmanın DRP ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (8). Histopatolojik çalışmalarda da diyabetik hastalarda koryokapiller damarlarda azalma, oklüzyon, choroidal anevrizmalar gibi dejenerasyonlar izlenmiştir (9,10). Hatta bazı diyabetik hastalarda DRP ile açıklanamayan görme azalmalarının sebebi olarak diyabetik koroidopati(DK) suçlanmıştır (11). Koroidin dış retina katlarının perfüzyonundaki önemi nedeniyle koroid hasarı retina dış segmentlerinde fonksiyon kaybına sebep olabilecektir.

Önceki yıllarda diyabete bağlı koroidal değişiklikler üzerine çok az çalışma yapılmışken son yıllarda optik koherens tomografi (OKT) kullanımı ile retina ve koroid incelemelerinde yeni bir çığır açılmıştır. Spektral Domain OKT (SD-OKT) teknolojisi ile 5 µm'ye kadar yüksek rezolüsyonlu, kaliteli retina görüntüleri alınabilmektedir. Koroidin görüntülenmesi için kullanılan geliştirilmiş derinlik görüntüleme- Enhanced Depth Imaging (EDI) programı ile koroid çok daha yüksek rezolüsyonda in vivo görüntülenebilmektedir (12,13). Bu teknolojilerin gelişmesiyle birlikte koroidin yapısı noninvazif bir şekilde incelenmekte ve DRP, santral seröz koryoretinopi, yaşa bağlı

maküla dejenerasyonu gibi oküler hastalıkların patogenezi ile ilgili ipuçları yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.

Diyabetik hastalarda koroid kalınlığının değerlendirildiği çalışmalarda farklı bulgular bildirilmiştir. Querques ve ark ve Esmaelpour ve ark yaptıkları çalışmalarda diyabetik hastalarda DRP izlenmesi dahi koroid kalınlığında ciddi azalma göstermişlerdir (14-16). Koroid kalınlığındaki bu incelmanın azalmış kan akımına bağlı olduğu ve bunun da DRP'yi tetikleyen faktör olduğu öne sürülmüştür. Diyabetik hastalarda koroid kalınlığının azladığını belirten bu yayınlardan farklı olarak bazı çalışmalarda koroid kalınlığının arttığı gösterilmiştir (17,18,19). Kim ve ark DRP olan olgularda koroid kalınlığında anlamlı artış saptamış ve tedavi uygulanmayan hastalarda koroid kalınlığının DRP ciddiyeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (17). Koroid kalınlığı ile ilgili bu farklı görüşlere rağmen DRP için uygulanan hem lazer tedavilerinin hem de anti-VEGF tedavilerin koroid kalınlığını azalttığı literatürde daha tutarlı bir şekilde bildirilmektedir (17,20,21). Fakat hala DRP gelişmesi ve sürecinde koroidin rolü net değildir. Diyabetin koroide, koroidin de DRP'ye olan etkisi ve koroidopati ile DRP etkileşimi ile ilgili cevaplanması gereken çok soru bulunmaktadır.

Bu çalışmada daha önce hiç tedavi uygulanmamış hafif ya da orta DRP'si olan ve DRP'si olmayan diyabetik hastalarda ve yaş, cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerde maküler koroidal kalınlığın SD-OKT ile EDI yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca koroidal kalınlığın hastanın sistemik durumunun ve diyabetinin kontrolünün göstergeleri olan AKŞ, HbA1c ve böbrek GFR'nin bir göstergesi olan serum kreatinin ve üre düzeyleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Retina; koroid ve vitreus arasında bulunan, gözün en iç kısmında yer alan nöral tabakadır. Işık enerjisinin nöral sinyallere dönüştüğü bölgedir. Embriyolojik olarak retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu meydana gelir. İntrauterin hayatın ilk ayında optik vezikül yüzey ektoderme doğru yaklaşır ve lens vezikülü görülmeye başlar. Aynı zamanda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile birlikte ikincil optik vezikül meydana gelir. İkincil optik vezikülün dış tabakası retina pigment epitelini (RPE), iç tabakası da retinanın diğer katlarını meydana getirmektedir (22).

Retina, optik sinirden önde ora serrataya kadar uzanmaktadır. Retina iki bölümde incelenir, birinci bölüm görme aksının üç önemli hücrelerini (fotoreseptör hücreler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri) içeren nöro-sensöryel bölümdür. İkinci bölüm ise alttaki koroid tabakasına yapışmış tek sıra hegzagonal hücrelerden meydana gelen RPE bölümüdür. Bu iki retina bölümü arasında mevcut potansiyel bir boşluk olan subretinal aralık bulunmaktadır. Nöro-sensöryel bölüm ön kısımda siliyer cisim pigmentsiz epitelium hücrelerine, RPE bölümü ise siliyer cisim pigmentli epitelium hücrelerine dönüşerek sonlanmaktadır. Işık mikroskobu ile incelendiğinde retinanın laminar bir yapıda olduğu görülmektedir. Bu görüntüye göre retina histolojik olarak önden arkaya doğru 10 tabakada incelenebilir.

1. İç limitan membran (İLM)
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotoreseptör tabaka
10. Retina pigment epiteli

2.1.1.Retina Pigment Epiteli

Nöral retina ile koroid arasında uzanım gösteren melanin içeren epitelyal tabakadır ve fotoreseptör tabakanın fonksiyonları için çok önemlidir. Retina pigment epitel hücreleri çok miktarda melanozom içerirler. Pigment yoğunluğunun retinanın bölgelerine göre değişiklik göstermesi retinaya oftalmoskopik olarak tipik bir görünüm kazanmasına sebep olur. Özellikle maküla ve ekvator bölgesindeki hücreler bol miktarda melanin içerir. Retina pigment epitel hücrelerindeki diğer pigment ise lipofuksindir. Lipofuksin fotoreseptör dış segmentlerinin tamamlanmamış fagositoz artığı olarak varsayılmaktadır ve miktarı yaşla birlikte artmaktadır. Hücrelerin apikal kısımlarına yerleşmiş olan parmaklı çıkıntılar fotoreseptör dış segmentlerini çevreler. İki hücreyi birbirine bağlayan hücreler arası bir bağ yoktur. Aralarında potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Bu boşluk RPE hücrelerinin apikal kısımlarında bulunan aktif Na-K pompası ve basal membranlarında bulunan bikarbonat-klor pompası sayesinde oluşan negatif basınç ile korunmaktadır. Ayrıca RPE hücreleri arasında zonula adherens ve zonula okludens tipinde sıkı bağlantılar bulunur ve bu bağlantılar dış kan – retina bariyerini meydana getirir. Bu bariyer koryokapillaristeki hücre dışı sıvının retina altı alana geçişine engel olur. Retina pigment epiteli fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A metabolizması, dış kan-retina bariyerinin devamlılığı, fotoreseptör dış segmentinin fagositozu, içerdiği melanin granülleri sayesinde ışığı absorbe ederek ışık saçılmasını engellemesi, ısı transferi, interfotoreseptör matriks içeriğinin üretimi ve devamı, bir bazal membran gibi davranışları, konların dış segmentini saran kılıflarla metabolik alışveriş ve koryokapillaristen gelecek olan maddelerin retinaya aktif transport yoluyla seçici olarak iletilmesi gibi retina için hayati görevler yapmaktadır (23).

2.1.2. Fotoreseptör Hücreler

Koni ve basil olarak adlandırılan 2 tip fotoreseptör hücre vardır ve bunlar RPE ile yakın ilişki içindedir. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki segmenti vardır. Işığa duyarlı dış segment, mukopolisakkarit matriks ile sarılmış ve RPE apikal uzantıları ile temas halindedir. Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri ile RPE arasında sıkı bağlantılar ve diğer intersellüler bağlantılar yoktur. Bu iki tabakanın apozisyonundan sorumlu faktörler henüz tam anlaşılmamıştır, fakat aktif transportla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (24).

Basiller: Çapları 2–5 µm, boyları 100–120 µm olan, alaca karanlıkta ve gece görmeden sorumlu olan basiller foveada hiç bulunmamakla birlikte ve perifere doğru hızla artar, uç periferde hafifçe azalır.

Koniler: Boyları 65–75 µm olan, kalınlıkları 5–8 µm ve foveada 1,5 µm olan silindir şeklinde hücrelerdir. Toplam sayıları 6,3-6,8 milyon kadardır. Parlak ışıkta görme, renkli ve keskin görmeden sorumludurlar. İnsan retinasındaki koniler 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere üç ışık spektrumu içindeki fotonları absorbe ederler (25).

2.1.3. Dış Limitan Membran

Komşu fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri ve müller hücrelerinin apikal yüzeyleri arasındaki zonula adherens tipinde bağlantılarca meydana getirilmektedir, diğer glial hücreler de (fibröz ve protoplazmik astrositler ve mikroglial hücreler) bu yapıya katılmaktadır. Gerçek bir membran yapısı göstermemektedir. Periferik retina bölgesinde RPE ile birleşip sona ermektedir.

2.1.4. Dış Nükleer Tabaka

Rod ve kon hücrelerinin gövde ile nükleuslarının oluşturduğu tabakadır. Retina genelinde beş katlı olup, en dıştaki tek kat konların nükleuslarından, içteki dört kat ise rod nükleuslarından meydana gelmektedir. Parafoveal bölgede konların yoğunluk kazanması sebebiyle dış nükleer tabaka yaklaşık on katlı bir tabaka olmaktadır.

2.1.5. Dış Pleksiform Tabaka

Fotoreseptör sonlanmalarının horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı retina tabakasıdır. Rod sonlanmalarının oval olması sebebiyle "sferül", kon sonlanmalarının ise geniş ve ayaksız çıkıntılar tarzında olması nedeniyle "pedikül" şeklinde isimlendirilmiştir. Fotoreseptörler her sinapta bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurar, bu yapı "triad" olarak isimlendirilir. Rod hücreleri tek triada sahiptir. Konlar birden fazla triada sahip olabilirler. Dış pleksiform tabaka makula bölgesinde rod ve konların aksonlarının daha uzun ve oblik olması sebebi ile daha kalın bir yapıya sahiptir ve Henle tabakası olarak isimlendirilir.

2.1.6. İç Nükleer Tabaka

Dış kısımdan içe doğru horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, Müller hücreleri ve en iç kısımda amakrin hücrelerinin gövde ve nükleuslarının katılımı ile bu tabaka meydana gelmektedir. Horizontal hücreler fotoreseptör–bipolar hücre sinapslarında elektriksel uyarıyı düzenlemekle görevlidirler. Bipolar hücreler görme aksının ikinci sıra nöronu olup büyük bir çekirdeğe sahiptirler. Dıştaki dendritleri ile fotoreseptörler ve horizontal hücreler ile sinaps yaparken, aksonları ile de gangliyon hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. Nörotransmitter olarak glutamat kullanılmaktadırlar. Toplam onbir çeşit bipolar hücre tanımlanmış olsa da rodlar için özel ve tek tip bir bipolar hücre tipi bulunmaktadır. Foveanın bir milimetre uzaklığından başlayıp tüm perifere yayılan rod bipolar hücreleri santralde 10-15, perifer retinada ise 60-80 rod sferülü ile bağlantı meydana getirir. Rod bipolar hücrelerinin tümü "on (açık)" ileti hücreleridir ve alacakaranlıkta görmeden sorumludur. Kon hücreleri ise aydınlıkta renkli ve keskin görmeden sorumludur. İnterpleksiform hücreler amakrin hücrelerle beraber yerleşimlidir. Retinanın iskelet desteğini oluşturan Müller hücrelerinin çekirdekleri de bu tabakada yer almaktadır. En iç kısma yerleşmiş olan amakrin hücrelerin uzantıları gangliyon ve bipolar hücreler ile sinaps yapmakta ve uyarıyı engelleyici yönde düzenlemede görev almaktadırlar.

2.1.7. İç Pleksiform Tabaka

Bipolar hücreler ve amakrin hücrelerin aksonları ile gangliyon hücrelerinin dendritlerinin yaptıkları sinaptik bağlantılar bu tabakayı oluşturmaktadır.

2.1.8. Gangliyon Hücre Tabakası

Bu tabakayı gangliyon hücrelerinin gövdeleri oluşturmaktadır. Gangliyon hücreleri görme aksının üçüncü sıra nöronlarıdır. Gangliyon hücresi bipolar (bir akson – bir dendrit) olabileceği gibi multipolar (bir akson – birden fazla dendrit) da olabilir.

Değişik şekilde sınıflandırılmaktadırlar. Lateral genikülat cisimdeki sonlanış yerine göre P (parvoselüler) tip ve M (Magnoselüler) tip olarak ikiye ayırmak mümkündür. P tip hücreler keskin ve renkli görmeden sorumlu iken M tip hücreler kaba hareketlerin algılanmasında görevlidirler. Her gangliyon hücresinin bir adet aksonu bulunmaktadır. Gangliyon hücre aksonları retina iç yüzeyine paralel seyredip optik sinir başından gözü terk ederler. Bu aksonların 90%'ı aldığı uyarıyı beyinde

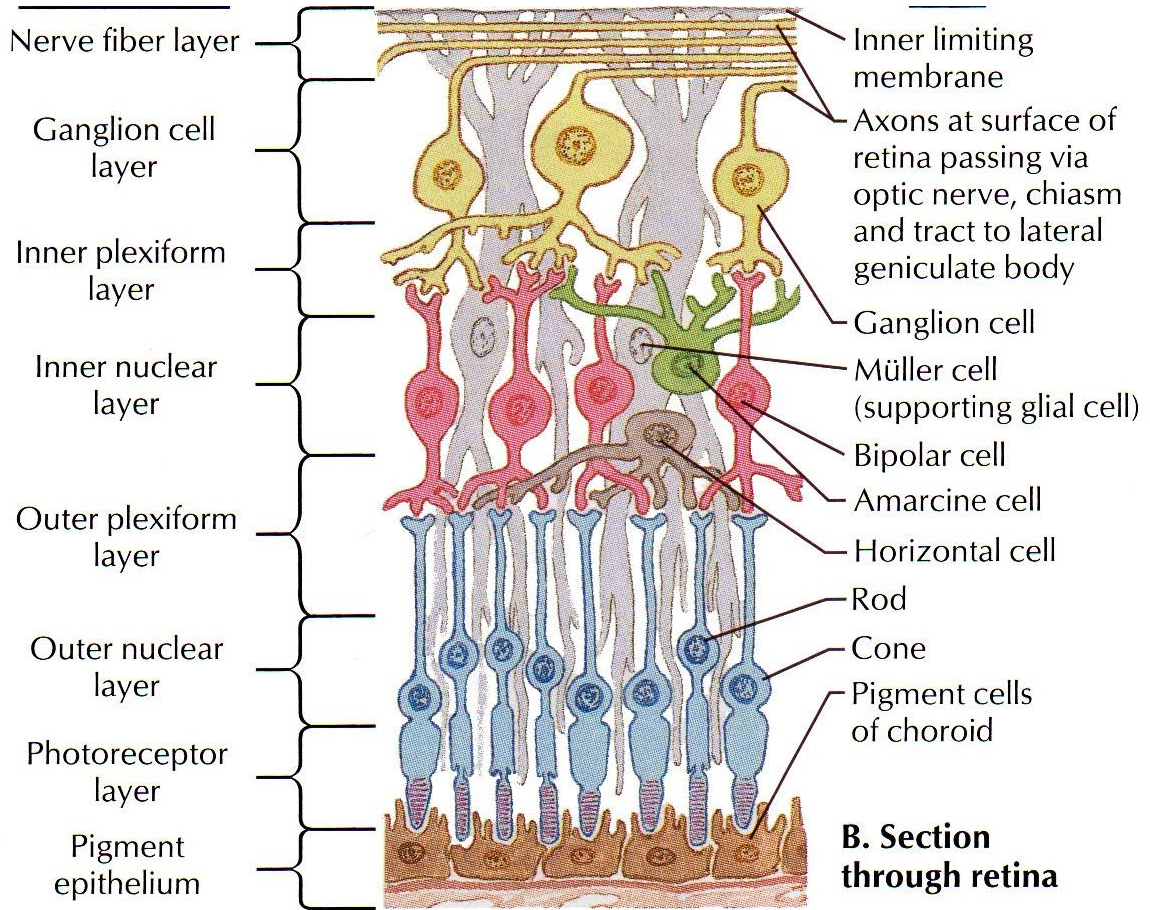
dorsolateral genikülat çekirdeğe iletirken diğer kısmı pupiller refleks arkı için subtalamik bölgede sonlanmaktadır. Maküлада bir fotoreseptör hücresine bir gangliyon hücresi düşerken, perifer retinada bu oran 130 fotoreseptör hücresine bir gangliyon hücresi şeklinde olmaktadır.

2.1.9. Sinir Lifi Tabakası

Bu tabaka gangliyon hücre aksonlarının demetler halinde biraraya gelmesi sonucunda meydana gelmiştir. Sinir lifi tabakası optik disk kenarında en kalın iken, perifere doğru gittikçe incelir. Gangliyon hücrelerinin aksonları retina içinde miyelin kılıf taşımazlar, optik diskin lamina kribrozısından sonra miyelinle sarılarak optik siniri meydana getirirler ve bu sebeple optik sinirin kalınlığı iki katına çıkmaktadır.

2.1.10. İç Limitan Membran

Retina iç yüzeyinde yerleşen gerçek bir membrandır. Üç tabakadan meydana gelir. İçten dışa doğru lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna olarak tanımlanır. İç Limitan Membranın içeriğinde laminin, fibronektin, tip I ve IV kollagen yer almaktadır. İç Limitan Membranın retinal kısmı Müller hücrelerinin ayaklı uzantıları ve bazal membranınca, iç kısmı mukopolisakkarit ve vitreus fibrillerince şekillendirilir. İç Limitan Membran kalınlığı ve yerleşimi yaşla değişiklik göstermektedir. Kalınlığı vitreus tabanında 50 nm civarındadır. Ekvatora doğru kalınlaşarak 306 nm'ye çıkar, en kalın olduğu yer 1887 nm değeri ile perifoveal alandır. Foveolar bölgede 10-dır. İç Limitan Membran büyük retinal damarlar üzerinde incelmekte veya yer yer kaybolmaktadır (23).

