

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. NAZMİ ZENGİN
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**TIP 1 DİABETES MELLİTUSLU OLGULARDA RETİNA SİNİR
LİFİ TABAKASI KALINLIĞININ OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şaban GÖNÜL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ahmet ÖZKAĞNICI

KONYA-2007

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Diabetin Sınıflandırılması	3
2.1.4. Tip 1 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi.....	5
2.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları	5
2.1.6. Tip 1 Diabetes Mellitusun Subakut Komplikasyonları	6
2.1.7. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları.....	6
2.2. DİABETİK RETİNOPATİ.....	8
2.2.1. Diabetik Retinopatide Patogenez.....	10
2.2.1.1. Hipergliseminin rolü.....	10
2.2.1.2. Diabetin oküler kan akımına etkileri	12
2.2.1.3. Bozulmuş kan reolojisinin rolü	13
2.2.1.4. Doku hipoksisinin rolü	13
2.2.1.5. Endotel disfonksiyonunun rolü.....	14
2.2.1.6. Nitrik oksid ve endotelin	14
2.2.1.7. Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve diğer büyüme faktörleri	14
2.2.1.8. Büyüme hormonu	15
2.2.2. Diabetik Retinopatide Sınıflama	16
2.2.2.1. Nonproliferatif diabetik retinopati.....	16
2.2.2.2. Proliferatif diabetik retinopati	20
2.2.2.3. Diabetik makülopati	22
2.3. RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI ANATOMİSİ (RSLT).....	24
2.4. RETİNA SİNİR LİFİ ANALİZ TEKNİKLERİ	26
2.4.1. Fundus Muayenesi.....	26
2.4.2. Fundus Fotoğrafisi.....	26

2.4.3. Retina Kontur Analizi.....	27
2.4.4. Sinir Lifi Analizatörü (NFA).....	28
2.4.5. Optik Koherens Tomografi (OCT)	31
2.4.5.1. OCT ile RSLT kalınlığının ölçülmesi	33
2.4.5.2. RSLT kalınlığının değerlendirildiği OCT çıktıları.....	34
2.4.5.3. OCT'nin avantajları.....	35
2.4.5.4. OCT'nin dezavantajları	35
2.4.5.5. OCT'nin doğruluk ve çözünürlüğü.....	35
2.4.5.6. OCT ölçümlerinin tekrarlanabilirliği.....	35
2.4.5.7. OCT'nin duyarlılık ve özgünlüğü.....	36
2.4.5.8. OCT'nin diğer kullanım alanları	36
3. MATERYAL ve METOD.....	37
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	52
6. ÖZET	63
7. SUMMARY	65
8. KAYNAKLAR.....	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. a. Retina sinir lifi tabakasının normal anatomisi	24
Şekil 1. b. Kırmızıdan yoksun ışıkla çekilen sağlıklı bir RSLT görünümü	24
Şekil 2. OCT'nin şematik yapısı	31
Şekil 3. Sağlıklı bir olgunun Stratus OCT ile alınan RNFL thickness average analysis çıktısı	37
Şekil 4. Kontrol grubu, DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında OCT parametre değerleri ..	45
Şekil 5. Kontrol grubu, DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında RSLT kalınlık değerleri	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Çocuk ve adölesanlardaki diabetes mellitusun sınıflandırılması	4
Tablo 2. Tip 1 DM’li olgu grubu ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı	42
Tablo 3. DR (-) olgu grubu ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı	43
Tablo 4. DR (+) olgu grubu ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı	43
Tablo 5. DR (+) olgu grubu ve DR (-) olgu grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı	43
Tablo 6. Kontrol grubu, DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında OCT parametrelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 7. Kontrol grubu, DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında RSLT kalınlığının karşılaştırılması.....	48
Tablo 8. DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 9. DR (-) olgu grubunda RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.....	50
Tablo 10. DR (+) olgu grubunda RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.....	50
Tablo 11. DR (+) ve DR (-) olgu grubunda RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.....	51

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
AGEs	: Glikolize son ürünler
AKŞ	: Açlık kan şekeri
c/d	: Optik sinir başının ekskavasyon miktarı
DAG	: Diaçilgliserol
DCCT	: The Diabetes Control and Complications Trial
DM	: Diabetes mellitus
DR	: Diabetik retinopati
DR (-)	: Diabetik retinopati olmayan olgular
DR (+)	: Diabetik retinopati olan olgular
ERG	: Elektroretinografi
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EUROPE	: International Diabetes Federation
FAZ	: Foveal avasküler zon
FFA	: Fundus floresein anjiyografi
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HRT	: Heidelberg Retina Tomografisi
Iavg	: İnférieur avarage
Imax	: İnférieur maksimum
ISPAD	: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
İBDM	: İnsüline bağımlı diabetes mellitus
İBODM	: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
İRMA	: Retina içi mikrovasküler anomali
KMÖ	: Kistoid maküler ödem

Max.	: Maksimum
Min.	: Minimum
NFA	: Sinir lifi analizatörü
NO	: Nitrik oksid
NPDR	: Nonproliferatif diabetik retinopati
NVD	: Optik disk neovaskularizasyonu
NVE	: Retinal neovaskularizasyon
OCT	: Optik Koherens Tomografi
PAAG	: Primer açık açılı glokom
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PKC	: Protein kinaz-C
PRDR	: Proliferatif diabetik retinopati
RSL	: Retina sinir lifi
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
Savg	: Süperior avarage
SLO	: Tarayıcı Laser Oftalmoskop
Smax	: Süperior maksimum
Smax / Imax	: Süperior maksimum / inferior maksimum
SPSS	: Statistical Package for Social Science
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
Top SS	: Topografik Tarayıcı Sistem
UKPDS	: The United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyeller
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
μ	: Mikron
nm	: Nanometre

1. GİRİŞ

Diabetik retinopati (DR), diabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biri olup gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları içinde yaşa bağlı maküla dejeneresansından sonra ikinci, üretken çağdaki nüfus içinde ise birinci körlük nedenidir (1).