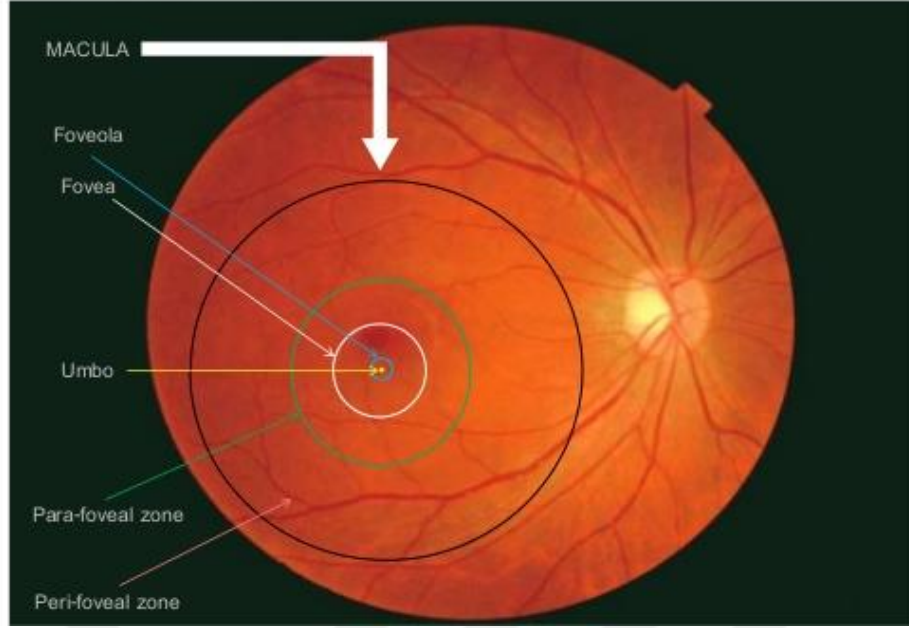


Şekil-1: Retina Tabakaları (26)

2.1.11. Retina Topografik Anatomisi

Retina oftalmoskopik ve mikroskopik olarak incelenebilir. Oftalmoskopik olarak retina, Santral retina (maküla) ve periferik retinadan (ekvator ve ora serrata) meydana gelir.

Maküla: Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea birlikte makülayı meydana getirirler. Maküla periferik retinaya oranla daha kalın ganglion hücre tabakasına sahiptir. Makülada ganglion hücre tabakası birkaç hücre kalınlığındayken, periferik retinada sadece bir hücre kalınlığındadır (27).



Şekil-2: Makula Anatomisi (28)

Umbo: Fovea retina merkezindeki çukurluk olarak kendini gösterir; kenar, yamaç ve taban kısımlarından oluşmuştur. Tabanı foveola'ya karşılık gelir ve bunun da merkezine umbo denilmektedir. Umbo, makulanın tam ortasında olup en yüksek görme keskinliği sağlayan retina alanıdır. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveolar reflerdir. Burası retinanın en ince olduğu yerdir (0,13 mm). Bu terimler anatomik terimlerden ziyade klinik terimlerdir. Foveola ve umbo'da koni tipi fotoreseptörler baskındır. En yüksek koni konsantrasyonu, umbo'da, 150-200 µm çapında bir alanda bulunur ve burası santral koniler demeti olarak adlandırılır (27).

Foveola: 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında bir fovea çukurluğudur. Santral koniler demeti foveola tarafından çevrelenmiştir. Bu bölge avasküler olup koniler burada çok miktarda paketlenmiş ve eksternal limitan membranla bağlanmıştır. Foveola umbo ile birlikte dış retinanın en görülebilir kısmını oluşturur.

Patolojik durumlarda, normal foveolar refle kaybı, glial bozulmanın (akut sinir hücresi hasarı) göstergesi olabilir. Bu bozulma primer olarak veya ince olan İLM'ye sıkıca bağlı vitreus aracılığıyla sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir. Böylece foveal refle kaybı, glial hücrelerin ve

sekonder olarak konilerin traksiyonu ve ödemeine işaret edebilir. İç gliyal tabaka kist benzeri skizis oluşturacak şekilde nükleer tabakadan ayrılabilir (27).

Fovea: Santral retinanın vitreusa bakan tarafında hafif bir çöküklük halinde görülür. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde ve 0,8 mm aşağısında bulunur ve yaklaşık 1,5 mm çaplı bölgedir. Foveanın derinliği ortalama 0,25 mm'dir. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler yer almaktadır ve bu hücreler yüksek görme kalitesi için özelleşmişlerdir. Fotoreseptör aksonları merkezi 100 µm lik alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz. Bu anatomik özelliklerden dolayı ışık saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın eğiminde yer alırlar. Fovea santralindeki rodların olmadığı saha yaklaşık 350-600 µm çapındadır.

Parafovea: Fovea kenarını çevreleyen, 500 µm kalınlığında bir kısımdır. Burada iç nükleer tabaka, ganglion hücreleri tabakası ve sinir lifleri tabakası çok kalındır. 4-6 tabaka ganglion hücresi ile 7-11 tabaka bipolar hücresi yer alır. Hücreler bu bölgenin periferinde sayı olarak azalma gösterir.

Perifovea: Perifovea, parafovea'yı saran, 1500 µm genişliğinde bir bölgedir. Burada ganglion hücreleri periferik retinadakinin benzeri olarak tek hücre kalınlığına kadar düşmektedir. Foveal Avasküler Zon (FAZ): Retinal damarların bulunmadığı 0,5-0,6 mm çaplı alandır. Foveanın içine, foveolanın dışına yerleşmiştir. Kan retina bariyeri iki ana yapıdan meydana gelir;

1-Dış Kan-Retina Bariyeri: Komşu iki RPE arasındaki sıkı bağlantılardan (zonula okludens, zonula adherens) meydana gelir.

2-İç Kan-Retina Bariyeri: Retinal kapiller endotelleri arasındaki sıkı bağlantılardan ve endoteli çevreleyen perisitlerden meydana gelir. Foveanın en merkezdeki kısmında kapillerler yoktur. Normal kişiler arasında FAZ'ın büyüklüğünün değişik olduğu sanılmaktadır. Fakat boyutları yaklaşık olarak 400-500 µm çapındadır.

Periferik Retina: Perifer retina, yakın, orta, uzak ve uç perifer olarak birbirinden ayrılmıştır. Yakın perifer 1,5 mm genişliğindeyken, orta perifer, yaklaşık 3 mm genişliğindedir. Uzak perifer ekvator ile ora serrata arasında kalan alandır. Ora serrata ve pars plana ise uç perifer olarak adlandırılır (27).

Ekvator: Yakın periferde 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3 mm genişlikteki alandır. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında yaralmaktadır. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir.

Ora Serrata: Nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği alandır. Ora serratada fotoreseptör bulunmaz. Burada RPE silyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, müller hücreleri pigmentsiz epitele, İLM ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklık temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir. Retina ora serratada 20-30 adet parmaklı uzantılar vererek testere dişi görünümü verir.

2.1.12. Retinanın Vasküler Yapıları

A. Arterler: Santral Retinal Arter: Oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde önce alt ve üst, sonra datemporal ve nazal dallara ayrılarak retinanın dört kadrantına yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve içlimitan zarı katında seyreder. Santral retinal arter dallanmaları ikiye ayrılma şeklinde olur. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşür. Yapısal olarak son arter özelliği taşır.

B. Siliyoretinal Arter: Koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn-Haller arter çemberinden köken alır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini besler. Siliyoretinal arter, popülasyonun % 6-20'sinde bulunur.

C. Venler: Ora serratada venler arterlere göre daha perifere giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederler ve papillada toplanarak santral retinalveni oluştururlar. Arter ve venler ortak fasyayı paylaşırlar ve çaprazlaşma gösterebilirler. Santral retinal ven, venaoftalmikaya sonra da kavernoöz sinüse dökülür. Venlerin çapları arterlere göre daha geniştir. Normalde arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

D. Kapiller Damarlar: Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapiller damarlar bulunur. Koryokapillerlerin duvarlarında geniş pencereleme bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri ve perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1'dir. Bu yapı iç kan-retina bariyerini oluşturmaktadır. Retina kapillerleri yüzeysel vadedin olmak üzere iki ağ şeklindedirler. Yüzeysel kapillerler; retina sinir lifleri katındadırlar. Derin kapillerler; iç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerindedir. Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlerden kaynaklanırlar ve onlara dikine gelen kapillerlerle bağlıdırlar. Dış pleksiform katı, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen bölge arasındadır (29).

2.2. Koroid Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Koroid terimi Latince “membran” ve “yapı” kelimelerinden köken almıştır. Koroid dokusu ile ilgili çalışmalar yüzyıllar öncesine dayanmakta olup, koryokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmıştır (30).

2.2.1. Embriyolojik Gelişim

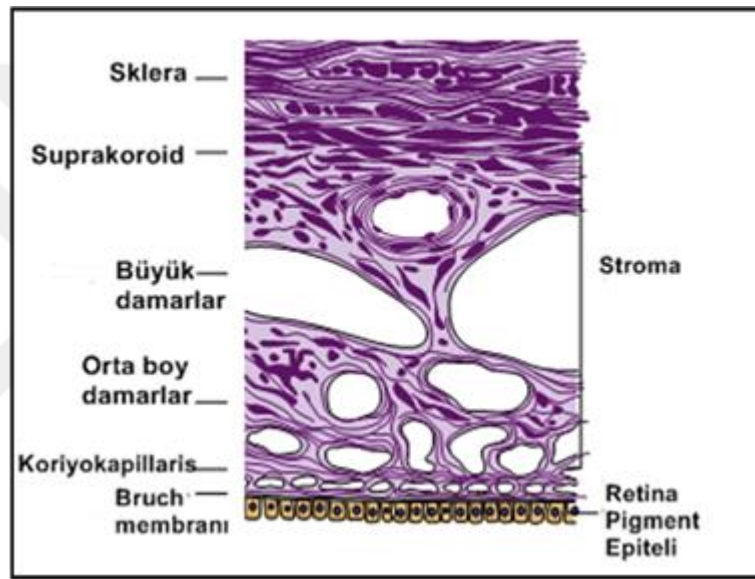
Koroid dokusu mezoderm ve nöral ektodermden köken almaktadır. Hayvanlarda işaretli nöral krest hücreleri ile yapılan çalışmalar koroidin sadece kan damarlarının endoteli ve Bruch membranının iç bazal membranı hariç diğer kısımlarının nöral krest hücrelerinden köken aldığını göstermektedir (30).

Koroid göz taslağını çevreleyen mezenşimal dokunun iç tabakasından oluşur ve piamaterle devamlılık gösterir (31). Retina pigment epiteli de koroid gelişiminin uyarılması için gereklidir. Koroidin gelişimi optik çukurun ön bölgesinde başlar ve optik sapa doğru arkaya uzanır. Koroidal gelişim çukur çevresinde koroid stroma hücrelerine farklılaşacak olan nöral tomurcuk hücrelerinin kondensasyonlarına eşlik eder. Endotelle döşeli kan alanları, bu mezenşimal dokuda izlenir ve optik çukurun kenarında embriyonik annüler damar olarak izlenir. Gestasyonun 4. ve 5. haftalarında koryokapillaris farklılaşmaya başlar. İlk koroid kan damarları 15. haftada görülmeye başlar ve 22. haftada arter ve venler ayırt edilebilir (32). Melanozomlar dış koroid ve suprakoroid alanlardaki melanositlerde 24–27. gestasyon haftalarında izlenmeye başlar (33).

2.2.2.Histoloji

Koroid histolojik olarak 5 tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar içten dışa doğru sırasıyla:

1. Bruch membranı
2. Koryokapillaris
3. Sattler tabakası
4. Haller tabakası
5. Suprakoroid olarak sınıflandırılır.

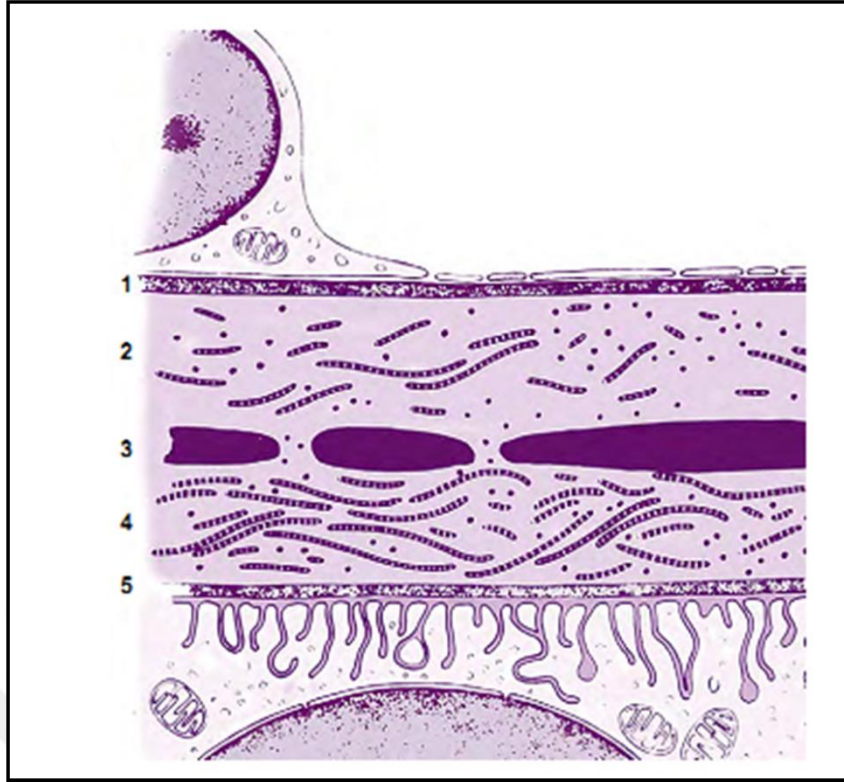


Şekil-3: Koroid Tabakalarının Histolojisi (34)

Koroidin en içteki tabakası Bruch membranı olup, Bruch membranı da 5 tabakadan oluşmaktadır.

Bu 5 tabaka dıştan içe doğru sırasıyla:

1. Koryokapillarisin bazal membranı
2. Dış kollajen tabaka
3. Elastik tabaka
4. İç kollajen tabaka
5. Retina pigment epitelinin bazal membranı şeklinde tanımlanır



Şekil-4: Bruch Membranı; 1. Koriyokapillarisin fenestre bazal membranı, 2. Dış kolajen zon, 3. Elastik tabaka, 4. İç kolajen zon, 5. Pigment epitel hücrelerinin bazal membrane (34).

Bruch membranı çocuklarda arka kutupta yaklaşık 2 μm kalınlıkta olup yaşla beraber kalınlığı artmaktadır. Bruch membranı erişkinlerde peripapiller alanda yaklaşık 2–4 μm kalınlıkta olup periferde 1–2 μm kalınlıktadır.

Koryokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmış, 1838’de Eschricht tarafından adlandırılmıştır (30). Koryokapillaris tabakasının benzersiz yapısı koroidin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için büyük öneme sahiptir. Yoğun anastomoz oluşumu gösteren kapiller bir ağ olup, Bruch membranına komşu ince bir tabakadır. Kapiller endotel hücrelerinin bazal membranı Bruch membranının en dış tabakasını meydana getirir. Koryokapillaris kapiller ağın en yoğun olduğu yer olan foveada 10 μm kalınlıktadır. Perifere doğru gittikçe incelik ve kalınlığı 7 μm ’a kadar düşer (35). Belirgin sınırlı lobüler yapılar tarzındadır. Merkezinde bir besleyici arteriolü ve periferinde de direne eden venülleri bulunmaktadır. Kapillerler Sattler tabakasındaki arteryollerden köken alır. Sattler tabakasındaki her bir arteryol, koryokapillarisde altıgen veya lobüler şekilli bir kapiller ağ tabakasını besler. Koryokapillarisin dış kısmında Sattler tabakasına komşu bir fibröz tabaka yer alır. Bu tabakadan kapillerlerin arasından geçerek Bruch

membranının dış fibröz tabakasına uzanan kollajen liflerden oluşan sütunlar yer alır. Bu sütunların kapillerlerin çapının sabit tutulmasında fonksiyonu olabileceği tahmin edilmektedir (35).

Koroidin damar tabakası dışta büyük kan damarlarının yer aldığı Haller tabakası ve içte orta ve küçük boy arterlerin ve koryokapillaris besleyen arteryollerin yer aldığı Sattler tabakasından meydana gelir. Ekstravasküler doku kollajen ve elastik lifler, fibroblastlar, vasküler olmayan düz kas hücreleri ve çok sayıda büyük melanositler içerir. Ayrıca diğer bağ dokularında olduğu gibi çok miktarda mast hücresi, makrofaj ve lenfosit yer alır.

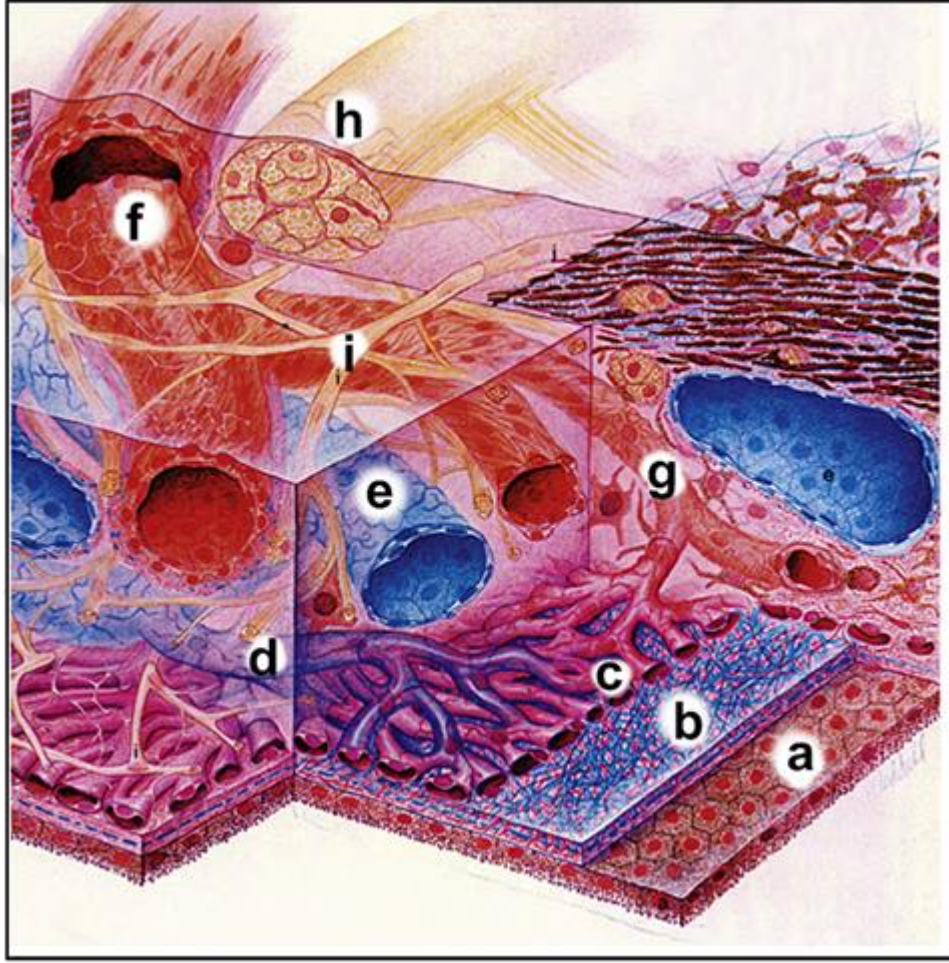
Koroid ile sklera arasında geçiş bölgesini oluşturan suprakoroid tabakası kollajen lifler, fibroblastlar ve melanositler ihtiva eder. Yüksek melanosit içeriğinden dolayı koyu renklidir. Suprakoroidin en dış tabakası olan lamina fusca ise ince elastik ve kollajen liflerin oluşturduğu, arkada daha sıkı, önde daha gevşek sklera ile yakın ilişkili bir yapıdır (36) Yaklaşık 30 µm kalınlığında olup, yassı fuziform melanositler, fibroblast benzeri hücreler ve yer yer miyelinli akson demetleri içerir.

2.2.3. Anatomi

İnternal karotid arter sıklıkla durayı delerek kavernöz sinüse girdikten sonra ilk büyük dalı olan oftalmik arteri verir. Oftalmik arter büyük dalları olan santral retinal arter, arka siliyer arterler ve muskuler dallarına ayrılır. Uzun siliyer arterler medial ve lateral olarak iki tanedir. Koroidal havza bölgeleri bu iki arterin beslediği alanların ortasında kalan ve optik disk ile maküla arasındaki dikey hizalanmış bölgelerdir. Arka siliyer arter iki uzun ve birçok kısa arka siliyer arter (yaklaşık 16-20) olarak dallara ayrılır. Kısa arka siliyer arterler peripapiller bölge ve submaküler bölgeden koroidin orta ve arka kısmını beslerken, uzun arka siliyer arterin rekürren dalları koroidin ön kısımlarını besler. Kısa siliyer arterler optik sinir etrafından dairesel şekilde skleraya girerler. Arterler sklera içerisinde optik sinir etrafında anastomoz göstererek Zinn-Haller halkasını meydana getirir. Zinn-Haller halkasındaki arter dalları optik sinirin pial dolasını, lamina kribroza ve sinir lifi tabakasını besler. Diğer dalları ise arka üveya besler. Arka koroid içerisinde damarlar koryokapiller olarak dal verirler. Önve arka damarların birleştiği havza alanı ekvator çevresidir (37).

Koroid vorteks venöz sistemi ile drene olur. Vorteks venleri 4 ile 7 arasında (sıklıkla 6) arasında değişir. Her bir glob kadranından 1 ya da 2 vorteks veni ekvator çevresinden çıkar. Vorteks

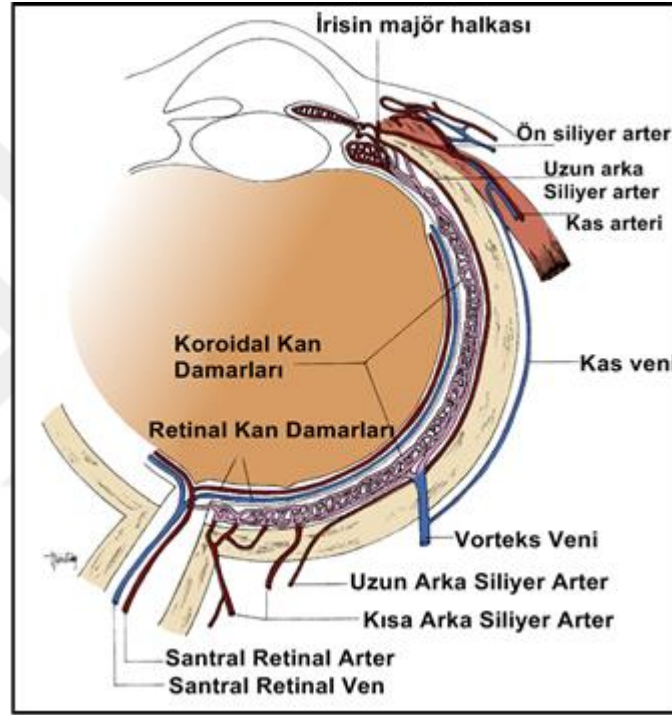
venleri üst ve alt orbital venlere drene olur. Oftalmik venlerden üstteki kavernöz sinüse, alt oftalmik ven pterigoid pleksusa drene olur. Retina kan damarları retinanın iç katmanları tarafından beslenirken, dış katmanları koriyokapillaristen diffüzyon yolu ile beslenir. Koroid boyutuna göre vücutta en fazla kanlanma gösteren organlardan biridir ve gözün kanlanmasının % 80'ine yakınından sorumludur. Koroidal dolaşım sistemi fotoreseptör tabakasının beslenmesi yanında, metabolik işlemler nedeniyle oluşan ısının regülasyonundan da sorumludur.



Şekil-5: Koroidal Kan Damarları ve Sinir İletimi; a. Retina pigment epiteli, b. Bruch membranı, c. Koriyokapillaris, d. Koriyokapillaris vorteks venlerine drene eden venüller, e. Vorteks venleri, f. Kısa siliyer arterler, g. Kısa siliyer arteri koriyokapillarisine bağlayan arteriyoller, h. Kısa siliyer sinir, i. Kısa siliyer sinir (34)

Koroid genel olarak lobuler bir yapı gösterir. Bu yapı arka siliyer arterlerden başlar ve vorteks venlere de yansır. Segmental dağılımdan dolayı geniş ve orta koroidal arterler son arter gibi davranış gösterirler. Her bir terminal koroidal arteriyol bağımsız poligonal koriyokapiller segmenti

(lobül) besler. Lobüller venüller tarafından drene edilir. Lobüller anatomi segmental dolun paternine yol açar. Arteriyollerden venüllere geçiş kesintilidir. Koriyokapiller patern arka duvardan ora serrataya farklılık gösterir. Arka kısımlarda lobüler patern daha belirgin olup, her bir lobül yaklaşık 300 µm iken, ekvator ve periferde lobüler patern azalarak 1500 µm'luk daha geniş yapılar oluşturmaktadır. Koriyokapillaris geniş damar çapına 20-25 µm sahiptir. Geniş damar çapı diğer kapillerden farklı olarak birden çok kırmızı kan hücresinin geçişine izin verir. Ayrıca koriyokapillaris 700-800 µm fenestrasyon gösterir. Fenestrasyon RPE'ye dönüktür ve hızlı molekül transportuna izin verir (27).



Şekil-6: Koroid Besleyen Kan Damarları (34)

2.2.4. Koroid Fonksiyonları

Vücutta damarlanması en yoğun dokulardan biri olan koroidin klasik olarak bilinen fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Retina pigment epitelini ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının beslenmesi koroid tarafından sağlanır. Ayrıca koroidin başka fonksiyonlarının da olduğu gün geçtikçe daha net belirtilmektedir. Bu fonksiyonların başlıcaları termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasıdır (35). Ayrıca ışık absorpsiyonuna katkı sağlaması ve kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basıncın

düzenlenmesine katkı sağlaması diğer olası fonksiyonlarıdır (35,25). Koroid, uveoskleral yol üzerinden aköz hümörün drenajında da rol oynar.

2.2.5. Koroid Kan Akımının Regülasyonu

Koroid kan akımı otonomik sinir sistemi kontrolü altındadır ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Koroid diğer dokulara kıyasla çok yüksek hacimde kan akımına sahiptir. Koroid kan akımının bu denli yüksek olmasının sebebi halen tam olarak anlaşılammakla birlikte, retina sıcaklığının sabit tutulmasının bu yüksek kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca koroidin yüksek kan akımının olması geniş bir güvenlik aralığının olmasını da sağlamakta, bu sayede akımın azalmasına karşı yüksek bir tolerans göstermekte ve fonksiyonel bir yan etki görülmemektedir. Ancak dış retina tabakaları koroid kan akımına bağımlı olup, genellikle hipertansif kardiyovasküler hastalıklar ve diyabette karşılaşılabildiği şekilde koroidal kan akımında ciddi bir azalma söz konusu olursa, retinal ödem oluşmaktadır. Koroid kan akımının otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik HT'nin etkilerinden kısmen korunmayı da sağlar. Sistemik dolaşımı etkileyen ajanlar da koroid kan akımını etkileyebilir ancak bu etki her zaman tahmin edildiği gibi değildir. Epinefrin ve anjiyotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direncin yükselmesine sebep olur. Ama koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid akımında çok düşük etkisi olur. Ayrıca vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da etkisi çok düşüktür. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımının artmasına neden olur, sempatektomi ise azaltır. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme sebep olur. Yani koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması şarttır. Bu gözlemler koroid kan akımının kontrolünde otonom sinir sisteminin üstünlüğünü göstermektedir (38)

2.2.6. Koroid Kalınlığının Modülasyonu

Koroidin yavaş akomodatif bir mekanizma ile refraktif adaptasyona katkı sağlayabileceği hipotezi aslında uzun yıllar önce ortaya atılmıştır. Bu hipotez 1995 yılında Wallmann ve ark.'nın tavuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda miyopik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın önüne düştüğü hallerde, koroid kalınlığının 100 mikrona kadar artış göstererek retinayı öne doğru hareket ettirdiği ve görüntünün odaklanmasına katkı

sağlandığı gösterilmiştir. Miyopik defokus konveks camlar kullanılarak sağlanmıştır. Konkav camlar kullanılarak oluşturulan hipermetropik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın gerisine düştüğü hallerde ise, mekanik kısıtlamaların elverdiği ölçüde koroid kalınlığının azaldığı ve retinanın geriye doğru hareket ettiği gösterilmiştir (39).

Koroid kalınlığının değişimini izah etmek için 4 farklı hipotez ortaya atılmıştır (39):

1. Koroide su geçişini artıran büyük, ozmotik olarak aktif proteoglikanların sentezinin artması
2. Koryokapillaristeki fenestrasyonların büyüklük veya sayısının artması ile koroidal matrikste ozmotik olarak aktif moleküllerin sayısının artması
3. Ön kamaradan drenaj yolu ile koroide giren sıvı miktarının artması
4. RPE üzerinden retinadan sıvı transportundaki değişiklikler

Bu mekanizmalara ek olarak, vasküler olmayan düz kasların tonusundaki değişikliklerin de rolü olabilir. Muhtemelen, bu mekanizmaların birkaç tanesi aynı anda etkili olmaktadır (35).

2.2.7. Koroid Görüntüleme Yöntemleri

Koroid tabakasının değerlendirilmesi iki başlık altında toplanabilir.

A -Koroid dokusunun vasküler fonksiyonunu değerlendiren yöntemler

- Renkli Doppler görüntüleme
- Pulsatil oküler kan akım analizi
- Tarayıcı lazer oftalmoskopik anjiyografi
- Lazer Doppler akımölçer (Laser Doppler flowmetry)
- Lazer benek akımgrafi (Laser speckle flowgraphy)
- Lazer interferometrik fundus pulsasyon ölçümü

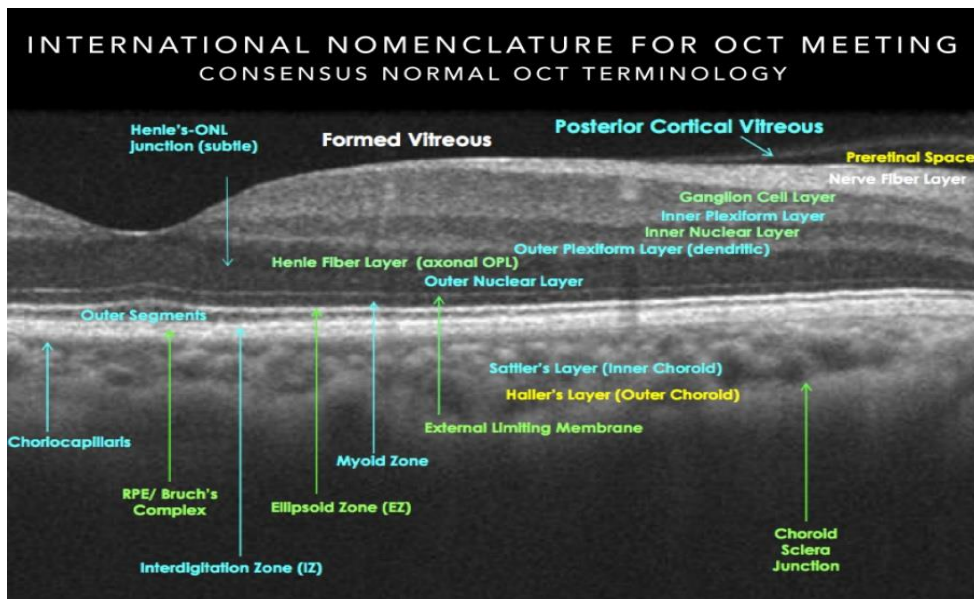
B- Koroid dokusunu yapısını değerlendiren yöntemler

- Histomorfometrik Analiz
- A/B mod Ultrasonografi (USG)
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)
- Parsiyel koherens interferometre
- Optik Koherens Tomografi

Son zamanlara kadar koroidin değerlendirilmesinde in-vitro şartlarda histolojik çalışmalar; in-vivo şartlarda ise indosiyanın yeşili anjiyografisi (İSYA), lazer Doppler flowmetre ve ultrasonografi kullanılmıştır (40,41). İSYA, RPE altındaki koroid damarlarını ve koroid kan akımının görüntülenebilmesini sağlamaktadır. İSYA'nın, KNV detaylarını göstermede ve koroidal poliplerinin teşhisinde fundus floresein anjiyografiye (FFA) göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca İSYA'da daha uzun dalga boyu ile çalışıldığı için kan, eksüda ve pigment epitel dekolmanı (PED) gibi durumlarda, bu yöntem alttaki lezyonların daha iyi görüntülenmesine de imkan vermektedir (42,43). Ultrasonografi gözün ön tarafındaki opasiteler nedeniyle arka kutbun değerlendirilemediği durumlarda önemli bir tanı aracı olarak kullanılmıştır. Özellikle koroid ve retinadaki kalınlaşmaları ve tümörleri tespit etmeye olanak sağlamıştır. Fakat görüntü çözünürlüğünün düşük olması, koroiddeki küçük değişiklikleri tespit etmeyi oldukça zorlaştırmıştır. Yine çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle koroid gibi nispeten ince bir dokunun da ölçümlerinde ideal bir yöntem değildir (44).

2.2.8. Optik Koherens Tomografi

Optik Koherens tomografi retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Optik Koherens tomografi, ilk olarak Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır (45). Optik Koherens tomografi kızıl ötesine yakın 840 nm'lik bir diod laser ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retina iç yapısı hakkında yüksek çözünürlükte bilgi sağlar.



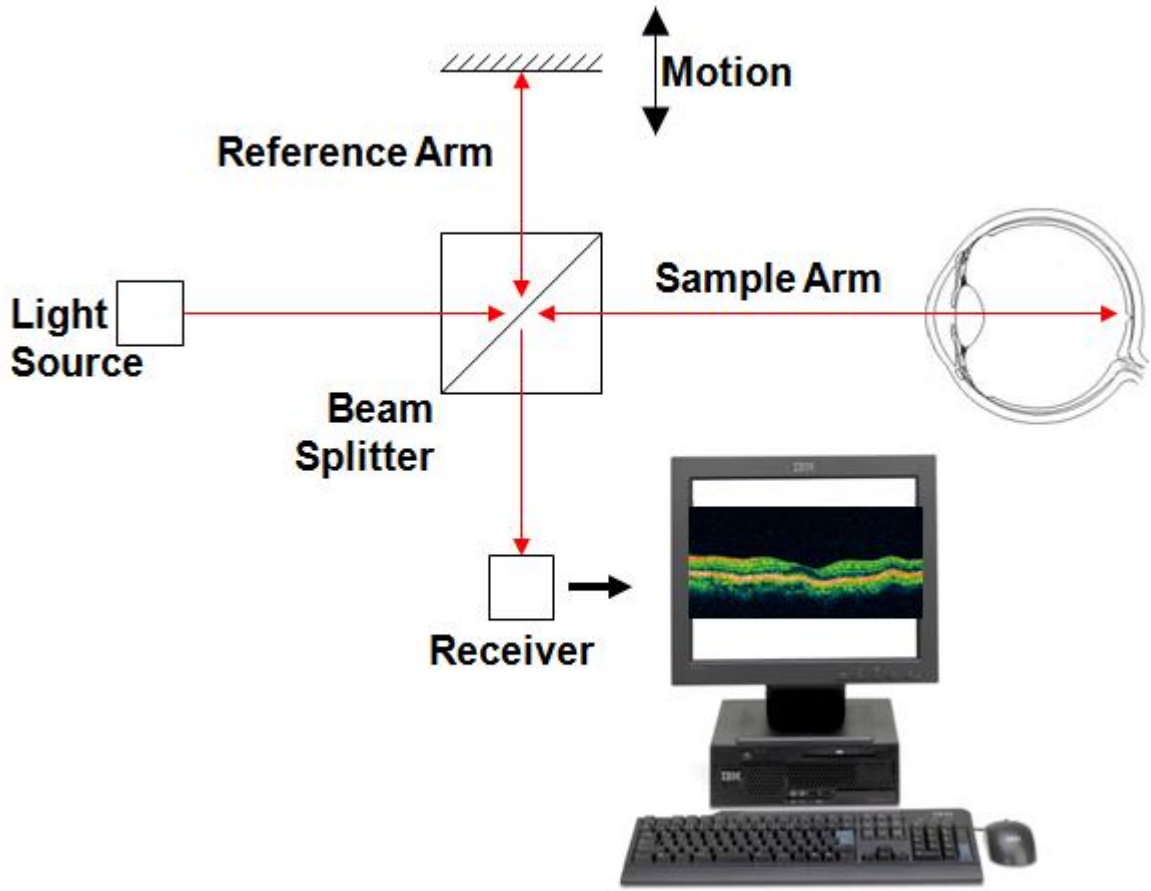
Şekil-7: Yüksek Çözünürlüklü oct Görüntüsü(46)

Optik Koherens tomografi maküla ödemi, maküler hol, epiretinal membran, yaşa bağlı makula dejeneresansı, optik disk ve optik sinir başı druzeni, optik disk pit gibi patolojilerin yanısıra retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesi, koroid ve ön segment yapılarının görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Kantitatif bilgilerin ulaşılabilirliği sayesinde de hastalığın seyrini izlemek OKT ile kolay olabilmektedir. OKT’de aksiyel mesafe ölçümü esastır ve bu özelliği ile A-mod USG ile benzeşir. Retina yapılarının yansıtıcılık derecelerine göre farklı renklendirilmiş tomografi kesitleri yapısal bilgi yanısıra yapıların gerçek boyutları ve yansıtıcılıkları gibi niceliksel bilgiler de sağlar (47).