DR, diabetes mellitusun geç dönem komplikasyonlarından birisi olmasına rağmen son yıllarda gelişen tedavi olanakları sayesinde, diabetik hastaların yaşam sürelerinin uzaması, retinopatinin daha sık görülmesine neden olmuştur.

Diabetes mellitusun (DM) mikroanjiopatik komplikasyonlarından birisi olan diabetik retinopati ilerleyici bir hastalıktır. Oftalmoskopik olarak görülebilen değişiklikler oluşmadan önce mikrovasküler yapıda perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması ve endotelial hasar gibi öncelikli histopatolojik değişiklikler oluşmaktadır. Fakat bu erken histopatolojik değişimin in-vivo olarak dökümantasyonu sınırlıdır.

Klinik olarak retinopati gelişmeden önce hipergliseminin fonksiyonel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (2,3). Diabetin seyrinde önemli olan oftalmoskopik değişiklikler oluşmadan bu erken fonksiyonel kayıpların tespiti ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesidir. DM'li hastalarda, diabetik retinopatinin önlenmesinde metabolik kontrolün önemi bilinmektedir (4).

Retina sinir lifi tabakası (RSLT) iç retinada, internal limitan membranın hemen altında yer almaktadır. Retina ganglion hücrelerinin 1.0-1.3 milyon aksonundan oluşan bu tabakadaki lifler optik diskte birleşerek optik siniri oluştururlar. Günümüzde retina sinir lifi tabakasındaki hasarlar optik koherens tomografi (OCT) ve diğer RSLT görüntüleme yöntemleri ile erken dönemde saptanabilmektedir.

Bu çalışmada amacımız; Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda diabetik retinopati bulunmayan olgular ile nonproliferatif diabetik retinopati tespit edilen olgular ve sağlıklı

bireylerden oluşturulan kontrol grubu arasındaki RSLT değişikliklerinin belirlenmesi, metabolik kontrol ve diabet süresinin RSLT'ye etkisinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus klinik ve genetik olarak heterojen bir grup bozukluğun katkıda bulunduğu, insülin etkisiyle karşı etkenler arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının bozulduğu bir hastalıktır (5).

2.1.2. Tarihçe

Şekerli diabet çok eskiden beri tanınan bir hastalıktır. MÖ 30 – MS 50 yılları arasında yaşayan Yunan bilim adamı Celsus bu hastalığı tanımlamıştır. Ancak ondan ikiyüzyıl sonra Yunanca sızma anlamına gelen “diabetes” kelimesini ilk kez Orta Anadolu’da yaşayan bir hekim olan Ameteus kullanmıştır. Ameteus hastaların bol idrara çıkışına ve zayıflamalarına bakarak “etlerin eriyip idrarla süzüldüğünü” düşünmüştür.

Yıllardır diabetes mellitusun semptomları bilinmesine rağmen Thomas Willis 1674’de diabetik hastanın idrarının şeker tadında olduğunu belirtmiştir. 1889’da Von Mering ve Minkovski köpeklerde pankreasın çıkarılması ile, insandaki diabete benzer bir tablonun oluştuğunu gözlemlemişlerdir.

1922’de Banting ve Best tarafından pankreastan insülinin elde edilmesi ve 1925’de ilk kez kullanılması diabet tedavisinde dönüm noktası olmuştur.

2.1.3. Diabetin Sınıflandırılması

Önceki yıllarda diabet, juvenil ve adult olmak üzere iki tipe ayrılırdı. Ancak bu ayrımın diabetes mellitusun önemli özelliklerini belirtmede yeterli olmayacağı düşüncesiyle 1979 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde (National Diabetes Data Group) diabetin gerçek bir sınıflaması yapıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1980 ve 1985 yıllarında bu sınıflamayı yeniden düzenledi. Bu sınıflama ile birtakım kavramlar yeniden düzenlenerek bu konudaki kavram kargaşası sonlandırıldı. Daha önce kullanılan juvenil diabet veya juvenil başlayan diabet ifadesi yerine insüline bağımlı diabetes mellitus

(İBDM) veya Tip 1 DM deyimi kullanılmaya başlandı. Erişkin yaşta ortaya çıkan diabet ise, insüline bağımlı olmayan diabet (İBODM) veya Tip 2 DM olarak adlandırıldı. Asemptomatik diabet, kimyasal diabet, borderline diabet veya latent diabet terminolojileri yerine, bozulmuş glukoz toleransı kullanıma girdi. Gençlerde görülen erişkin tipi diabetin karbonhidrat intoleransının spesifik genetik bir şekli olduğu tanımlandı.

International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), International Diabetes Federation (EUROPE) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından çocuk ve adölesanlarda diabetin sınıflaması 1995 yılında yeniden yapılmıştır (6,7), (Tablo 1).