Günümüzde vitreoretinal ara yüzey incelemesi, maküla hastalıkları, retina sinir lifi ve koroidal kalınlık ölçümü gibi birçok farklı kullanım alanı vardır. Çalışma prensibi ultrasonografiye benzeyen OKT; incelenen dokudaki geri yansımayı ses dalgaları yerine ultrasonografiden farklı olarak ışık dalgası kullanarak yapar (48). Kullanılan ışık dalgaları sayesinde yüksek çözünürlükte görüntü elde edilebilmekte ve istenen bölgeden in vivo olarak ”optik biyopsi” alınabilmektedir (48).OKT”nin kullanımına girdiği ilk 10 yıldan fazla bir sürede kullanılan teknik zaman-bağımlı OKT (TD-OKT) yöntemi idi. Ancak görüntü çözünürlüğü ve yetersiz ölçüm alanı sunması önemli dezavantajlarıydı. SD-OKT kullanıma girmesiyle imaj kalitesinde ve çekim hızındaki artış sağlanmıştır (49).

Optik Koherens Tomografi De Temel Fizik Prensipleri:

Optik Koherens tomografi ultrasonografide kullanılan yüksek dalga boylu ses yerine düşük dalga boylu ışık kullanır. Bilinen uzaklığa (referans ayna) gönderilen ışık ile gözden geri yansıyan ışığın karşılaştırılması amaçlanır. Geri yansıyan ışınlar arasındaki fark interferometre ile ölçülür. En sık kullanılan interferometre Albert A. Michelson tarafından geliştirilen Michelson interferometresidir.



Şekil-8: İnterferometre ve Optik Koherens Tomografinin Çalışma Şeması (50)

Işık kaynağından çıkan ışık ayırıcı tarafından ikiye ayrılır. Ayrılan ışıklardan bir tanesi referans aynasına (R) diğeri örnek aynasına (S) doğru yönlendirilir. Aynalardan geri yansıyan ışıklar ışık ayırıcı tarafından alıcıya doğru yönlendirilir.

OKT, teknolojik olarak bir parsiyel koherens interferometredir. Koherent ışık terimi lazer ışını gibi üretilen ışık dalgalarının ya aynı fazda olması ya da aralarında sabit bir fazın olması demektir. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. Tüm klinik olarak uygulanan OKT sistemlerinde, ışık kaynağı olarak, 830 nanometre dalga boyunda kızıl ötesi diot (superluminescent diode) laser kullanılmaktadır. Işık hızının çok yüksek olmasından dolayı direkt olarak gecikmeyi ölçmek pek mümkün değildir. Bu nedenle yansıyan ışığın gecikme süresi ve şiddeti bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak ölçülür (51). Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Yansıyan ışığın amplitüdlerinin bu gecikme zamanına göre dağılımı aksiyel A mod tarama olarak gösterilmektedir. OKT örnek boyunca tarama yaparak birçok A mod tarama elde eder

ve bunları dokulardan yansıyan ışığın yoğunluğuna göre, sinyal amplitüdlerini gösteren gri veya renkli skalalarla gösterebilir (51).

Koroid Görüntüleme İçin OKT Kullanımı: Günümüzde kullanılan OKT sistemleri ile koroid ve sklera görüntülemesi zordur. OKT cihazlarının kullandığı yaklaşık 830 nm ışık kaynağı fotoreseptör ve RPE'den geri yansır. Böylece koroidden zayıf bir sinyal gelmektedir(48). Nidek şirketinin ilk örnek olarak geliştirdiği yüksek penetrasyonlu OKT (HP-OKT) cihazları 1060 nm ışık kaynağı kullanarak daha büyük dalga boyuyla daha derin dokulara penetre olabilmekte ve koroid ve skleranın görüntülerini alabilmektedir (52).

Geliştirilmiş Derinlik Görüntüleme -Enhanced Depth Imaging (EDI) OKT: Geliştirilmiş derinlik görüntüleme -Enhanced depth imaging (EDI) terimi Spaide ve ark tarafından; SD-OKT sistemini kullanarak koroid görüntüleme tekniğini anlatmak için kullanılmıştır (12). Çalışma prensibi olarak kısaca; eğer OKT cihazı göze yaklaştırılırsa, ters ayna görüntüsü elde edilir. Bu ters ayna görüntüsü de düz OKT görüntüsüne göre koroid dokusu hakkında daha detaylı bilgi verir (48). EDI-OKT görüntülerinin prensibi sıfır erteleme çizgisinin ayarlanmasına dayanmaktadır. Sıfır-erteleme “Zero-delay” çizgisi; kullanılan cihazın yazılımı tarafından oluşturulan en uygun görüntünün elde edildiği referans noktasıdır. Standart OKT cihazlarında bu çizgi vitreus ile iç retina bileşkesindedir. Çizgiye yakın olan yapılar görüntüde üstte bulunmakta olup uzaktaki yapılarda görüntüde altta bulunmaktadır. Üstte yer alan görüntülerde alttakilere göre detaylar daha çok görüntülenebilmektedir. Bu da koroid içi yapıların çözünürlüğünü azaltarak görüntü detayında azalmaya neden olur (12). OKT çekimi esnasında normal görüntü izlenirken cihaz göze daha fazla yaklaştırıldığı zaman görüntü ters dönmekte ve ayna görüntüsü meydana gelmektedir. Bu esnada koroid görüntüde üst tarafta yer almakta iç retina tabakaları alt tarafta yer almaktadır. Bu etki sıfır-erteleme çizgisinin daha arkaya itilmesinden; RPE bileşkesine yaklaşması nedeniyle meydana gelmektedir. Oluşan ters görüntüde koroidal yapılar daha detaylı izlenebilmektedir. Heidelberg Spektralis cihazında “EDI mod” butonu ile sıfır-erteleme çizgisi cihaz tarafından ayarlanmaktadır. Ayrıca cihazda bulunan göz takip “eye-tracking” teknolojisi ile görüntünün ortalanması sağlanarak aynı bölgede yüksek çözünürlükte hızlı tarama yapılır (53).

EDI- OKT ve Koroid Görüntülemesi: Görüntünün işlenmesi kullanılan cihazın yazılımı ile mümkün olmaktadır. Ancak koroid ölçümü yapacak yazılım olmadığından ölçümler elle yapılmaktadır. Koroidal kalınlık RPE'nin dış sınırı ile skleral sınırın iç kısmı arasındaki mesafe olarak tanımlanır (53).

Hesaplamalar çekilen görüntü üzerinden yapıldığı için tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yüksek oranda tekrarlanabilen koroid kalınlığı ölçümleri elde edilmiştir (54).

Normal koroid kalınlığı ilk olarak Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile Margolis ve Spaide tarafından ve Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) cihazı ile Manjunath ve ark. tarafından tanımlanmıştır (55,56).

Normal Bireylerdeki Koroid Kalınlık Bulguları: Margolis ve Spaide'in yaptıkları pilot çalışmada miyop olmayan 54 normal göz ele alınmıştır. Foveadan geçen 6 mm'lik horizontal çizgide 500 µm aralıklarla yapılan ölçümlerde koroid subfoveal alanda en kalın bulunmuştur. Koroidal kalınlık foveanın her iki tarafında ince olmasına rağmen nazal bölgede daha ince ve görüntünün nasal son noktasında (foveadan 3mm nasalde) en ince bulunmuştur. Subfoveal koroidal kalınlık 287 ± 76 µm iken, foveanın 3 mm nazalinde 145 ± 57 µm'ye, foveanın 3 mm temporalinde ise 261 ± 77 µm'na düştüğü bulunmuştur. Foveanın retinal dolaşımından direk kan desteği olmaması ve bölgede metabolik aktivitenin yüksek olması koroidin fovea altında neden daha kalın olduğunu açıklayabilecek bir neden olduğu ifade edilmiştir. Aynı çalışmada koroid kalınlığının 6 mm'lik çizginin her noktasında yaşla ters orantılı olduğu bulunmuştur ($r = -0,424$; $p = 0,001$). Regresyon analizinde ise SFKK'da her yıl için 1.56 µm düşüş izlenmiştir (55).

Diyabetik Hastalarda Koroid Değişiklikleri

Retina hasarı, vasküler ve nöral, damar oklüzyonu ve sızıntısı, lökostaz ve artmış vasküler permeabilite, serbest radikal oluşumu, mitokondriyal disfonksiyon ve kan-retinal bariyerlerindeki fonksiyonel bozukluklara bağlı gelişmektedir (57). Görme bozukluğu öncelikle retinal hasar ile ilişkilendirilir, ancak histolojik, anjiyografik ve lazer Doppler flowmetri çalışmalarından elde edilen kanıtlar aynı anda DK varlığını düşündürür. Koroid RPE ve fotoreseptörler dahil olmak üzere retinanın dış tabakalarına kan ihtiyacını karşılamadan sorumlu olan önemli bir vasküler dokudur ve avasküler fovea için metabolik değişimin tek kaynağıdır (58). Diyabetik gözlerde koroid anormallikleri, mikroanevrizmalar, koryokapillerisin genişlemesi ve tıkanması, artmış vasküler kıvrımlılık ile vasküler yeniden modelleme, vasküler bırakma, vasküler non-perfüzyon alanları ve koroid neovaskülarizasyonu(KNV) içerir (12).

2.3. Diyabetes Mellitus

2.3.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus (DM) endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici bir hastalıktır (59).

Diyabet hastalığının iki ana tipi mevcuttur:

Tip I - İnsüline bağlı diyabet: En sık olarak 10-20'li yaşlarda başlar

Tip II - İnsüline bağımlı olmayan diyabet: En sık 50-70'li yaşlarda başlar.

Tüm dünyada DM görülme sıklığı her geçen gün artış göstermekte olup 2011 yılı verilerine göre 366 milyonun üzerinde kişinin DM hastası olduğu bildirilmiştir (60). 2013 yılında 382 milyon kişinin diyabetli olduğu ve bu rakam 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabetli vakaların %80 fakir ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu bilinmektedir. Diyabetli olguların büyük çoğunluğunun 40 ile 59 yaş grubundadır (61).

Türkiye'nin diyabet prevalansı, 1997 yılında TURDEP-1 (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı) çalışması ile gösterilmiştir (62). 1997- 1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve rastgele seçilmiş; 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)'nin sonuçlarına göre ülkemizde; 20 yaş üzeri bireylerde tip 2 diyabet prevalansı %7,2 olarak saptanmıştır.

Türkiye'nin diyabet sıklığı, 2010 yılında TURDEP-2 çalışması ile tekrar gözden geçirilmiştir (63). TURDEP-II Çalışmasının saha araştırması Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanmış ve çalışmaya rastgele seçilip davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26499 kişi katılmıştır.

TURDEP- 1 ile TURDEP- 2 bulunan diyabetli hasta artış oranı %90 olarak tespit edilmiş olup, TURDEP-1 de diyabet oranı ülkemizde %7.2 iken TURDEP-2'de bu oran %13.7 ulaşmıştır

(62,63). Bunun sebebi olarak TURDEP-2' de bazı göze çarpan nedenler vurgulanmıştır. TURDEP-1'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte erişkin nüfusumuzun yaş ortalaması 4 yıl artmıştır. Ortalama kadın ve erkek boyu 1'er cm artmış; kadınlarda kilo 6 kg, bel çevresi 6 cm, kalça çevresi 7 cm; erkeklerde ise kilo 8 kg, bel çevresi 7 cm, kalça çevresi 2 cm artmıştır. TURDEP-1'e göre, yeni tamamlanan TURDEP-2 çalışmasında Türkiye'de diyabet 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır. Sonuçlar, ülkemizde obezite ve diyabetin en önemli toplum sağlığı sorunları olduğuna işaret etmektedir (63).

2.3.2. Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri

1. Diyabetin süresi
2. Diyabetin türü ve yaş
3. Diyabetin metabolik kontrolü
4. Hipertansiyon
5. Gebelik
6. Diyabetik nefropati varlığı
7. Dislipidemi ve obezite
8. Anemi
9. Sigara
10. Alkol
11. Puberte
12. Irk

1. Diyabetin Süresi: Diyabetin süresi DRP gelişimi için en önemli faktörüdür. Otuz yaşından önce diyabet tanısı konan hastalarda 10 yıl içinde DRP gelişme insidansı % 50 iken, bu oran 30 yıl üzerinde %90'a çıkmaktadır. Diyabetin ortaya çıkışından itibaren 5 yıl içerisinde ve puberte öncesinde DRP gelişimi son derece nadir olmakla birlikte, insüline bağımlı olmayan diyabetiklerin yaklaşık %5'inin ilk muayenelerinde DRP gözlenebilir. Diyabetin süresi makülopatiden daha çok proliferatif hastalık gelişimi için risk faktörüdür (64).

2. Diyabetin Türü ve Yaş: Tip 1 DM'li hastalarda proliferatif diyabetik retinopati (PDR), tip 2 DM'li hastalarda ise diyabetik maküler ödem (DMÖ) gelişme sıklığı daha yüksektir (65).

3. Diyabetin İyi Metabolik Kontrolü: Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından DRP'yi önlemese de ortaya çıkışını geciktirmektedir. Glisemik kontrolün en önemli göstergesi HbA1c düzeyidir. Normal değer %4–6 arasındadır. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (DCCT); Tip 1 diyabetlilerde yoğun insülin tedavisi (günde üç veya daha fazla insülin injeksiyonu) ve kan glukoz düzeylerinin yakın takibi yapılarak iyi glisemik kontrol sağlanan grupla, konvansiyonel insülin tedavisi (günde bir veya iki insülin injeksiyonu) ve kan glukoz düzeylerinin yakın takibi yapılarak kontrol sağlanan grup, glisemik kontrol açısından karşılaştırılmış ve HbA1c yoğun tedavide %7,2 iken konvansiyonel tedavide ortalama %9,1 olduğu görülmüştür. Bu da yoğun tedavi ile daha iyi bir glisemik kontrol sağlandığını göstermektedir. Her %10'luk HbA1c düşüşü çalışma başlangıcında DRP'si olmayanlarda DRP gelişme riskini %39, DRP ilerleme riskini %43, çalışma başlangıcında DRP'si olanlarda ciddi derecede nonproliferatif diyabetik retinopati(NPDR) gelişme riskini %26 azalttığını göstermiştir. Sonuç olarak yoğun insülin tedavisi ile DRP gelişiminin azaldığı veya DRP'nin ilerlemesinin yavaşladığı gösterilmiştir (66,4).

4. Hipertansiyon: Hipertansiyon hem tip 1, hem de tip 2 diyabet hastaları açısından bağımsız, önemli bir risk faktörüdür. DRP progresyonunda ilerlemenin ve DMÖ insidansında artmanın, yüksek diyastolik basınçla ilgisi olduğu bilinmektedir. Özellikle HT'nin kontrol altında olmamasının, DRP'nin hızlı ilerleyişi ve PDR gelişimi ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Önerilen kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır (66,67,5).

5. Gebelik: Gebeliğin DRP üzerine etkisini belirleyen önemli faktörler hamilelik öncesi DRP'nin şiddeti, hamilelik döneminde kötü diyabet kontrolü, hamileliğin erken dönemindeki yoğun aşırı diyabetik kontrol, preeklamsi ve sıvı dengesizliği gelişmesidir. İlerleme riski ilk trimesterdeki DRP'nin şiddeti ile ilişkilidir. Belirgin DRP varlığında takip araları riske göre belirlenir ve ayda bir olarak ayarlanabilir. Hamilelik sonrasında DMÖ spontan olarak düzelebileceğinden, geç hamilelik döneminde maküler ödem gelişirse tedavisiz olarak takip edilebilir (64).

6. Diyabetik Nefropati: Diyabetik nefropati, DRP'nin ilerlemesini hızlandırabilmektedir. Yüksek kan üre nitrojeni (BUN), kan kreatinini ve proteinüri DRP'nin bir öngörücüsüdür. Mikroalbuminüri olan hastalar DRP gelişimi açısından risk altındadır. Benzer şekilde DRP'si olan hastaların %35'inde yüksek BUN, kan kreatinini ve proteinüri saptanmıştır (66,67,68).

Diyabetik nefropati, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında diyabetik nefropati ilk sırada yer almaktadır. Ayrıca diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetik hastalar oluşturmaktadır (69, 70).

Tip 1 diyabetli hastaların %30-40'ında tanıdan ortalama 20 yıl sonra nefropati ortaya çıkmaktadır. Olguların %50'sinde, klinik nefropatiyi takiben 10 yıl içinde, % 75'den fazlasında ise 20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (71). Tip 2 diyabetli hastalarda ise, tanı anında nefropati oranı % 5-10 iken, 10 yıl sonrasında bu değer % 25-40'a ulaşmaktadır. Klinik nefropati gelişen olguların %20'sinde olay 20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir (71,72).

Diyabetik nefropati gelişiminde en önemli faktör kronik hiperglisemi ile ilişkili metabolik değişikliklerdir. Hiperglisemi, glukotoksisite, polyol yolu aktivasyonu, PKC aktivasyonu, ileri glikasyon ürünlerinin artışı gibi biyokimyasal değişiklikler glomerül geçirgenliğinde değişikliklere ve matriks proteinlerinin artışına yol açar (73).

Hiperglisemi, endotel ve epitel hücrelerinde direkt toksik etkileri ile hücre dışı matriks birikimine neden olan kollajen, fibronektin, laminin, TGF- β 1 sentezini artırır. Ayrıca mezenjial hücrelerde heparan sülfat sentezini azaltarak proteinüriye katkıda bulunur (74).

7. Dislipidemi ve Obezite: Hiperlipidemi DRP için risk faktörüdür. Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) ve Winconsin Diyabetik Retinopati Çalışması'nda (WESDR) insülin kullanan DM'li hastalarda kolesterol düzeyindeki artış ile sert eksudanın sıklığında ve DRP'nin ciddiyetinde artış gösterilmiştir (75).

Bazı çalışmalarda oral statinlerin, dislipidemili tip 2 DM'li hastalarda sert eksüdalara ve klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (76). HMG-CoA redüktaz inhibitörü simvastatinin DRP'nin ilerlemesini yavaşlattığı ortaya konulmuştur (77).

8. Anemi: Anemisi olan diyabetli hastalarda, DRP, nefropati ve kardiyovasküler hastalığın olumsuz sonuçlarına yönelik risk yükselmiştir (78).

9. Sigara: Bazı çalışmalar sigara kullananlarda sigaranın retinopati riskini artıran etkisinin istatistiksel olarak önemli düzeyde olduğunu savunurken, bazıları ise sigara retinopati ilişkisinin çok kesin olmadığını bildirmiştir (79,80).

10. Alkol: DRP’de etkisiz bulunurken, Howard ve arkadaşları günde üç bardaktan fazla alkol alımının DRP riskini artırdığını belirtmişlerdir (81).

2.3.3. Diyabetik Retinopatide Patofizyoloji

Diyabette, devamlı bir hiperglisemik çevre nedeniyle, kan retina bariyeri bozulur. Bu durum DRP gelişim sürecindeki en erken değişikliklerden biridir. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar gevşer ve bu durum sonunda makromoleküller damar dışına sızar. Kapiller bazal membran kalınlaşır ve kan damarlarında yapısal sertlik meydana gelir (82).