Tablo 1 : Çocuk ve adölesanlardaki diabetes mellitusun sınıflandırılması

TİP	BAŞLICA ÖZELLİKLERİ
İnsüline bağımlı diabetes mellitus (İBDM), Otoimmün diabetes, Tip 1 DM	Çocuklarda görülen diabetin tamamına yakını bu tiptedir. Ketozis belirgindir.
İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (İBODM), Tip 2 DM	Çocuklarda nadirdir. Genellikle obesite ile beraberdir.
Gençlerde görülen erişkin tip diabet	İBODM'nin dominant geçiş gösteren formudur.
Pankreasın gelişim anomalisi veya agenezisi	Çok nadirdir, genetik olabilir.
Mitokondriyal DNA defektlerine bağlı diabet	Sağlıklı veya renal anomalilerle birlikte olabilir.
Malnütrisyon ile ilişkili diabet	Tropikal bölgelerde adölesan ve genç erişkinlerde tanımlanmıştır.
İnsüline rezistan diabet	insülin reseptörü veya reseptörden sonraki bir seviyede meydana gelen bozukluklara bağlıdır.
Gestasyonel diabet	Gebelikte oluşan geçici bir durumdur, bazı olgularda İBDM gelişebilir.
Neonatal diabet	Nadirdir, geçici olabilir.
Enfeksiyon veya travma esnasında görülen geçici glukoz intoleransı	Diabet öncesi bir durum olarak kabul edilir.
Otoimmün nedenli olmayan pankreas hasarı ile gelişen İBDM	Kistik fibrozis, talasemi gibi hastalıklara sekonderdir.
İBDM ve İBODM'nin diğer hastalık veya sendromlara eşlik etmesi	Genetik sendromlar, kromozomal bozukluklar, ilaç toksisitesi (steroid, diazoksit, vs.).

2.1.4. Tip 1 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Tip 1 diabetes mellitusun başlangıç yaşı değişken olmakla beraber ilki 5-7 yaşında, ikincisi pubertal dönemde olmak üzere iki kez pik yapar. 5-7 yaş grubundaki pik, okul çocukluğu döneminin başlaması ve enfeksiyöz ajanlarla daha çok temasın olması ile, pubertal dönemdeki pik ise gonadal steroidler ve büyüme hormonunun insülini antagonize edici etkisiyle beraber emosyonel stres ile açıklanmaktadır (8).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) çocuklarda Tip 1 DM'nin prevalansı 0.6-2.5/1000 oranında bildirilmiştir (9). Tip 1 DM beyaz ırkta özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. En yüksek insidans Finlandiya'da 35/100000 olarak bulunmuştur (10). Buna karşılık siyah ırkta ve Asya ırklarında daha seyrekir.

Hastalık kış aylarında daha fazla ortaya çıkmaktadır. Bu durumun viral bir etyolojiye bağlı olabileceği düşünülmüş, bu bağlamda kabakulak, rubella gibi viral ajanlarla ilişkisi araştırılmıştır. Bu etkiyi sözü edilen ajanların direkt veya tetik çekici olarak yapabileceği düşünülmüştür (11).

Tip 1 DM, genetik yatkınlığı olan bireylerde pankreasın adacık hücrelerinin yıkımı ile giden otoimmün bir hastalıktır. Kalıtsal olarak bazı HLA tiplerini taşıyan ve bu nedenle otoimmün hücre yıkımına yatkınlığı olan bireylerde, kesin olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen bir virus veya toksik ajanın olayı başlattığı düşünülmektedir. Tip 1 DM ile ilişkili olduğu düşünülen yirmi farklı kromozomal bölge tanımlanmıştır. Başlıca ilişkili olduğu gösterilen antijenler HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-Dw3, HLA-Dw4, HLA-B8 ve HLA-B15 dir (12).

2.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları (13)

A- Diabetik ketoasidoz

B- Beyin ödemi

C- Serebral tromboz

- D- Hipoglisemi
- E- Enfeksiyona eğilim
- F- İnsülin alerjisi

2.1.6. Tip 1 Diabetes Mellitusun Subakut Komplikasyonları (14)

- A- Lipodistrofi
- B- Büyüme geriliği
- C- Pubertal gelişim ve mensturasyon bozukluğu
- D- Hiperlipidemi

2.1.7. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları (15)

Tip 1 Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları anjiyopati temeline dayanır. Mikrovasküler komplikasyonlar; diabetik retinopati, nefropati ve nöropatidir. Bu komplikasyonlar bazal membran bozukluğu, kan akımı bozukluğu ve trombosit anormalliklerinden oluşan üç ana mekanizmayla meydana gelir.

Diabetin göz dışında oluşturduğu kronik komplikasyonlar şunlardır:

I- Böbrek komplikasyonları

- İntrakapiller glomeruloskleroz
- İnfeksiyonlar (pyelonefrit, perinefritik abse, renal papiller nekroz)
- Renal tübüler nekroz

II- Nörolojik sistem komplikasyonları

- Periferik nöropati (distal simetrik his kaybı, motor nöropati)
- Kranial nöropati (3., 4., 6. ve 7. kafa çiftleri)
- Otonom nöropati (postural hipotansiyon, terleme kaybı, gastroparazi, mesane atonisi, impotans)

III- Cilt komplikasyonları

- Diabetik dermopati

-Nekrobiyozis lipoidika diabetikum

IV- Kardiovasküler sistem komplikasyonları

-Miyokard infarktüsü

-Kardiomyopati

-Periferik damar bozuklukları

V- Kas-iskelet sistem komplikasyonları

-Diabetik akropati

-Dupuytren kontraktürü

-Charcot eklemi

VI- İnfeksiyonlar

-Nekrotizan fasitis

-Nekrotizan miyozit

-Amfizematöz kolesistit

-Malign otitis eksterna

VII- Diabetin retinopati dışındaki göz komplikasyonları

-Lakrimal sistem: Azalmış göz yaşı üretimi

-Ekstraoküler kaslar: 3., 4. ve 6. sinir parezileri

-İris: Rubeozis iridis

-Lens: Komplike katarakt oluşumu

-Optik sinir: Diabetik optik nöropati, diabetik papillit

-Refraksiyon: Değişken refraksiyon değerleri

-Glokom: Neovasküler glokom

-Kornea: Korneal hipoestezi veya anestezi

2.2. DİABETİK RETİNOPATİ

Diabetik retinopati, retinada kapiller, venüller ve arteriollerini etkileyen spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden nöropati şeklinde tanımlanmaktadır (24). Uzun süreli diabetin, vasküler yapıya etkileri iyi bilinmesine rağmen ilerleyici görme kaybına yol açan diabetik retinopatinin, retinal nöronlarda yaptığı patolojik değişiklikler pek iyi bilinmemektedir.