Damar duvarının iç yüzündeki endotel hücreleri çoğalarak hasarlı alanı düzeltmeye çalışır. Bunun sonucunda kapiller blokaj oluşur ve küçük hemoraji odakları ve sert esküdalar meydana gelir. Perisit kaybı klinik olarak belirlenmez, ancak eksikliğinde oluşan mikroanevrizma DRP’de en erken izlenen bulgudur. Mikroanevrizmalar, retinal damar yapılarındaki tüm hücresel elemanların kaybı sonrası aselüler damar oluşumu neticesi ortaya çıkar. Bu bulgular, zemin retinopati olarak isimlendirilir. Daha sonra, kapiller kan akımının olmadığı ve iskemi gelişen alanların kenarlarında anormal dilate kapillerlerin belirmesiyle karakterize non proliferatif evre ortaya çıkar. Non proliferatif retinopatinin şiddeti zamanla şiddetlenir ve önce pre-proliferatif ve sonra proliferatif evreye ilerler. Proliferatif retinopatinin göstergesi retinal iskemi ve hipoksi sonucu gelişen neovaskülarizasyondur. Oluşan bu yeni retina damarları hayli fragil ve vitreye doğru büyüme eğilimindedir. İleri dönem komplikasyonlarından olan retinada fibröz proliferasyon ve vitreusda skar oluşumu, traksiyonel retina dekolmanına ve nihayetinde körlüğe neden olur (83).

Diyabetik Mikroanjiopatide Biyokimyasal Mekanizmalar

Diyabetik retinopati retinal prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopati tablosudur. Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasına sebep olan en önemli patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu aktivitesinde artma, miyoinozitol metabolizmasının değişmesi, PKC sistemi, hemodinamik anormallikler başlıkları altında açıklanmaktadır (84).

a) Non-Enzimatik Glikozilasyon: Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts)' lerin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve Ig G birikimine sebep olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE'ler ve sonuçta yarı ömrü uzun makromoleküller meydana gelir. Bu gibi maddeler serbest radikal oluşumunu artırırlar.

b) Oksidatif Stres: Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu meydana gelen serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının meydana gelmesine neden olurlar. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar ortaya çıkar. Sonuç olarak kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış ortaya çıkar. Bu durumda mikrotromboz oluşumlarına sebep olur.

c) Sorbitol Yolu: Vücutta glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüşür. Glikoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glikoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve miyoinozitol meydana gelir. Miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona sebep olur. Aşırı miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH' ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artarak ve kısır bir döngü meydana gelir. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla ortaya çıkan yaygın vasküler disfonksiyonudur (84).

d) Miyoinozitol Metabolizmasının Değişmesi: Diyabetiklerde glikoz, miyoinozitolün hem tübuluslardan reabsorbsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATPaz enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının çalışmasını ve Na-K ATPaz enziminin etkisini uzatır. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve polioliol yoluna giren glikozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya sebep olmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir (85) .

e) Protein Kinaz C Sistemi: Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Protein kinaz C (PKC) hücrede uygun uyarıdan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. PKC' ın ciddi hücre fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini artırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. Protein kinaz C aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, hormon vesitokinlere cevabı düzenler. Renal mezenkimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi artar. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile korelasyon göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre fonksiyon bozukluklarına sebep olmaktadır (86,87).

f) Hemodinamik Anormallikler: Yükselmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkisi olan moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında yükselme meydana gelir. Bazal membran kalınlaşmasında bu mekanizmanın sebep olduğu düşünülmektedir (88).

2.3.4. DRP'nin sınıflandırılması

DR konusunda çok merkezli üç büyük araştırma bulunmaktadır: Diyabetik retinopati çalışma grubu (DRS), Erken Tedavi DR çalışma grubu (ETDRS), Retinopati Vitrektomi Çalışma Araştırma Grubu (DRVS).

ETDRS'ye Göre DRP'nin Sınıflandırılması (89-92)

A. Hafif non-proliferatif DRP (zemin DRP): Dört kadrandan daha az alanda görülen mikroanevrizmalar, nokta veya çizgi şeklindeki retina içi kanamaları ve sert eksüdalar.

B. Orta non-proliferatif DRP: Hafif non-PDR bulgulara yumuşak eksüdalar eklenmiştir.

C. Ciddi non-proliferatif DRP(pre-proliferatif DRP): 4-2-1 kuralı geçerlidir. Dört kadranda görülen yaygın hemoraji ve mikroanevrizmalar, 2 veya daha fazla kadranda görülen venöz boncuklanmalar, 1 veya daha fazla kadranda görülen intraretinal mikroanevrizmalar(İRMA) bulgularından en az birinin olması olarak tanımlanır.

D. Proliferatif DRP: Diskte neovaskularizasyon, retina neovaskularizasyonu, preretinal veya vitreus içi kanamaları, fibrovasküler proliferasyon, iris ve iridokorneal açıda neovaskularizasyon.

Diyabetik Maküla Ödemi (DMÖ)

Diyabetik maküla ödemi DRP'de en önemli görme azlığı sebebidir. DMÖ, DRP'nin her aşamasında görülebilir. DMÖ prevalansı diyabetin süresi ile artarak 15 yılı aşkın tip-1 diyabeti olanlarda %20, tip-2 diyabeti olanlarda % 25 oranında görülmektedir (68).

DRP'li gözlerde, maküler ödem insidansı, retinopati ciddiyeti ile paralelik gösterir. Yapılan bir çalışmada maküla ödemi insidansı hafif DRP'de %3, orta şiddetli non-proliferatif DRP'de %38, proliferatif DRP'de %71 olarak saptanmıştır (93).

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 yol açmaktadırlar (94,95).

Makülanın gevşek lif çatısı, ekstraselüler alana geçen bu plazma bileşiminin dış pleksiform ve iç nukleer tabakada birikimini kolaylaştırmaktadır.

Diyabetik maküla ödeminin 3 farklı klinik şekli vardır.

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

Fokal Maküla Ödemi: Maküla merkez olmak üzere bir disk çapındaki (1500 mikron) alanda herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksuda varlığı fokal ödem olarak isimlendirilir (96). Mikroanevrizmalar veya dilate kapiller segmentlerden kaynaklanan fokal sızıntı nedeniyle meydana gelir. Zamanla sıvı komponentlerinin rezorbe olması ve serum lipid ve lipoprotein türevlerinin iç ve dış pleksiform tabakada birikmesi, sağlıklı ve ödemli retina ayırım sınırında sert

eksuda birikimine sebep olur. Sert eksudalar genellikle kaynaklandığı mikroanevrizma çevresinde halka şeklinde yerleşim gösterirler (sirsine retinopati) (96,97).

Klinik uygulamada fokal ödemin ağırlık derecesini belirlemek ve tedavi şemasını standart hale getirebilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ETDRS, KAMÖ terimini tanımlamıştır.

Bu tanımlama yapılırken renki fundus görüntüleri esas alınmış ve 3 durum tarif edilmiştir (92).

Maküla merkezinden 500 µm mesafede bir retina kalınlaşması

Maküla merkezinden 500µm mesafede retinanın kalınlaşması

Maküla merkezinden 500µm mesafede, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra sebat eden sert eksüdalar bunun dışındadır). Herhangi bir kısmı maküla merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde bulunan, 1 disk çapı veya daha büyük retina kalınlaşması.

2.3.5. Diyabetes Mellitusun Takibinde Kullanılan Kan Parametreleri

Glikozile Hemoglobin (HbA1c): Glikoproteinler karbonhidrat moleküllerinin protein moleküllerine enzimatik veya nonenzimatik reaksiyonlarla bağlanması ile meydana gelir (98). Bu bağlanma proteinlerin serin, asparajin, treonin ve hidroksilizin amino asitleri ile glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, Nasetil glukozamin, N-asetil mannozamin ve sialik asitler arasında gerçekleşir (99). Glukozun proteinlere bağlanması nonenzimatik glikozillenme olarak isimlendirilir (98). İnsan hemoglobini diğer birçok protein gibi nonenzimatik glikozilasyona uğrar. HbA (HbAo)'dan nonenzimatik glikozillenme ile HbA1a, HbA1b ve HbA1c oluşur (87)HbA1a, HbA1a1 ve HbA1a2 olmak üzere iki hemoglobin komponenti içerir. HbA1c insan eritrositlerinde en çok bulunan minör Hb'dir ve total Hb'nin %5'ini oluşturur (87).

Normal İnsan Hemoglobini: Normal insan hemoglobininin ömrü 120 gündür. Her biri oksijen bağlama kapasitesine sahiptir. Erişkin hemoglobininin %97'si Hb A, % 2.5'i Hb A2 ve % 0.5'i Hb F'tir.

Glikozile Hemoglobinin Yapısı: 1966 yılında HbA1c'nin yapı olarak HbA ile aynı olduğu, tek farkının beta zincirinin N terminaline bağlanmış bir bloke edici grubun olduğu saptanmıştır (98). Yapılan çalışmalar sonucunda bu grubun bir heksoz olduğu ortaya çıkmıştır.

Bunn ve arkadaşları (100) HbA1c'yi hidroliz ederek 1/3 oranında glukoz ve mannoz içeren %25 redükte şeker ürünü elde etmişlerdir. Hemoglobinin molekülündeki potansiyel glikozillenme bölgeleri, 4 polipeptid zincirindeki N-terminal valin kalıntılarının amino grupları ve lizin kalıntılarının tüm serbest C amino gruplarıdır. Glukoz birinci reaksiyonda beta zincirinin N terminal amino grubuna bağlanarak aldimin yapıları "schiff bazı" (preA1c) meydana getirir. Oluşan baz oldukça labildir (101). İkinci reaksiyonla, ketoamin yapıda bir ürüne (amadori ürününe) dönüşür (99).

Amadori ürünü ileri glikozillenme ürünlerini oluşturur. İleri glikozillenme ürünleri geri dönüşümlü olmadığından, proteinlerin ömürleri süresince birikime uğrarlar (102).

Hb'nin glikozilasyonu yavaş gerçekleşir ve eritrositlerin 120 günlük yaşam süreleri boyunca devam eder (103). Yaşlı eritrositlerdeki HbA1c seviyeleri genç olanlara göre daha yüksektir. Hemolitik anemi ve akut kanamalarda HbA1c düzeyleri normalden düşük bulunabilir (104).

Üremik hastalarda eritrosit yaşam süresi kısaldığından HbA1c normalden daha düşük bulunur (105). Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinde HbA1c düzeyleri yüksek bulunabilir.

Kan Glukozunun HbA1c İle İlişkisi: HbA1c geri dönüşümsüz ve yavaş olarak oluşmaktadır. Bu oluşum nonenzimatik olduğundan glukoz yoğunluğuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak eritrositler glikozillenir. HbA1c son haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son 1 aydaki glukoz düzeyi HbA1c'nin %50'sini oluştururken 60-120 günler %25'ini, 30-60 günler de diğer %25'ini oluşturur. HbA1c değeri hastaların 2-3 aylık ortalama kan glukozu hakkında bilgi verir. HbA1c değerlerine göre hastaların ortalama glukoz değerleri hesaplanabilir.

HbA1c'nin Klinik Kullanımı ve Önemi: HbA1c 2-3 ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyini gösterir. HbA1c diyabet tanısında kullanılmamakta fakat diyabetiklerin metabolik durumu hakkında bilgi verebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü erişkinlerde yılda 3-4 kez, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) stabil glisemik kontrolü olanlarda yılda en az 2, tedavisi değişen ya da glisemi hedefi sağlanamayanlarda yılda 4 kez HbA1c ölçülmesini önermiştir. Diyabetik gebelerde ve gestasyonel diyabette 1-2 ayda bir HbA1c ölçümü önerilir. ADA diyabetik hastalardaki tedavi hedefini HbA1c <7 olarak belirlemiştir. Bu hedef sağlandığında diyabetik hastalardaki

mikrovasküler komplikasyonların azaldığı gözlenmiştir. HbA1c eritrosit deformabilitesini ve ömrünü azaltır, trombosit agregasyonunu artırır, lökosit adezyonunu azaltır. Kapiller bazal membranlarda kalınlaşmaya yol açar (87).

2.4. Böbrek Fonksiyon Testleri

Kan Üre Azotu: Üre sentezi karaciğerde yapılır. Protein metabolizmasında aminoasitlerin deaminasyonu sonucu amonyak oluşur. Karaciğerde amonyağın üreye dönüşümü amonyağın toksik seviyelere ulaşmasını engeller. Kan üre azotu glomerül filtrasyonla ters, protein katabolizması ile doğru orantılıdır. Protein katabolizması normal ve sabit oldukça BUN glomerüler filtrasyonun belirleyicisidir. BUN normalde 10-20 mg/dl olup, açlıkta ve karaciğer hastalıklarında daha az, GFR azalmasında ve protein katabolizmasında daha yüksektir. 50 mg/dl üzerindeki değerler böbrek yetmezliğini düşündürür.

Serum Kreatinini: Kreatinin kaslardaki fosfokreatinin metabolizmasının son ürünüdür. Kreatinin oluşuşunu kas kitlesine bağlı olarak kişilerde nispeten sabittir. Vücut kas kitlesi sabit olduğundan serum kreatinin değerleri GFR'nın indeksidir. Kreatinin normal değeri: 0.5-1.2 mg/dl'dir. Serum kreatinin değerinin her katlanması, GFR'de %50 azalmayı gösterir.

Glomerüler Filtrasyon Hızı: Normalde renal plazma akımının %20'sidir. GFR yaşlanma ile azalır. Yaşlı hastalarda serum kreatinindeki küçük bir artış GFR'daki büyük bir değişikliği yansıtabilir. GFR= idrar kreatinini X 24 saatlik idrar ile hesaplanabilir.

BUN / Kreatinin Oranı: Düşük renal tubüler akım üre reabsorbsiyonunu artırır, fakat kreatinin atılımını etkilemez. Sonuç olarak BUN / serum kreatinin oranı > 10:1 olur.

Kreatinin Klirensi: GFR'nın saptanmasında en duyarlı testtir. Ölçümleri 24 saat için yapılır. Kreatinin klirensini ölçmek daha pratiktir. Kreatinin klirensi = idrar kreatinin X idrar çıkışı ile hesaplanabilir. Plazma kreatinin klirensinin normal değeri:74-160 ml/dk'dır. Hafif böbrek yetmezliğinde 40-60 ml/dk, orta derecede böbrek yetmezliğinde 25-40ml/dk, ağır yetmezlikte ise 25 ml/dk'nın altındadır.

Serum Üre: Üre insanlarda non protein azot katabolizmasının temel azotlu metabolik ürünüdür. Üre biyosentezi, amino azotundan elde edilen amonyaktan oluşur ve üre siklusunun hepatic enzimleri tarafından yürütülür. Amonyağın toksik etkisi karaciğerde üre döngüsü ile ortadan

kaldırılır Ürenin %90'dan fazlası böbreklerden atılırken geri kalan kısmı gastrointestinal traktüs ve ciltten atılır (106).

Serum Kreatinini: Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede plazma kreatinin ölçümü standart biyokimyasal testtir (107). Bir kas metabolizma ürünü olan kreatin enzimatik olmayan yollarla kreatinine dönüşür. Kreatinin yapımı kas kitlesi ile orantılı olup göreceli olarak sabittir. Günde ortalama olarak erkeklerde 20-25 mg/kg, kadınlarda 15-20 mg/kg düzeyinde oluşur. Meydana gelen kreatinin daha sonra glomerüllerden filtre edilir fakat böbreklerde reabsorbe olmaz. Bundan dolayı serum kreatinin düzeyi, vücut ağırlığı ile doğru fakat GFH ile ters orantılıdır. Serum kreatinin değeri genellikle GFR'nın güvenilir bir göstergesidir, çünkü vücut kas kitlesi genellikle sabittir. GFR'da değişiklik olmaksızın serum kreatinin değerlerinde artışa yol açabilen durumlara ise asetaoasetat düzeyindeki artışlar (ketoasidoz sırasında olduğu gibi), fazla kırmızı et tüketimi ve simetidin tedavisi sayılabilir. Serum kreatinin normal değerleri erkeklerde 0,8-1,3 mg/dL, kadınlarda ise 0,6-1 mg/dL'dir (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 03.11.2016 tarih,10 nolu oturum ve 08 sayılı kararı sonrasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Kasım 2016- Haziran 2017 tarihleri arasında polikliniğine başvuran daha önce DRP'ye yönelik hiç tedavi almamış Tip 2 DM tanısı olan hastalar prospektif olarak değerlendirilmiştir. Diyabetik hastalar DRP durumuna göre DRP'si olmayan ve DRP'si olan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu olguları karşılaştırmak için aynı tarihlerde polikliniğine başvuran refraksiyon kusuru dışında göz problemi olmayan ve sistemik hastalığı olmayan yaş, cinsiyet ve sferik eşdeğer (SE) açısından uyumlu bir kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunun sistemik durumu detaylı hikaye ve açlık kan şekeri (AKŞ) değerlendirilerek yapıldı. Simetriye bağlı ölçüm tekrarını engellemek için tüm hastaların sadece sağ gözleri değerlendirildi, eğer sağ göz çalışma kriterlerini karşılamazsa sol göz değerlendirmeye alındı.

Çalışma grubundaki Tip 2 Diyabeti tanısı olan hastalar DRP'si olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. DRP için uygulanan tüm tedavi yöntemleri koroid kalınlığında anlamlı değişikliklere neden olduğu için hiç tedavi uygulanmamış hastalar dahil edildi. Bu sebeple DRP'si olan grupta hafif ve orta şiddetli nonproliferatif DR'li olgulardan oluştuğu görüldü. DRP ciddiyeti ETDRS kriterlerine göre sınıflandırıldı (109).

3.2. Çalışmaya Dışı Bırakılma Kriterleri

DRP dışında başka oküler patoloji varlığı

Oküler cerrahi hikayesi olması

DRP nedeniyle herhangi bir tedavi uygulanması

HT kontrolü olmayan, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalar

Görüntü kaliteleri yeterli olmayan olgular

± 3 D'den fazla refraksiyon kusuru

OKT görüntülerinin ortam opasitesi, hasta uyumu gibi sebeplerle yeterli kalitede olmaması

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ayrıntılı oküler anamnezleri ile sistemik ve medikal hikayeleri alındı. Olguların diyabet için kullandığı tedavi, diyabetin süresi not edildi. Tüm olguların

manifest refraksiyon değerleri otorefraktometre (TOPCON TRK 1P Tokyo/Japan) ile ölçüldü. Olguların oftalmolojik muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) Snellen eşeli kullanılarak, göz içi basınç ölçümleri ise I-Care applanasyon tonometresi (Icare PRO, Finlandiya) kullanılarak tespit edildi. Ön segment muayenesi yarıklı lamba biyomikroskop ile, fundus muayenesi +90 diyoptrilik asferik lens ile yine yarıklı lamba biyomikroskop kullanılarak yapıldı. Görme keskinliği istatistik değerlendirmeler için logMAR birimine çevrildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağlayan refraksiyon değerlerine göre SE =sferik kırma kusuru+ (0,5 x silindirik kırma kusuru) formülü ile hesaplandı.