Dünyada diabetliler, resmi olarak %1.5-2.5 oranıyla ifade edilmektedir. Ancak bu rakamın %5'e ulaştığını düşünenler de vardır. Bu popülasyonun ortalama %25'inde herhangi bir seviyede diabetik retinopati mevcuttur (17).

Bilateral sıklıkla simetrik olarak seyreden diabetik retinopati diabetin en sık görülen komplikasyonudur ve diabetik hastaların %5'inde legal körlüğe neden olmaktadır (16). DR günümüzde 20-65 yaş arası körlüğün en önemli nedenidir.

Diabetik retinopati görülme sıklığı öncelikle diabetin tipine göre farklılık göstermektedir. Bu oran Tip 1 DM'de diabetin başlama yaşının puberte öncesi, otuz yaş altı ve otuz yaş üstü oluşuna göre farklılık gösterir. Yapılan bir çalışmada otuz yaş altında başlayan, retinopatisi bulunmayan Tip 1 DM hastalarında DR gelişimi, 4 yılda %59.0, 10 yılda %73.7, 20 yılda %97.0 oranında bildirilmiştir. Başlangıçta nonproliferatif diabetik retinopati bulunan hastaların 4 yıllık takibinde ise olguların %55.1'i progresyon göstermemiş, %41.2'si progresyon göstermiş ve %10.5'i proliferatif evreye ilerlemiştir. Diabetin 10-12 yaşlarında başladığı saptanan olgularda DR progresyonunun en fazla 15-19 yaşları arasında olduğu bildirilmiştir. Başlangıçta proliferatif diabetik retinopati (PRDR) bulunanlarda 4 yıl içinde yüksek riskli PRDR gelişim oranı %13.8 olarak tespit edilmiş ve 13 yaş altında PRDR gelişmediği bildirilmiştir (18).

Otuz yaş üstünde başlayan, retinopatisi bulunmayan Tip 1 DM hastalarında ise DR gelişim oranı 4 yılda %47.0 olarak bildirilmiştir. Başlangıçta nonproliferatif diabetik retinopati bulunan hastaların 10 yıllık takibinde ise olguların %34'ünde progresyonun olduğu ve %7'sinde PRDR geliştiği bildirilmiştir (18).

Tip 1 DM'de retinopati puberteden önce başlayabilir ve puberte çağında progresyon gösterebilir. En hızlı retinopati gelişimi de puberte döneminde meydana gelir. Otuz yaş altında başlayan Tip 1 DM'li hasta grubunda retinopati, puberteden önce başlayan gruptan daha geç, otuz yaş üstünde başlayan gruptan daha erken oluşmaktadır.

Günümüzde diabetik retinopati gelişiminde kötü metabolik kontrolün en önemli risk faktörlerinden birisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda açlık kan şekeri (AKŞ) yüksekliği kötü metabolik kontrolün günlük göstergesi olarak kabul edilmiştir ve bir çok çalışmada AKŞ yüksekliğinin DR gelişiminde en etkili risk faktörlerinden birisi olduğu ispatlanmıştır (19,20). Pettitt ve ark. (21) 3 yıllık bir takip periyodu uyguladıkları çalışmalarında AKŞ 200 mg/dl'den düşük hastalarda DR'ye hiç rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Araştırmacıların çoğu diabetin komplikasyonlarının uzun süren hipergliseminin direkt sonucu olduğuna inanmaktadırlar. Pek çok çalışma kronik hipergliseminin diabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarının en belirleyici faktörü olduğunu doğrulamıştır (22,23). Total glikoze hemoglobin veya ona çok yakın olan HbA1c ölçümleri ile kan glukoz düzeylerinin son 6-12 hafta içindeki ortalaması saptanabilir (25). Bu şekilde son üç aydaki glukoz kontrolünün yeterliliği hakkında bilgi edinmek mümkün olmaktadır. Bir çok çalışmada HbA1c seviyesinin yüksekliği, DR gelişimi için en önemli faktör olarak belirtilmektedir (26).

UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) grubunun Tip 2 DM'li hastalarda yaptığı bir çalışmada on yıl sonunda DR progresyonunda yoğun glukoz kontrol grubunda (HbA1c ortalama %7.0) konvansiyonel glukoz kontrol grubuna göre (HbA1c ortalama %7.9) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (28).

DCCT'nin (The Diabetes Control and Complications Trial) yoğun insülin tedavisini (günde üç kez insülin enjeksiyonu ve dört kez kan glukozu ölçülmesi)

konvansiyonel tedavi ile kıyaslayan bir çalışmasında, konvansiyonel tedavi alan grupta retinopati gelişme oranı %76.0 daha yüksek bulunmuştur (27). Aynı çalışmada yoğun insülin tedavisi alan Tip 1 DM'li hastalarda ilk yıllarda paradoks bir kötüleşme olduğu ancak hafif veya orta proliferatif retinopatide, bu erken kötüleşmenin görme kaybına yol açmadığı ve uzun sürede bu erken kötüleşmenin yoğun insülin tedavisi ile dengelendiği gösterilmiştir.

2.2.1. Diabetik Retinopatide Patogenez

Diabetik retinopatide hastalığın başlangıcı net olarak anlaşılmamıştır. Pek çok yayında DR'nin bir mikroanjiopati olduğu belirtilmektedir. Ancak mikroanjiopatik değişimler ortaya çıkmadan önce, bazı fonksiyonel bozuklukların saptanması bu tanımın eksikliğini ortaya koymaktadır.