Maküler koroid kalınlığı ölçümleri için SD-OKT cihazında (Heidelberg Engineering, Germany). EDI programı kullanıldı (12). Koroid kalınlığı ölçülürken RPE'ye ait hiperreflektif hattın dış sınır ile iç skleral sınır arasındaki vertikal mesafe ölçüldü. Maküler koroid kalınlığı ölçümleri maküla santralinden (foveal koroidal kalınlık), temporal ve nazal kesitlerde foveadan 1500 µm ve 3000 µm mesafeden ölçümler (sırasıyla T1500, T3000, N1500 ve N3000) alındı. Koroid kalınlığı diüurnal varyasyon gösterdiği için tüm OKT ölçümleri saat 9.00-12:00 saatleri arasında alındı. Ölçümler birbirinden bağımsız 2 gözlemci tarafından ölçüldü. Bu iki ölçüm güvenilirlik ve tekrar edilebilirlik açısından değerlendirildi.

Olgulardan kan örneği sabah saatlerinde tüm gece açlık sonrası alındı. Kan örneklerinde AKŞ, HbA1c, üre ve kreatinin değerleri not edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 17 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve/veya (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve % şeklinde ifade edildi. Gözlemciler arasındaki güvenilirlik ve tekrar edilebilirlik grupıçi katsayısı (intraclass coefficient) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov test ve histogram grafikleri ile incelendi. Sürekli değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkın anlamlılığı verilerin dağılımı normalse tek yönlü Analysis of Variance (ANOVA) testi ile, verilerin dağılımı normal değilse Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Gruplar arası farkın olduğu durumda, farklılığın hangi gruptan kaynaklı olduğunu tespitinde gruplar arası varyans eşit ise post-hoc istatistik Tukey testi ile; gruplar arası varyans eşit değilse Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Ki-kare testi ile incelendi. Değişkenler

arasındaki korelasyon değerlendirilirken Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. P değeri 0,05'in altında olan sonuçlar ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çoklu karşılaştırmalarda toplam 6 karşılaştırma yapıldığı için Bonferroni düzeltmesi sonrası p değeri $0,05/6=0,0083$ anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz polikliniğine başvuran çalışma kriterlerini karşılayan 180 hastanın 180 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların 87'si erkek (% 48,3) ve 93'ü kadın (% 51,7) idi. Çalışma grubu ve kontrol grubu olmak üzere hastalar 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (n= 60)

Grup 2: Diyabetik retinopatisi olmayan diyabet hastaları (n= 64)

Grup 3: NPDRP si olan diyabet hastaları (n=56)

Çalışmaya daha önce hiçbir tedavi uygulanmamış DRP hastaları alındığı için grup 3'deki olguların hepsi orta ya da hafif nonproliferatif DRP sınıfında idi. Hiçbirisinde proliferatif DRP izlenmemiştir. Grup 3'teki hastaların 23'ü erkek (% 41,1) ve 33'ü kadın (% 58,9) idi. Bu hastaların yaş ortalaması $53,7 \pm 8,8$ (34-73) yıl idi. Diyabetin sistemik tedavisi için hastaların 47'si (% 83,9) oral antidiyabetik tedavi, 9'u (% 16,1) ise insülin kullanmaktaydı. Grup 3'teki hastaların 20'sinde (% 35,7) ek sistemik hastalık olarak HT mevcuttu. Hastaların hiçbirisinde böbrek yetmezliği, nöropati gibi diğer sistemik komplikasyonlar mevcut değildi.

Grup 2'yi oluşturan DRP'si olmayan diyabetik hastaları 30'u erkek (% 46,9) ve 34'ü kadın (% 53,1) idi. Bu hastaların yaş ortalaması $52,8 \pm 9,5$ (28-75) yıl idi. Diyabetin sistemik tedavisi için bu hastaların tamamı (% 100) oral antidiyabetik tedavi kullanmaktaydı. Grup 2'deki hastaların 17'sinde (% 26,6) ek sistemik hastalık olarak HT mevcuttu. Bu gruptaki hastaların da hiçbirisinde diyabete bağlı sistemik komplikasyon mevcut değildi.

Grup 1 diyabetik hastaların verilerini karşılaştırmak için oluşturulmuş yaş, cinsiyet ve refraksiyon kusuru benzer sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu idi. Bu hastaların 34'ü erkek (% 56,7) ve 26'sı kadın (% 43,3) idi. Bu hastaların yaş ortalaması $51,8 \pm 7,9$ (40-74) yıl idi. Hastaların hiçbirinde sistemik hastalık mevcut değildi.

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde, cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,234$; Ki Kare). Ortalama yaş açısından gruplar karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,526$; ANOVA). Hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde ise, grup 1'de ortalama SE $0,135 \pm 0,3$ Grup 2'de $-0,155 \pm 0,46$ ve grup 3'te $-0,085 \pm 0,36$ idi. Ortalama SE açısından değerlendirildiğinde gruplar arası fark anlamlı

değildi ($p=0,059$; Kruskal-Wallis). Ortalama göz içi basıncı değerleri ise grup 1’de $16,5\pm1,8$ mm Hg, grup 2’de $16,6\pm2,3$ mm Hg ve grup 3’te $16,4\pm2,4$ mm Hg idi ve göz içi basıncı açısından da gruplar arası fark anlamlı değildi ($p=0,883$; ANOVA). Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo-1’ de verilmiştir. Sistemik HT varlığı ve diyabet için kullanılan sistemik tedavi açısından gruplar anlamlı olarak farklıydı (her iki veri için $p<0,001$; Ki Kare). Ortalama diyabet süresi grup 2’de $5,75\pm4,1$ yıl iken grup 3’te $10,5\pm3,9$ yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$; Mann-Whitney U).

Tablo-1: Hastaların Gruplara Göre Demografik ve Klinik Özellikleri

	Grup1 (Kontrol) n=60	Grup 2 n=64	Grup 3 n=56	p değeri
Cinsiyet (%)				
Erkek	34 (%56,7)	30 (%46,9)	23 (.%41,1)	p=0,234*
Kadın	26 (%43,3)	34(%53,1)	33(%53,9)	
Yaş (yıl) (ortalama \pm SD)	51,8 \pm 7,9	52,8 \pm 9,5	53,7 \pm 8,8	p=0,526**
Sferik Eşdeğer (ortalama \pm SD)	0,135 \pm 0,3	-0,155 \pm 0,46	-0,085 \pm 0,36	p=0,059***
GİB (mm Hg) (ortalama \pm SD)	16,5 \pm 1,8	16,6 \pm 2,3	16,4 \pm 2,4	p=0,833**
EkHastalık (Hipertansiyon)	0	17 (%26,6)	20 (%35,7)	p<0,001*
Diyabet tedavisi	-			p<0,001*
Oral Antidiyabetik		64 (%100,0)	47 (%83,9)	
İnsülin			9 (%16,1)	
Diyabet Süresi (yıl)	-	5,75 \pm 4,1	10,5 \pm 3,9	p<0,001****

* Ki-Kare testi

** Tek yönlü ANOVA testi

*** Kruskal-Wallis testi

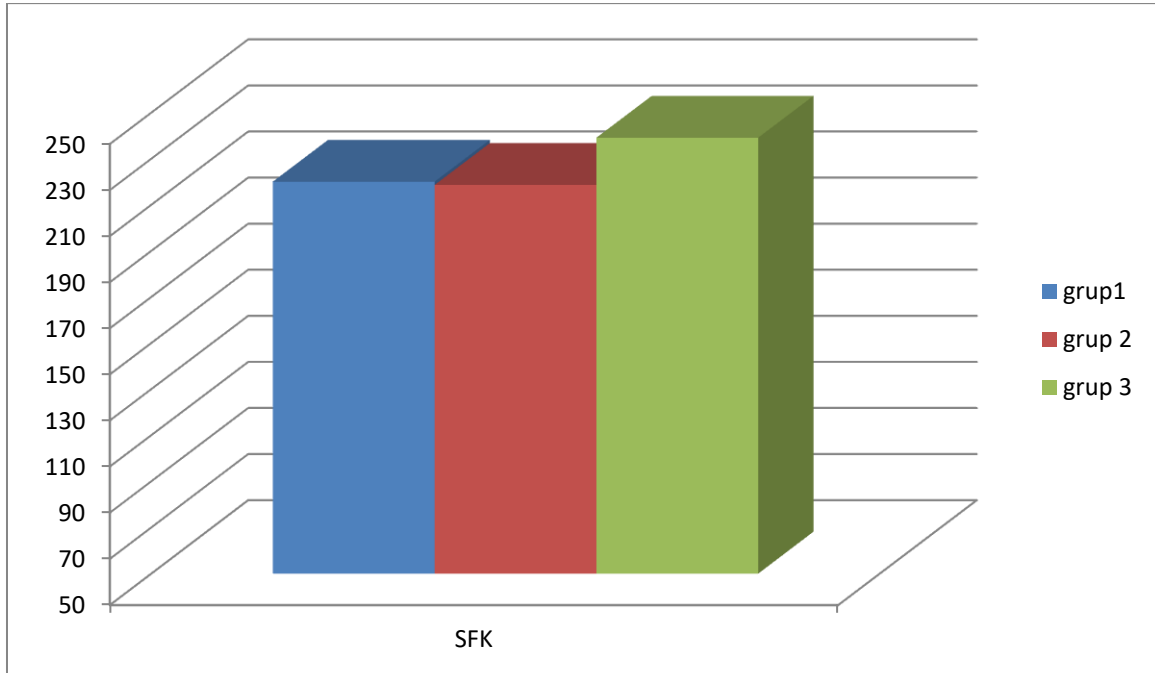
****Mann-Whitney U testi

Santral foveal kalınlık (SFK) değerleri grup 1’de ortalama $220 \pm 25,7$ μm izlendi. Grup 2’yi oluşturan DRP’si olmayan diyabet hastalarında ortalama $218,6 \pm 18,1$ μm izlendi. Grup 3’ü oluşturan DRP’si olan diyabet hastalarında ortalama $239,1 \pm 52,1$ μm izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,002$; ANOVA). Grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark izlenmezken ($p=0,973$) Grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı fark izlendi ($p=0,009$). Ayrıca Grup 2 ve grup 3 arasında da anlamlı fark mevcuttu ($p=0,004$). Grup 3’te SFK anlamlı olarak diğer iki gruptan fazlaydı. Grup 3’te SFK’ın 300 μm ’den yüksek olduğu 5 hastada diyabetik maküla ödemi mevcuttu. Hastaların SFK ölçümleri verileri Tablo-2 ve Şekil 9’de verilmiştir.

Tablo-2: Hastaların Gruplara Göre SFK Ölçümleri

	Grup 1(Kontrol) n=60	Grup 2 n=64	Grup 3 n=56	p değeri
SFK (μm) (ortalama \pm SD)	$220 \pm 25,7$	$218,6 \pm 18,1$	$239,17 \pm 52,1$	0,002*

* Tek yönlü ANOVA testi



Grafik-1: Hastaların gruplara göre ortalama santral foveal kalınlık değerleri

Hastaların koroid kalınlıkları fovea nazalinde 3000 µm ve 1500 µm'den, subfoveal alandan, fovea temporalinden 1500 µm ve 3000 µm mesafelerden ölçüldü. Ölçümler iki bağımsız gözlemci tarafından yapıldı. Bu iki gözlemcinin ölçümleri arasındaki güvenilirlik ve tekrar edilebilirlik değerlendirildiğinde ölçümler arası sınıf içi korelasyon katsayısı %97-99 arasında olduğu görüldü. Her ölçüm için sınıf içi korelasyon katsayıları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Ölçümlerin sınıf içi korelasyon katsayıları

Ölçümler	Sınıf içi korelasyon katsayısı	P değeri
N3000	0.99 (%95 CI, 0.98-0.99)	<0.001
N1500	0.97 (%95 CI, 0.96-0.98)	<0.001
SFKK	0.99 (%95 CI, 0.98-0.99)	<0.001
T1500	0.97 (%95 CI, 0.96-0.98)	<0.001
T3000	0.99 (%95 CI, 0.98-0.99)	<0.001

N 3000'de; grup 1'de bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama 183,06±70,2 µm, grup 2'de bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama 166,7±47,7µm, grup 3'te bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama 178,03±64,2 µm olarak izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,313; ANOVA).

N 1500'de, grup 1'de bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama 263,4±84,5 µm, grup 2'de bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama 237,7±62,8µm, grup 3'te bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama 251,6±84 µm olarak izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,183; ANOVA).

Subfoveal koroid kalınlıkları değerlendirildiğinde; grup 1'de bulunan hastaların ortalama SFKK 320,7±87,2 µm, grup 2'de bulunan hastaların ortalama SFKK 289,6±87,2 µm, grup 3'te bulunan hastaların ortalama SFKK 307,4±91,1 µm olarak izlendi. Gruplar arası anlamlı fark izlenmedi (p=0,107; ANOVA)

T 1500'de, grup 1'de bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama 279,1±74,9 µm, grup 2'de bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama 245,7±58 µm, grup 3'te bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama 261,4±87,6 µm olarak izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,045, ANOVA). Gruplar arası fark araştırıldığında T 1500'in grup 1 ve grup 2 arasında

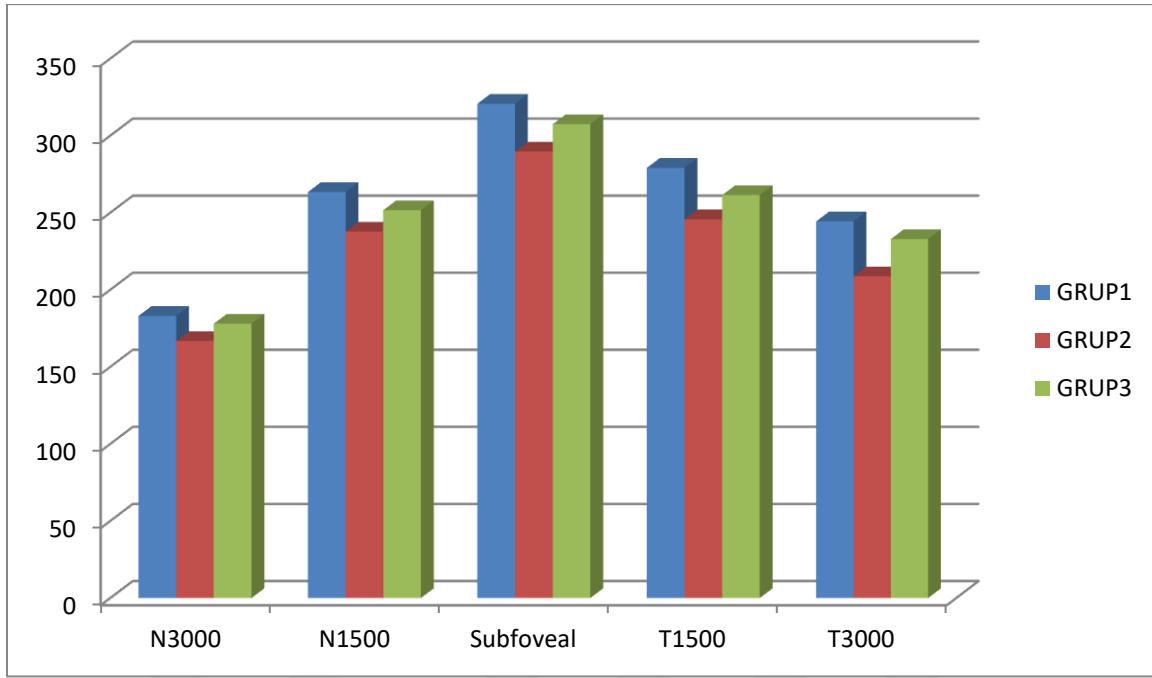
anlamli olarak farkli olduğu görüldü ($p=0,034$). Bu lm değeri grup 1 ve grup 3; Grup 2 ve Grup 3 arasında karşılaştırıldığında anlamli fark izlenmedi (sirasıyla $p=0,400$ ve $p=0,482$).

T 3000’de, grup 1’de bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama $244,4\pm69,7\mu\text{m}$, grup 2’de bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama $208,7\pm40,8\mu\text{m}$, grup 3’te bulunan hastaların koroid kalınlıkları ortalama $232,9\pm80,3 \mu\text{m}$ olarak izlendi. Gruplar arasında anlamli fark olduğu görüldü ($p=0,009$; ANOVA). Gruplar arası fark araştırıldığında T3000’de koroid kalınlığının grup 1 ve grup 2 arasında anlamli olarak farkli olduğu görüldü ($p=0,007$). Bu lm grup 1 ve grup 3; Grup 2 ve Grup 3 arasında karşılaştırıldığında anlamli olarak farkli değildi (sirasıyla $p=0,608$ ve $p=0,107$).