Hipergliseminin neden olduğu patolojik biyokimyasal mekanizmalar, reolojik ve hemodinamik faktörler, bazal membran kalınlaşması, hümorale ve genetik faktörler patogenezden sorumlu tutulan faktörlerin başlıcalarıdır (29).

2.2.1.1. Hipergliseminin rolü

Diabetes mellitusta hiperglisemi vasküler komplikasyonların gelişiminde anahtar rol oynar. Diabette hipergliseminin yol açtığı metabolik değişikliklerin, insülin tedavisinden sonra normal glukoz konsantrasyonlarında bile devam ettiği bildirilmektedir (30). Hiperglisemi DR gelişmesinde primer faktör olarak görülse de vasküler komplikasyonların gelişmesinde çok sayıda metabolik yol rol oynar: Sorbitol yolu, non enzimatik glikasyon, oksidatif stres, diçilgliserol/protein kinaz-C (DAG/PKC) yolu, endotelial fonksiyon bozukluğu ve protein ekspresyonu bunların başlıcalarıdır (29).

A. Sorbitol yolu

Glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. İşlemin birinci kısmında glukoz sorbitole

dönüşürken NADPH tüketilir ve miyoinositol ortaya çıkar. Miyoinositol ise vasküler disfonksiyona sebep olur. Hiperglisemide fazla miktarda NADPH tüketilir ve aşırı miktarda sorbitol açığa çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitoldeki artış işlemin ikinci basamağını bloke ederek früktoz oluşumunu engeller. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artarak kısır bir döngü oluşur.

Bu kısır döngü aşırı sorbitol ve miyoinositol birikimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyon ile sonuçlanır. Retina perisitlerinde ve Schwann hücrelerinde yüksek konsantrasyonda aldoz redüktaz enzimi bulunması nedeniyle diabetik retinopati ve diabetik nöropatinin sorbitol yolundaki bu kısır döngü sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür (24,32).

Sorbinil gibi aldoz redüktaz inhibitörlerinin hayvanlarda retinopati gelişimini ve retinopatinin ilerlemesini durdurduğu, katarakt oluşumunu engellediği, bazal membran kalınlaşmasını ve perisit kaybını önlediği bildirilmiştir. Ancak klinik tecrübeler sorbinilin diabetik retinopatili hastalarda tedavi edici etkisinin tatminkar olmadığı ve uzun süreli kullanımda istenmeyen bir çok yan etkilerinin olduğunu göstermiştir (29,32,33).

B. Enzimatik olmayan glikasyon

Kan dolaşımında bulunan hemoglobin ve diğer lizin, valin aminoasitlerini içeren proteinler glukozla nonenzimatik reaksiyona girerek glikolize olurlar ve ileri glikolize son ürünler (AGEs), yeni isimlendirmeye glikat denilen geri dönüşümsüz ürünler meydana getirirler. Glikasyon hem parçalanmaya dayanıklı proteinlere hemde serbest radikal oluşumuna yol açar. Serbest radikaller ise, vasküler duvar yapısında bulunan proteoglikanlarda değişime neden olur. Kapiller bazal membranda bulunan major proteoglikanlar fibronektin, laminin ve heparin sülfattır. Diabetes mellitusta bu yapılar bozulur ve major proteoglikanların yerini disakkarit molekülleri alır. Ayrıca bazal membranda bulunan tip IV kollojenin yerini, tip II ve tip V kollojen alır. Gerek parçalanmaya dayanıklı proteinler, gerek serbest radikaller ve disakkarit molekülleri,

kapiller bazal membranı kalınlaştırarak önce endotel hücre fonksiyonlarında bozulmaya, daha sonra endotel hücre tahribatına neden olurlar. Endotel hücre tahribatı ise proteoglikanların yapısındaki değişimi hızlandırır ve bir kısır döngü ortaya çıkar (24).

Nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan aminoguanid deney hayvanlarında AGEs oluşumunu azaltarak diabetik retinopati oluşumunu geciktirmiştir (29,34).

C. NADPH/NAD⁺ dengesinde bozulma

NADPH/NAD⁺ oranı sorbitol yolu ile kısmen birleşir. Glukozun sorbitole dönüşümü esnasında NADPH/NAD⁺ oranındaki bozulma, esterleşmiş yağ asidi ve glukronik asit metabolitlerinin oksidasyonuna neden olur, bu redoks dengesizliğinin uyardığı serbest radikal üretimi bazı yollarla vazodilatasyonu uyarmaktadır (29).

D. Diaçilgliserol/protein kinaz-C yolu

Diabetes mellitusta hiperglisemi ile oluşan protein kinaz-C aktivasyonu, vasküler permeabilite, bazal membran sentezi ve düz kas kontraktilesi gibi vasküler fonksiyonları etkiler. Diabetik ratlarda protein kinaz-C'nin spesifik inhibisyonunun retina kan akımında düzelme yaptığı bildirilmiştir (29).

2.2.1.2. Diabetin oküler kan akımına etkileri

DR gelişiminde retina ve koroid kan akımında değişiklik olduğu bugün herkes tarafından kabul edilmektedir. Erken dönem diabetik retinopatide retina kan akımı artmakta, proliferatif retinopati evresinde ise retina kan akımı azalmaktadır. Laser Doppler Velosimetri ile yapılan çalışmalarda hem erken hem de geç dönem diabetik retinopatide retina damar çaplarında artış olduğu, retinopati gelişmemiş diabetiklerde ise damar çaplarında değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Renkli Doppler görüntülemelerle yapılan çalışmalarda, farklı evrelerdeki hastalarda olasılıkla distal vasküler dirençte değişikliklere bağlı olarak oftalmik arter direnç indeksinde farklılıklar tespit edilmiştir (29).

Glisemik kontrol retina perfüzyonunda önemli role sahiptir. Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda, anjiyografik çalışmalar ile HbA1c'nin, arteryo-venöz transit zamanı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

DR gelişmesinde artmış glial fibriler asidik protein (GFAP) düzeyleri ile gösterilebilen Müller hücre bozuklukları tespit edilmiştir. Müller hücreleri retina vasküler sisteminde kan bariyerine katkıda bulunduğundan bu hücrelerdeki fonksiyon bozukluğunun erken dönem diabetik retinopatideki vasküler permeabilite artışından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (35).

Retina kapillerindeki perisitlerin rolü tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, retina kan akımı regülasyonunda rol aldıklarına inanılmaktadır. Diabetli hastalarda anjiyotensin konvertin enzim (ACE) düzeyleri yükselmiştir. Retina kapillerinde bulunan perisitler üzerinde yoğun olarak anjiyotensin-II reseptörü bulunması, anjiyotensin-II'nin perisitler üzerinden kapiller vazokonstriksiyon yaptığına inanılmasına neden olmuş, fakat renin-anjiyotensin sisteminin retinal kan akımı üzerine olan etkileri tam olarak anlaşılammıştır (29).

2.2.1.3. Bozulmuş kan reolojisinin rolü

Diabetik hastalarda kanda reolojik değişiklikler olduğu bilinmektedir. Hem Tip 1 hem de Tip 2 diabetiklerde plazma viskozitesi ve eritrosit rijiditesinde artış oluşmaktadır. Ayrıca lökositlerle kapiller tıkanıklık diabetik retinopatide erken görülen bulgulardan birisidir. Diabetik hastalarda trombosit fonksiyonlarında da değişiklikler bildirilmiştir. Hem trombosit adezyonu hem de agregasyonunda artış oluşmaktadır (29).

2.2.1.4. Doku hipoksisinin rolü

Diabette kapiller nonperfüzyon alanlarından neovasküler proliferasyon geliştiği bilinmektedir. Kapiller kayıp, bölgesel bir doku hipoksisi oluşturur. Diabetli hastalarda erken dönem retina değişikliği olarak oksijen kullanımında artış olduğu ve daha sonra

bunun retina hipoksisine dönüştüğü görülmüştür. Erken dönemde retina kan akımında artış olsa da bunun retina hipoksisi ile ilgili olduğu kabul edilmektedir (29,30,36).

2.2.1.5. Endotel disfonksiyonunun rolü

Diabetik hastalarda retinopatinin klinik bulguları başlamadan tespit edilen retina perfüzyon anomalileri vardır. Retinopatinin ilk aşamasında görülen retinal kan akımında artış olayların başlatıcısı olabilir. Retinal kan akımındaki artış damar lümeninde gerilme yaparak, endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Endotel disfonksiyonu ise otheregülasyon bozukluğu yaparak hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Çünkü endotel sentezlediği bir çok vazoaaktif maddelerle otheregülasyonun ana düzenleyicilerindendir. Sistemik hipertansiyon varlığında DR sıklığı ve progresyonunda ki artış bu hipotezi destekler gibi görünmektedir.

2.2.1.6. Nitrik oksid ve endotelin

Nitrik oksid (NO) vasküler endotelde L-argininden sentezlenen güçlü bir vazodilatatör ajandır. Diabetli ratlarda yapılan çalışmalar retinada nitrik oksid sentetaz miktarının anlamlı ölçüde arttığını, bunun bir sonucu olarak NO miktarının yükseldiğini ve retinanın buna cevabının kan akımında artış olduğunu göstermiştir. Bir NO sentetaz inhibitörü olan aminoguanidinin ratlarda oluşan bu kan akımındaki artışı tersine çevirdiği bildirilmiştir (29,37).

Endotelin güçlü bir vazokonstriktif ajan olup endotel tarafından üretilir. Diabetik retinopatili hastalarda retina ve koroidde hiperoksiye bir cevap olarak endotelin konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir (29,38).

2.2.1.7. Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve diğer büyüme faktörleri

Anjiogenezis vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve anjiotensin tarafından uyarılmakta iken α -interferon, anjiostatin ve endostatin tarafından baskılanmaktadır.

VEGF anjiogenezin gelişiminde önemli rolü olan bir büyüme faktörüdür ve diabetteki perfüzyon bozukluğuna katkıda bulunur. Deneysel olarak VEGF'nin vitreus içine verilmesi retinada mikroanjiopatiye neden olmaktadır. Erken diabetik retinopati safhasında VEGF sentezinde artış olurken laser fotokuagülasyon sonrası azalma olmaktadır. Yapılan çalışmalarda retina perisit ve endotel hücrelerinde spesifik VEGF reseptörleri tespit edilmiş ve bu reseptörlerin blokajının neovaskülarizasyonu baskıladığı bildirilmiştir (15,29,39).

VEGF'den başka anjiogenezisdeki diğer bir etkili ajan ise PDGF'dir. PDGF glial hücre göçü ve retina pigment epitel proliferasyonunu uyararak mikrovasküler yapıda angiogenezise neden olur. Diabetik retinopati hastalardan alınan vitreus örneklerinde VEGF düzeyi kadar PDGF düzeyide yükselmiş olarak bulunmaktadır. Her iki faktöründe kaynağının iskemik retina olduğuna inanılmaktadır (39,40).

2.2.1.8. Büyüme hormonu

Proliferatif diabetik retinopatinin patogenezinde büyüme hormonunun rolü olduğu bilinmektedir. Alzaid ve ark. büyüme hormonu eksikliği olan diabetiklerde proliferatif diabetik retinopatinin sıklığını %12.0, kontrol grubunda ise % 62.5 olarak bildirmişlerdir. Akromegali gibi büyüme hormonu fazla olan kişilerde ise retinopati sıklığında artış görülmemiştir. Bütün bunlara dayanılarak büyüme hormonunun diabetik retinopati gelişimi için gerekli olduğu ancak kendisinin etken faktör olmadığı kabul edilebilir (41).