Tablo-4: Hastaların Gruplara Göre Koroid Kalınlıklarının Dağılımı

	GRUP1 n=60	GRUP 2 n=64	GRUP 3 n=56	p değeri
N3000(μm) (ortalama \pm SD)	183,06 \pm 70,2	166,7 \pm 47,7	178 \pm 64,2	$p=0,313^*$
N1500 (μm) (ortalama \pm SD)	263,4 \pm 84,5	237,7 \pm 62,8	251,6 \pm 84	$p=0,183^*$
Subfoveal(μm) (ortalama \pm SD)	320,7 \pm 87,2	289,6 \pm 65,4	307,4 \pm 91,1	$p=0,107^*$
T1500(μm) (ortalama \pm SD)	279,1 \pm 74,9	245,7 \pm 58,02	261,4 \pm 87,6	$p=0,045^*$
T3000(μm) (ortalama \pm SD)	244,4 \pm 69,7	208,7 \pm 40,8	232,9 \pm 80,3	$p=0,009^*$

* Tek yönlü ANOVA testi



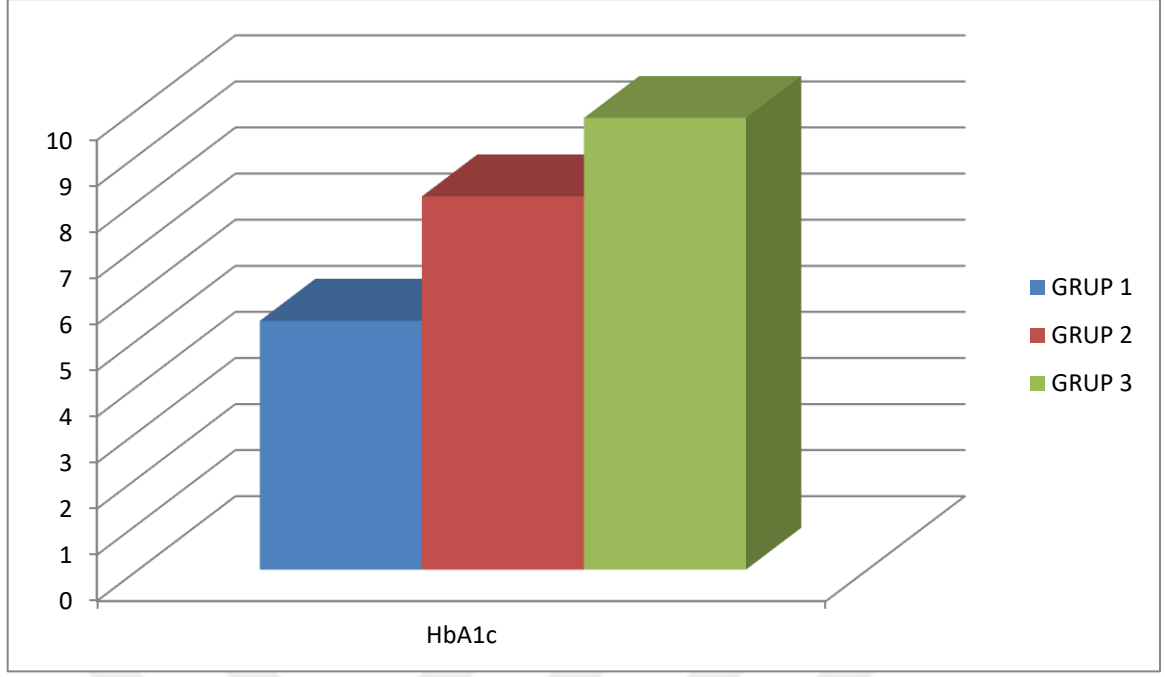
Grafik-2: Grubların Nazal 3000 µm, nazal 1500 µm, subfoveal, temporal 1500 µm, temporal 3000 µm düzeylerindeki koroid kalınlıkları

HbA1c değerleri açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1 de bulunan kontrol grubu hastaların ortalama HbA1c oranı %5,4±0,7, grup 2 de bulunan DRP'si olmayan diyabet hastalarının ortalama HbA1c oranı %8,1±2,02 ve grup 3 te bulunan DRP'si olan hastaların ortalama HbA1c oranı %9,8±2,07 olarak izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü. (p<0,001; ANOVA). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında her üç grubun da ortalama HbA1c değerinin birbirinden farklı olduğu görüldü (tüm gruplar arası karşılaştırmalarda p<0,001).

Tablo-5: Hastaların gruplara göre HbA1c oranları

	GRUP1 n=60	GRUP 2 n=64	GRUP 3 n=56	p değeri
HbA1c(%) (ortalama ±SD)	5,4±0,7	8,1±2,02	9,8±2,07	p<0,001*

* Tek yönlü ANOVA testi



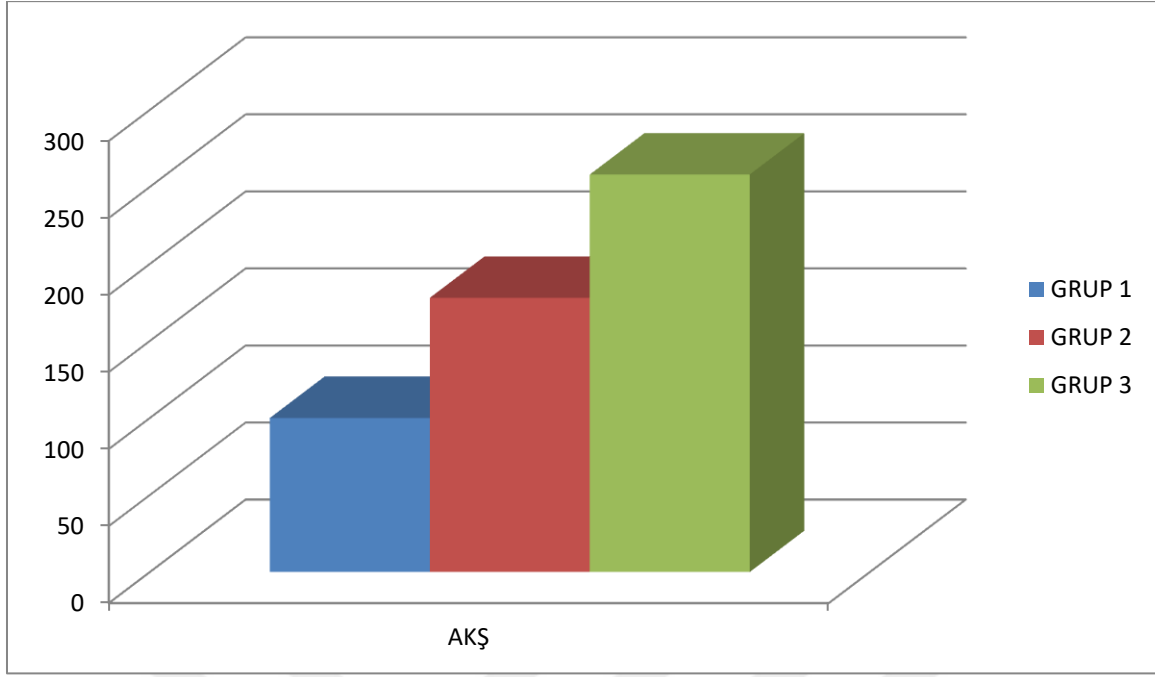
Grafik-3: Hastaların gruplara göre HbA1c değerleri

Açlık kan şekeri değerleri açısından gruplar değerlendirildiğine grup 1’de bulunan kontrol grubu hastalarında ortalama AKŞ $100,05 \pm 28,3$ mg/dL, grup 2’de bulunan DRP’si olmayan diyabet hastalarında ortalama AKŞ $178,2 \pm 79,8$ mg/dL, grup 3’te bulunan DRP’si olan diyabet hastalarının ortalama AKŞ $258,7 \pm 119,3$ mg/dL olarak izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark izlendi. ($p < 0,001$; Kruskal-Wallis). Gruplar arası karşılaştırılma yapıldığında her üç grubun da ortalama AKŞ değerinin birbirinden farklı olduğu görüldü (tüm gruplararası karşılaştırmalarda $p < 0,001$)

Tablo-6: Hastaların gruplara göre AKŞ düzeyleri

	GRUP 1 n=60	GRUP 2 n=64	GRUP 3 n=56	p değeri
AKŞ(mg/dL) (ortalama \pm SD)	$100 \pm 28,3$	$178,2 \pm 79,8$	$258,7 \pm 119,3$	$p < 0,001^*$

*Kruskal-Wallis testi



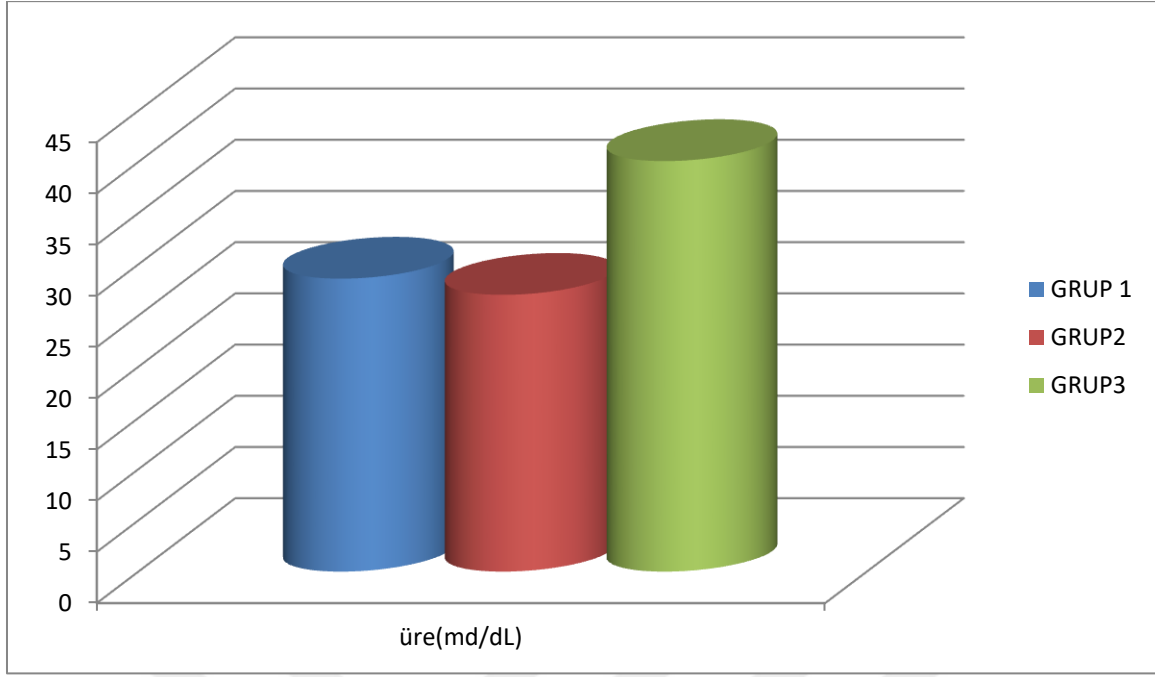
Grafik-4: Hastaların gruplara göre açlık kan şekeri değerleri

Üre değerleri açısından gruplar değerlendirildiğinde; grup 1’de bulunan kontrol grubu hastalarında ortalama üre değerleri $28,6 \pm 8,3$ mg/dL, grup 2’de bulunan DRP’si olmayan diyabet hastalarında ortalama üre değerleri $27,2 \pm 7,1$ mg/dL, grup 3’te bulunan DRP’si olan diyabet hastalarında ortalama üre değerleri $40,08 \pm 24,1$ mg/dL olarak izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark izlendi ($p < 0,001$; Kruskal Wallis). Gruplar arası karşılaştırılma yapıldığında Grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark izlenmezken ($p = 0,656$) grup 1 ve grup 2’nin ortalama üre değeri grup 3’ten anlamlı olarak daha az izlendi (sırasıyla $p = 0,004$ ve $p = 0,001$).

Tablo-7: Hastaların gruplara göre üre değerleri

	GRUP1 n=60	GRUP 2 n=64	GRUP 3 n=56	p değeri
ÜRE(mg/dL) (ortalama ±SD)	28,6±8,3	27,02±7,1	40,08±24,1	$p < 0,001^*$

* Kruskal-Wallis testi



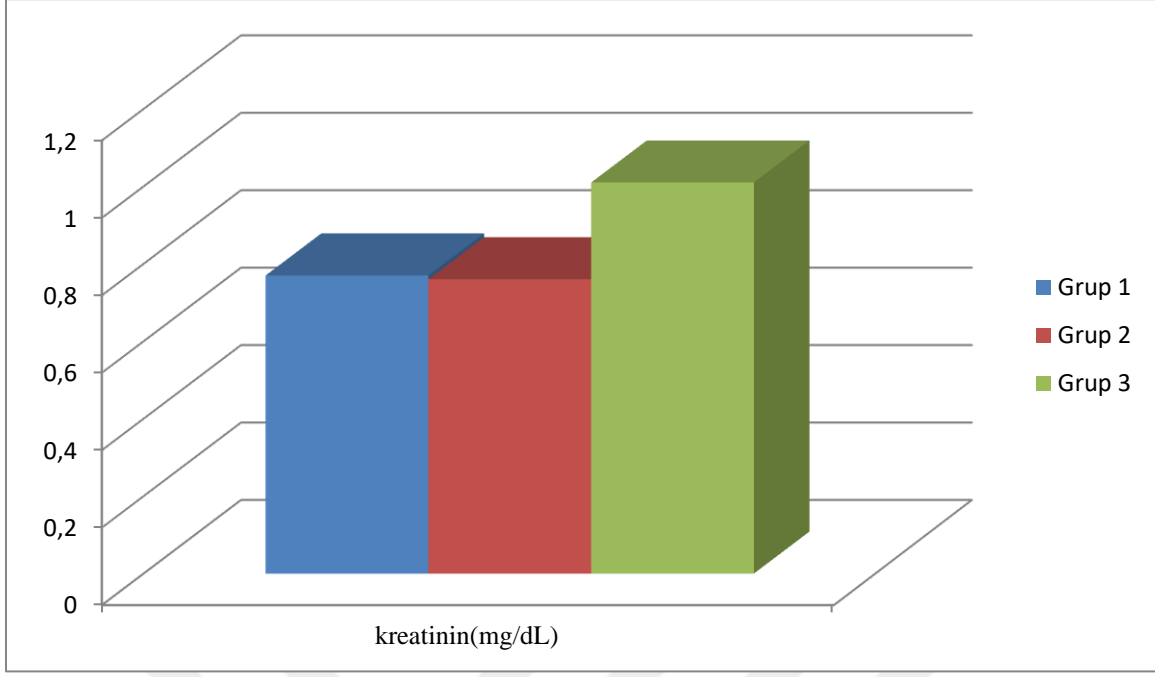
Grafik-5: Hastaların gruplara göre üre değerleri

Kreatinin değerleri açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1’de bulunan kontrol grubu hastalarında ortalama kreatinin değerleri $0,77\pm 0,18$ mg/dL, grup 2’de bulunan DRP’si olmayan diyabet hastalarında ortalama kreatinin değerleri $0,76\pm 0,13$ mg/dL, grup 3’te bulunan DRP’si olan diyabet hastalarında ortalama kreatinin değerleri $1,01\pm 0,80$ mg/dL olarak izlendi. Gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,124$; Kruskal Wallis).

Tablo-8: Hastaların gruplara göre kreatinin değerleri

	GRUP 1 n=60	GRUP 2 n=64	GRUP 3 n=56	P değeri
KREATİNİN(mg/dL) (ortalama \pm SD)	0,77±0,18	0,76±0,13	1,01±0,80	p=0,124*

* Kruskal-Wallis testi



Grafik-6: Hastaların gruplara göre kreatinin değerleri

Serum HbA1c, AKŞ, üre ve kreatinin değerlerinin SFKK değeri ile korelasyonu değerlendirildiğinde herhangi istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,720$, $p=0,270$, $p=0,634$ ve $p=0,943$). Bunun yanında fovea çevresinde 4 noktada ölçülen koroid kalınlığı ve SFKK'nın birbiriyle pozitif yönden anlamlı korelasyon içinde olduğu görüldü (tümü için $p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Optik koherens tomografinin oftalmolojide kullanıma girmesiyle birlikte görüntüleme yöntemlerinde yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. Birçok hastalığın tanısı ve takibi artık girişimsel olmayan, hızlı ve kolay uygulanabilen OKT ile yapılmaktadır. Koroid tabakası; oküler kan akımının neredeyse % 85'ini almaktadır. Fotoreseptörlerin ve optik sinir başının kanlanması rol almakta, retinanın ısı regülasyonu gibi metabolik faaliyetlerde yer almaktadır. Fovea bölgesinde retina damarlanması olmadığından besin ihtiyacının büyük bölümünü koroid sağlamaktadır. Koryokapillaristeki bozulma foveadaki retina dokusuna ciddi işlevsel hasar verebilir. Bundan dolayı koroiddeki yapısal değişikliklerin in vivo değerlendirilmesiyle diyabetik gözlerde maküla değişikliklerinin patogenezinin belirlenmesi kolaylaşabilir. Koroidin in vivo incelemesindeki güçlükler nedeniyle diyabette koroid damar bozuklukları ile ilgili son yıllara kadar çok az klinik çalışma vardır. Doppler flowmetre ile yapılan çalışmalarda DRP'nin erken evrelerinde koroid kan akımının azaldığı ve maküla ödemi olan hastalarda ise koroid kan akımının daha da azaldığı gösterilmiştir (110).

Gözün temel fonksiyonlarında görev alması nedeniyle koroidal kan akımında oluşan bozukluk DRP, yaşa bağlı maküla dejeneransı, santral seröz koryoretinopati ve glokom gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde kilit rol oynamasına yol açar (53,111). OKT cihazının EDI görüntüleme yöntemi de koroid dokusundan in vivo kesitsel görüntü sağlayarak çeşitli hastalıklarda ve tedavi uygulamalarında koroidin detaylı olarak incelenmesine imkân sağlamıştır.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada retinopatisi olan ve retinopatisi olmayan diyabet hastalarının sağlıklı, yaş, cinsiyet ve refraksiyon kusuru benzer kontrol grubu ile kıyaslayarak koroid kalınlıkları karşılaştırıldı ayrıca serum üre, kreatinin, HbA1c, AKŞ ölçümlerinin koroid kalınlıklarıyla olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Koroid kalınlığının OKT ile ölçüldüğü ilk çalışmayı 2008'de Spaide ve ark. yapmıştır. Bu çalışmada 17 sağlıklı gözde yapılan ölçümlerde sağ gözde ortalama subfoveal koroid kalınlığı(SFKK) 318 µm, sol gözde 335 µm bulunmuştur. Daha sonra yapılan pek çok çalışmada sağlıklı bireylerde ortalama SFKK 270 µm ile 357 µm arasında bildirilmiştir (8). Shin ve ark. 270.82 µm, Manjunath ve ark. 272 µm, Margolis ve Spaide 287 µm, Ikuna ve ark.354 µm, Li ve ark. 342 µm ve Polat ve ark. 287.6 µm bulmuştur (112,56,55,52,113,114). Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda ortalama SFKK 320,7 µm olarak ölçüldü ve bu değer daha önceki

çalışmalar ile uyumlu idi. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda koroid kalınlığı ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı yayınlar koroid kalınlığında azalma bildirmişlerdir (115,116,15,117,16,118,119). Bu durumun retinanın dış katlarında görülen hipoksinin ve DRP gelişiminin başlangıcı olarak savunmuşlardır. Esmaeelpour ve ark retinopatisi olmayan grupta da koroid kalınlığının incelendiğini bildirmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda da SFKK hem retinopatisiz diyabet grubunda 289,6 µm ve hem de retinopatili diyabet grubunda 307,4 µm ölçülmüştür. Bu değerler kontrol grubuna göre daha az olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde bazı çalışmalarda da diyabetik hastalarda koroid kalınlığında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (119,120). Farklı bir bulgu olartak da diyabetik hastalarda koroid kalınlığında artış bildiren çalışmalar da mevcuttur (16,18,19). Çalışmalar arasındaki sonuçların bu kadar farklılık göstermesinin nedenlerinin, ölçüm yapılan farklı yazılımlar, OKT'nin ışık kaynağındaki farklar, etnik farklar, hasta profilindeki yaş, refraksiyon kusuru, aksiyel uzunluk farkları ve koroid akımındaki diurnal farklılıklar olduğunu pek çok yazar bildirmiştir (56,55,52). Çalışmamızda bu faktörlerin etkisini en aza indirmek için benzer yaş grubunda, benzer refraksiyon değerlerine sahip, cinsiyet dağılımı benzer gruplar değerlendirilmiştir. Tüm hastalar günün aynı saatlerinde aynı araştırmacılar tarafından ölçümler alınmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen kontrol grubu, DRP'si olmayan diyabet hastaları ve DRP'si olan diyabet hastalarının ortalama koroid kalınlıkları nazal 3000 µm, nazal 1500 µm ve subfoveal bölgede gruplar arasında benzer bulundu. Fakat temporal 1500 µm ve temporal 3000 µm mesafesinde ölçülen koroid kalınlığı retinopatisi olmayan diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha inceydi. Yine bu noktalarda yapılan ölçümler DRP'si olan diyabet grubunda kontrole göre anlamlı bir fark göstermemiştir. Yine DRP'si olan ve olmayan iki diyabet grubunda da bu ölçümler benzer olduğu görüldü. Bu bulgu literatürde daha önce bildirilmemiştir. Bu durum hastalarımızdaki DK'nın durumuyla açıklanabilir. Eş zamanlı yapılacak OKT ve histopatolojik hayvan çalışmaları bu konuda bilgi verici olabilecektir. Çalışmamızda OKT'de tespit edilen koroiddeki incelme koryokapillaristeki atrofinin bir bulgusu olarak değerlendirilebilir. Koryokapillaristeki atrofi ve vasküler değişiklikler damar direncini artırır ve koryokapillariste kan akımı azalır. Önceki çalışmalar azalmış koroid kan akımının DRP kliniği ortaya çıkmadan önce oluştuğunu göstermiştir (112).