Özet olarak DR, perisit ve endotel hücrelerini etkileyen mikrosirkülasyon hastalığı olarak tanımlanabilir. Perisit kaybı ve bazal membran kalınlaşması erken bulgular olup, endotel disfonksiyonu ve anormal kan akımı bunu takip ederek mikroanevrizmalar oluşur. VEGF, endotelin, anjiotensin gibi vaskülotropik hormonlar, sızdırma ve buna bağlı olarak retinal ödem gelişiminde rol oynarlar. Hiperglisemi başlangıç evresinde anahtar rol oynamaktadır. İleri glikolize son ürün oluşumu, oksidatif stres, glukoprotein ve lipid

glikasyonu, oksidasyon/redüksiyon oranındaki değişiklikler, artan sorbitol düzeyi, diaçil gliserol düzeyinde artış ve protein kinaz-C aktivasyonu diabetik retinopati patogeneğinde rol aldığına inanılan olayların başlıcalarıdır (29).

2.2.2. Diabetik Retinopatide Sınıflama

Diabetik retinopati ile ilgili bir çok sınıflama yapılmıştır. Günümüzde en sık kullanılan sınıflama Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grubunun yaptığı sınıflamadır (42).

1-Nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR)

A-Hafif NPDR (Zemin diabetik retinopati)

B-Şiddetli NPDR (Preproliferatif diabetik retinopati)

2-Proliferatif diabetik retinopati (PRDR)

3-Diabetik makülopati

2.2.2.1. Nonproliferatif diabetik retinopati

A. Hafif nonproliferatif diabetik retinopati (Zemin diabetik retinopati)

Diabetik retinopatinin erken dönem değişiklikleridir. Başlıca görülen fundus bulguları, mikroanevrizmalar, dörtten daha az kadranda retina içi kanamalar, sert eksüdalar, foveal avasküler zon anomalileri ve maküla ödemidir.

Mikroanevrizmalar: Zemin diabetik retinopatinin ilk belirtisi kapiller tıkanma bölgelerinde gelişen mikroanevrizmalardır (43). Retinanın derin veya yüzeysel kapillerinden hatta koroid kapillerinin venöz uçlarından gelişebilir. Mikroanevrizmalar 12-125 µ arasında değişen çaplara sahiptir. 30 µ'dan büyük olanlar oftalmoskopik olarak görülebilirken 125 µ'dan büyük olanlar kenarlarının düzgünlüğü, merkezden ışık yansıtması gibi mikroanevrizma özelliklerine bakılmaksızın kanama olarak değerlendirilir (24,43,44). Mikroanevrizmalar kese veya lup şeklinde olabilirler. Kese şeklinde gelişenler, intraluminal basıncın artmasıyla zayıf noktalardaki genişlemeler sonucu oluşur. Perisit

kaybının yol açtığı kontraktibilite azalmasının neden olduğu sanılmaktadır. Lup tipi mikroanevrizmalar, endotel hiperplazisi sonucu ortaya çıkar. Bu tip gelişimler iskemik dokulardan salgılanan faktörlere karşı lokalize bir neovasküler cevap olarak kabul edilir. Kese şeklindeki mikroanevrizmalar diabete özgü değildir, lup şeklinde olanlar DR dışında nadir görülürler (24).

Mikroanevrizmalar fundus floresein anjiyografi (FFA)'da erken venöz fazda dolarlar. Şekil, floresans ve büyüklük yönünden değişmeden kalırlar ya da özellikle sert eksüdaların bulunduğu bölgelerde sızdırırlar (24).

Retina içi kanamalar: Yapısal bozukluk gösteren mikroanevrizma, kapiller ve venüllerden gelişir. Görünümleri kanamanın olduğu retina tabakasına göre değişir, dış pleksiform ve iç nükleer tabakaya yerleşenler nokta veya leke tarzındayken, sinir tabakasına yerleşenler mum alevi şeklinde görülür (15). Nokta şeklindeki kanamalar, mikroanevrizma ile karışabilir; ayrımı FFA'da mikroanevrizmanın hiperfloresan, kanamanın ise hipofloresan görülmesi ile yapılır.

Retina içi kanamalar 6 hafta ile 4 ay arasında rezorbe olur ve fovea içine kanama olmadığı sürece görmeyi etkilemez.

Sert eksüda: Anormal gerginlik kazanmış damar ve mikroanevrizmalardan sızan lipid ya da lipoprotein birikimleridir. Sert eksüdalar dış pleksiform ve iç nükleer tabakaya yerleşir ve beyazımsı sarı renkte, keskin sınırlı görünümde dirler (15,24). Sert eksüdalar fovea ve çevresine yerleşme eğilimdedirler, bazen subretinal yerleşim göstererek fotoreseptör hasarına neden olabilirler. Bir mikroanevrizma veya dilate kapiller etrafında halka tarzında toplanarak, sirsine retinopati adını alırlar.

Sert eksüdalar kendiliğinden veya laser fotokoagülasyon sonucu rezorbe olur, makrofajlar tarafından fagosite edilir. Sert eksüdalar FFA'da boyayı maskeleyemezler.

FAZ anomalileri: Bu bölgede meydana gelen değişiklikler FFA ile ortaya konur. FAZ normalde 350-750 μ çapındadır ve bu bölgede kapiller yatak tek tabakalıdır. Eğer en uzun çapı 1000 μ 'u geçerse görme azalır. Diabetiklerde bu bölgede düzensizlikler, kapillerin gerilmesi ve interkapiller mesafenin genişlemesi gibi anomaliler görülür.