Koroidin foveada en kalın, nazal tarafta ise daha ince olduğu bilinmektedir (53,55). Bizim çalışmamızda da nazal tarafta koroid kalınlığının diğer bölgelerden daha ince olduğu tespit edildi. Literatürle uyumlu bir şekilde, koroid kalınlığı en fazla subfoveal bölgede ölçüldü.

HbA1c ve AKŞ değerleri gruplar arasında belirgin olarak farklıydı. HbA1c ve AKŞ değerleri beklenildiği gibi kontrol grubunda en düşük, retinopatisi olan diyabet grubunda en yüksek izlendi. Çalışmamızda AKŞ ve HbA1c değerleri ile SFKK arasında bir korelasyon tespit edilemedi. Daha önce yapılan bir çalışmada ise Lee ve ark. HbA1c ve kan basıncı ölçümleri ile koroid kalınlığı arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (16). Ünsal ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise santral maküler kalınlıkla HbA1c düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon saptarken, koroid kalınlığı ile HbA1c düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon saptamışlardır (120).

Serum üre düzeyi kontrol grubu ile retinopatisiz diyabet grubunda benzer iken retinopatili diyabet grubunda hem kontrol grubuna hem de retinopatisi olmayan diyabet grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Yapılan korelasyon analizinde, serum üre değeri ile SFKK arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Bu konuda daha önce literatürde yapılan herhangi bir çalışma mevcut değildir. Fakat böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olan serum üre değerinin diyabetik nefropati ve paralel olarak retinopati ile ilişkilendirilebileceği düşünülebilir. Gelecekte, bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalarda bu konu çalışılması uygun olacaktır. Böbrek fonksiyonlarının bir diğer göstergesi olan serum kreatinin değeri açısından çalışmamızdaki gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu konuda da daha önce literatürde yapılan herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle OKT'de koroid kesiti üstte RPE'den ve altta skleradan manuel olarak işaretlenerek ölçülmüştür, bu durum bir yanlılığa sebep olabilecektir fakat bu durum 2 bağımsız gözlemcinin ölçüm almasıyla aşılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda bu gözlemcilerin ölçümleri arasındaki sınıf içi korelasyon katsayısı %97-99 arasında olduğu görülmüştür. Yine daha önce yapılan çalışmalarda aksiyel uzunluk ile koroid kalınlığın arasında güçlü bir korelasyon gösterilmiştir (121). Çalışmamızda her ne kadar aksiyel uzunluk ölçümü yapılmasa da refraksiyon kusur aralığı dar tutularak (-3,00 D ve +3,00 D aralığı) bu durumun sonuçlara yansımaları azaltılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızdaki diyabetik hastalarda eşlik eden HT olan olguların varlığı koroidal değişikliklerin sadece diyabetle ilişkilendirilmesini zorlaştırmaktadır. Koroid kalınlığı multifaktoriyel sebeplerle değişebileceği akılda tutulmalıdır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada:

1. Spektral Domain OKT cihazında EDI programı ile ölçülen koroid kalınlığı, diyabetik hastalarda DRP'nin varlığından etkilenmeksizin sağlıklı bireylerle benzer olduğu görülmüştür.

2. Koroid kalınlıkları nazal 3000 μm , nazal 1500 μm ve subfoveal bölgede DRP'si olan veya olmayan diyabetik hastalarda ve kontrol grubunda benzer bulundu. Fakat temporal 1500 μm ve temporal 3000 μm mesafesinde ölçülen koroid kalınlığı retinopatisi olmayan diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha inceydi. Yine bu noktalarda koroid kalınlığı, DRP'si olan diyabet grubunda ise hem kontrol grubu ile hem de DRP'si olmayan diyabet grubu ile benzer olduğu görüldü.

3. subfoveal koroid kalınlığı ile serum HbA1c, AKŞ, üre ve kreatinin düzeyleri arasında herhangi istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

4. Fovea nazalinde 3000 μm ve 1500 μm 'den, subfoveal alandan, fovea temporalinden 1500 μm ve 3000 μm mesafelerden ölçülen koroid kalınlıklarının birbiriyle pozitif yönde anlamlı korelasyon içinde olduğu görüldü.

Literatürde diyabetik hastalarda koroid kalınlığı değişimiyle ilgili yapılan çalışmalarda farklı ve çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Koroid kalınlığı kan şekeri düzeyiyle ilgili olacağı gibi, göziçi basıncı, aksiyel uzunluk, refraksiyon değeri, sistemik kan basıncı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Yine koroid kalınlığı, ölçüm sırasında kullanılan ışığın dalgaboyu, kullanılan cihaz, ölçümü alan gözlemcinin tekniği ve ölçümün alındığı zaman diliminden etkilenmektedir. İlerde, bu multifaktöriyel etkenlerin en aza indirildiği homojen geniş serilerde çalışmaların yapılması literatürdeki çelişkileri azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013; 30: 387–98.
2. Yau JY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T et al Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35(3):556–64.
3. Park CY, Park SE, Bae JC, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic retinopathy in Koreans with diabetes; baseline characteristics of Seoul Metropolitan City-Diabetes Prevention Program (SMC-DPP) participants. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 151–5.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
5. UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
6. Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders, 1996; 321-2.
7. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in to old concepts *Clin. Chem* 1992;38: 1933-5.
8. Hua R, Liu L, Wang X & Chen L Imaging evidence of diabetic choroidopathy in vivo: angiographic pathoanatomy and choroidal-enhanced depth imaging. *PLoS ONE* 2013; 8: 83494-5.
9. Fukushima I, McLeod DS & Luty GA Intrachoroidal microvascular abnormality: a previously unrecognized form of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 473-87.
10. Fryczkowski AW, Sato SE, Hodes BL. Changes in the diabetic choroidal vasculature: Scanning electron microscopy findings. *Ann Ophthalmol*. 1988; 20: 299–305.
11. Cao J, McLeod S, Merges CA & Luty GA Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 589–97.
12. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(4): 496–500.

13. Coscas G, Zhou Q, Coscas F, et al. Choroid thickness measurement with RTVue optical coherence tomography in emmetropic eyes, mildly myopic eyes, and highly myopic eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22(6): 992–1000.
14. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L et al Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(10): 6017–24.
15. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL et al) Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;2(8): 5311–6.
16. Lee HK, Lim JW, Shin MC Comparison of choroidal thickness in patients with diabetes by spectral-domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27(6): 433–9.
17. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG & Yoon YH Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 3378-84.
18. Jo Y, Ikuno Y, Iwamoto R, Okita K, Nishida K. Choroidal thickness changes after diabetes type 2 and blood pressure control in a hospitalized situation. *Retina*. 2014 Jun;34(6):1190-8.
19. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10792-017-0459-9>
20. Lee SH, Kim J, Chung H & Kim HC Changes of choroidal thickness after treatment for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2014;: 39: 736–44.
21. Lains I, Figueira J, Santos AR et al. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy. *Retina* 2014; 34: 1199–207.
22. Sigelman J. Surgical anatomy of the retina. *Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery*. Boston, Toronto: Little Brown and Company, 1984:3-65.
23. 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(3):497-503.
24. Tripathi RC, Wond M. The eye. In: *Basic and clinical science course*. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology, 1999; 47-92.
25. Snell RS, Lemp MA. *Clinical anatomy of the eye. The eye ball*. 2nd Edition. Malden, Mass: Blackwell Science Inc, 1998; 132-213.
26. <http://101proofsforgod.blogspot.com.tr/2015/12/97-retina.html>

27. Yanoff M, Duker J. Yanoff & Duinternakansker: Ophthalmology. 3rd ed. 2008; 771–3.
28. <https://www.slideshare.net/NitinRenge/age-related-macular-degeneration-nitin>
29. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. 4. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 1998; 161-5.
30. Guyer DR, Schachat AP, Green WR. The choroid: structural considerations. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St. Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989; 17-31.
31. Güllülü 2001 Güllülü G. Gözün Embriyolojisi. İçinde: Aydın P, Akova YA, editörler. Temel Göz Hastalıkları Ankara: Güneş Kitabevi; 2001; 29-35.
32. Şeftalioğlu A. İnsan Embriyolojisi. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2003
33. American Academy of Ophthalmology (AAO). Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri. Temel ve Klinik Bilimler Kursu 2007-2008 Cilt 2. Çeviri Editörü: Aydın P. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009.
34. Remington LA. Clinical anatomy and of the visual system. Elsevier; 2005; 3: sayfa no
35. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010 Mar; 29(2):144-68.
36. Apaydın 2001 Apaydın C. Anatomi. İçinde: Aydın P, Akova YA, editörler. Temel Göz Hastalıkları Ankara: Güneş Kitabevi; 2001; 14-5.
37. Network CV. Developmental Anatomy of the Retinal and Choroidal Vasculature. The Retina and Its Disorders. 2011; 179-80.
38. Ernest 1989 Ernest JT. Choroidal circulation. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St. Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989; 67-8.
39. Wallmann 1995 Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, Krebs W, Christensen AM. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. Vision Res. 1995 Jan; 35(1): 37-50.
40. Gugleta K, Orgül S, Flammer I, Gherghel D, Flammer J. Reliability of confocal choroidal laser Doppler flowmetry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43: 723-8.
41. Brown JS, Flitcroft DI, Ying G, Francis EL, Schmid GF, Quinn GE, Stone RA. In vivo human choroidal thickness measurements: Evidence for diurnal fluctuations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50: 5-12.
42. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlich DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 1995; 15:100-10.
43. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. Am J Ophthalmol. 2011;151:745-51.

44. Malhotra A, Minja FJ, Crum A, Burrowes D. Ocular anatomy and cross-sectional imaging of the eye. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011; 32:2-13.
45. Altaweel MM, Johnson DL. *Optical Coherence Tomography*. Ed: Albert DM, Jacobiec FA. *Principles and Practice of Ophthalmology*., WB Saunders Co, Philadelphia, PA, 2008; 3: 1725-37.
46. <https://darrellbaskin.wordpress.com/2014/01/14/the-official-oct-interpretation>
47. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, et al. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 187-91.
48. Lihteh Wu, Marisse Masis, Erick Hernandez-Bogantes. Global perspectives: Choroidal Imaging With Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *RETINA TODAY*. January 2011
49. Johannes F. de Boer. Diagnostic use of optical coherence tomography in the eye. Ed: Michael Bass. *Handbook of optics*. 3rd.edition,p. 614-47.
50. <https://www.intechopen.com/books/biomedical-engineering-technical-applications-in-medicine/biomedical-image-signal-processing-for-reflection-based-imaging>
51. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler T. *Oft. Gaz*. 2008; 38: 168-75.
52. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010; 51(4): 2173–6.
53. Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging*. 2011; 42(4): 75-84.
54. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011; 52(8): 5536-40.
55. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:811-5.
56. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:325-9.
57. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW (2012) Diabetic retinopathy. *NEngl J Med* 366(13): 1227–39.
58. Mrejen S, Spaide RF *Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond*. *Surv Ophthalmol* 2013; 58(5):387–429.

59. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D, Jr. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *The Journal of nutrition* 2001; 131(2): 354-60.
60. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice* 2011; 94(3):311-21.
61. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation,2013.
62. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
63. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S, et al. The TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: Results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). Poster: A-11-2498. 47th EASD Annual Meeting, 12-16 Sept 2011, Lisbon, Portugal. *Diabetologia* 2011; 54: 2498-9.
64. Kanski JJ, Bowling, B. Retinanın vasküler hastalıkları. In: Nischal K, Pearson, A. (eds), *Klinik oftalmoloji Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul* 2011; 7: 533-92.
65. Karaçorlu M: Diyabetik Retinopati. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Diyabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul 18–19 Aralık 1997.
66. Kanski JJ. Retinanın Vasküler Hastalıkları *Klinik Oftalmoloji Nobel Tıp Kitabevi, Ankara* 2001.
67. Rosenblatt BJB, W.E. Diabetic retinopathy. In: Yanoff M DJ (eds), *Ophthalmology (2 ed) Mosby* 2004; 877-86.
68. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1875-91.
69. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney International* 2001; 60: 2041–55.
70. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11; 346(15): 1145-51.
71. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. *Diabet Med.* 1998; 15(4): 51- 6.
72. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1127-33.
73. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 286(1): 8-15.

74. Gnudi L, Gruden G, Viberti GF. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Pickup J, Williams G (Eds.). Textbook of diabetes. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003; 52: 1–22.
75. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261-5.
76. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:675-82.
77. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56: 1-11.
78. McGill JB, Bell DS. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 262-72.
79. Muhlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med* 1994;11: 336-43.
80. Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: Findings from The Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Clin Ophthalmol* 2007; 1: 475-82.
81. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:211-9.
82. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004; 350: 48–58.
83. D’Amico DJ. Diseases of the retina. *N Engl J Med*. 1994; 331: 95–106.
84. Türkseven Kumral E. Diffüz diyabetik maküla ödeminde triamsinolon asetonidin etkinlik ve komplikasyonları Uzmanlık tezi, Şişli Etfal eğitim ve araştırma hastanesi göz hastalıkları kliniği, İstanbul, 2008;
85. Yenigün M. Diyabetik mikroanjyopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001; 315-75.
86. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes. *J Mol Med* 1998; 76: 21-3.
87. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus, *Annu Rev Biochem*. 1981; 50: 385-432.
88. Unger RH, Foster DV. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DV, Kronenberg HM, Larsen Pd(ed). *Williams Textbook of Endocrinology*. USA W:B. Saunders company.1998; 21: 1014-24.
89. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*, 1991; 98(5): 741-56.

90. Diabetic Retinopathy Study Research Group Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy Clinical applications of DRS findings DRS report no:8 Ophthalmology, 1981; 88: 583-600.
91. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Ophthalmology, 1991; 98(5): 766-85.
92. 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): 761-74.
93. Kim JW, Ai E, Diabetic retinopathy. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW Vitreoretinal disease, The Essentials, New York 1999; 133-59.
94. Bhagat, N., Grigorian, R. A., Tutela, A., & Zarbin, M. A. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. Surv Ophthalmol, 2009; 54(1): 1-32.
95. Singh, A., & Stewart, J. M. Pathophysiology of diabetic macular edema. Int Ophthalmol Clin, 2009; 49(2): 1-11.
96. Aydın, P., Akova P., Retina Hastalıkları, Temel Göz Hastalıkları, Güneş kitapevi Ankara 2010; 2: 524-43.
97. Chew, E. Y., Klein, M. L., Ferris, F. L., 3rd, Remaley, N. A., Murphy, R. P., Chantry, K., et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol, 1996; 114(9): 1079-84.
98. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins; relevance to diabetes. Am J Med 1981; 70: 325-30.
99. Sacks DB. Carbohydrates. In; Burtis CA, Edward RA editors. Tietz Test Book of Clinical Chemistry, Second Ed. USA: WB Saunders Company 1994; 980-1.
100. Calbreath DF. Carbohydrate biochemistry. In: Calbreath DF, edition. Clinical Chemistry AFundamental Text book. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 271-2.
101. Cook JD, Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. Am J Clin Nutr 1976; 29: 859-60.
102. Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. Am J Med 1981; 70: 331-8.
103. Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes 1981; 30: 6137-8.
104. Gram-Hansen P, Mourits - Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and acute hemolytic anemia. Ugeskr - Laeger 1990; 152(7): 477-9.

- 105.** Jiao Y, Okumiya T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA1c can be assessed with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1732-5.
- 106.** Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood (Çeviri: D. Aslan). *Tietz Klinik Kimyada Temel Ğlkeler Protein Olmayan Azot Metabolitleri*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005:414-7.
- 107.** Davenport, A. Clinical investigation of renal disease. ‘‘Oxford Textbook of Medicine’’ Vol. 3 (Ed. WA David, M.C. Timothy, D.F. John ve B.J. Edward)’ de, Edition, Oxford University Press, New York-Oxford, 2003; 4: 238-9.
- 108.** Miller RD, Fleisher LA, Stoelting RK, Johna RA, Savarese JJ. *Miller Anesthesiology*, 2010;
- 109.** 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(5):786-806.
- 110.** Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1060-3.
- 111.** McCourt EA, Cadena BC, Barnett CJ, Ciardella AP, Mandava N, Kahook MY. Measurement of subfoveal choroidal thickness using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010; 41: 28-9.
- 112.** Shin JW, Shin YU, Cho HY, et al. Measurement of choroidal thickness in normal eyes using 3D OCT-1000 spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2012; 26: 255-9.
- 113.** Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 8438-9.
- 114.** Polat O.A, Sinim N, Öner A.Ö. Türkiye’deki sağlıklı bireylerde spectral-domain optik koherens tomografi ile santral koroidal ve makülar kalınlık ölçümü. *Ret-Vit* 2012; 20: 95-8.
- 115.** Han Y-S, Lim H-B, Lee S-H, Kim J-Y Diurnal variation in choroidal and retinal thickness of the early treatment of diabetic retinopathy study macular subfields determined using swept-source optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2015; 233:192–7.
- 116.** Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012; 32(3): 563–8.
- 117.** Esmaelpour M, Brunner S, Shahrezaei S, Nemetz S, Povazay B, Kajic Vet al Choroidal thinning in diabetes type 1 detected by 3-dimensional 1060 nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(11): 6803–9.

- 118.** Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, Pilotto E, Miden E Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina* 2012; 32(9):1781–90.
- 119.** Adhi M, Brewer E, Waheed NK & Duker JS Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 1267–74.
- 120.** Unsal E, Eltutar K, Zirtiloglu S, Dincer N, Ozdogan Erkul S & Gungel H Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 637–42.
- 121.** Abbey AM, Kuriyan AE, Modi YS, Thorell MR, Nunes RP, Goldhardt R, Yehoshua Z, Gregori G, Feuer W, Rosenfeld PJ. Optical coherence tomography measurements of choroidal thickness in healthy eyes: correlation with age and axial length. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015 Jan; 46(1): 18-24.