Maküla ödemi: Nonproliferatif diabetik retinopatide görme azalmasının en sık sebebidir ve iç kan-retina bariyerinin fonksiyon bozukluğu sonucu meydana gelir. Mikroanevrizmalar ve anormal geçirgenlik gösteren damarlardan sızan serum lipoproteinleri ve diğer serum elemanları ekstrasellüler mesafede birikirler. FFA'da sızıntı izlense de maküler ödemin tanısı oftalmoskopik olarak retina kalınlaşmasının görülmesi ile konur.

B. Şiddetli nonproliferatif diabetik retinopati (Preproliferatif diabetik retinopati)

Retinadaki damar tıkanması ve geçirgenlik arttıkça retinopati ağırlaşır. Yaygın arteriyoller tıkanma, atılmış pamuk görünümlü yumuşak eksüda, nokta ve kama tarzında kanama, venöz boncuklanma ve retina içi mikrovasküler anomaliler (İRMA) preproliferatif diabetik retinopatinin başlıca fundus bulgularıdır.

Yaygın arteriyoller tıkanma: Özellikle orta periferik retinada, arka retinaya göre daha fazla görülür. Yaygın arteriyoller tıkanma sonucu gelişen nonperfüze alanlar büyüdükçe neovaskülarizasyon riski artar. İskemik retina, normal retinaya göre daha beyaz ve donuk olarak görülür. FFA, kapiller yataktaki kanlanma ve arteriyoller tıkanmanın boyutlarının belirlenmesinde oldukça yararlıdır.

Atılmış pamuk görünümlü yumuşak eksüda: Sinir lifi tabakasındaki küçük infarktüsler aksonlarda iletimin durmasına neden olur. Toplanan hücre artığı organeller ve sistoid cisimler yumuşak eksüdayı oluştururlar. Sistoid cisimler mitokondri ve lipid bileşiklerinden oluşur. Diabetik retinopatideki yumuşak eksüdaların ömrü 8-17 aydır oysa hipertansif retinopatide bu süre 1.5 aydır. Yumuşak eksüdaların kaybolduğu yerde sinir lifi

ve ganglion hücrelerinin ölümüne bağlı olarak atrofik bir alan kalır. Aslında yumuşak eksüda yanlış bir tanımlamadır. Çünkü infarktüs alanlarında ödem olduğundan bu adı almasına rağmen, buradaki ödem aksonların içindedir, hücre dışı ödem görülmez. Yumuşak eksüdalar FFA'da boyayı maskeler (15,24).

Nokta ve kama tarzı kanama: Hemorajik retina infarktüsünün sonucudur ve arteriyollerdeki tıkanmaya bağlı olarak gelişir. Bunlar FFA'da boyayı maskeleyerek hipofloresan görülürler.

Venöz boncuklanma: Venöz boncuklanma ven duvarındaki incelmeye birlikte fokal venöz dilatasyon alanlarıdır. Bu değişiklikler, kapiller tıkanma ve retina iskemisiyle bağlantılıdır. Bunların ciddi olarak takip edilmesi gerekmektedir çünkü yaklaşık %50'si 12-24 ay içinde proliferatif diabetik retinopatiye ilerler (44).

Retina içi mikrovasküler anomali (İRMA): Retina içinde arter-ven arasına yerleşmiş dilate telenjektazik damarlardır. İRMA'lar hastalıklı kapiller yataktaki tüm patolojik değişiklikleri kapsayan bir tanı olup kapiller ve arteriyoller tıkanma alanlarında bulunurlar. İnce içi kanla dolu damarlar olarak görülürler, görüntü olarak neovaskülarizasyonla karışabilirler. İRMA'lar büyük damarları çaprazlamazlar, retina içi bir patoloji olduğundan beraberinde fibröz proliferasyon bulunmaz ve FFA'da aşırı sızdırmamaları ile neovaskülarizasyondan ayrılırlar. Ancak İRMA'nın bir tür neovaskülarizasyon olduğunu düşünenler de vardır (24).

Preproliferatif diabetik retinopatili hastaların PRDR'ye dönüşme riski hastaların fundus bulgularına göre değişir:

- Yumuşak eksüda
- Venöz boncuklanma
- Retina içi kanama (4 kadranda hafif-orta derecede)
- İRMA

Yukarıda ki bulgulardan birinin varlığında bir yıl içinde %12-27; 5 yıl içinde %33.0 PRDR'ye dönüşme riski vardır (24).

- Dört kadranda şiddetli retina içi kanama
- İki kadranda venöz boncuklanma
- Bir kadranda orta-ağır İRMA

Yukarıdaki bulguların sadece birinin varlığında PRDR'ye geçiş riski bir yılda %52.0; 5 yılda ise %60'dır. İkisinin varlığında ise bu risk bir yılda %75.0; 5 yılda %90'dır (24).

2.2.2.2. Proliferatif diabetik retinopati

En önemli belirtisi neovaskülarizasyondur, retina önü kanama, vitreus içi kanama ve traksiyonel retina dekolmanı diğer fundus bulgularını oluşturur.

Neovaskülarizasyon: En sık optik disk, diskin yakınında ve büyük damarların çevresinde gelişir. Optik diskte gelişirse, optik disk neovaskülarizasyonu (NVD), retinada gelişirse neovaskülarizasyon (NVE), iris ve/veya ön kamara açısında gelişirse rubeozis iridis adını alır. Neovaskülarizasyon gelişimindeki en önemli uyaran iskemik retina dokusunun ortaya çıkardığı angiogenetik büyüme faktörleridir. Genellikle iskemik retina alanlarının kenarındaki venülden köken alırlar ve sınırlayıcı membranı delerek iç retina yüzeyi ile vitreus dış yüzeyi arasında yoğun bir kapiller pleksus yaparlar. Yüzeyinde iç sınırlayıcı membran bulunmadığından NVD'ler kolaylıkla vitre içine doğru gelişebilir. Yeni damarlar oldukça fragil bir yapıda ve aşırı geçirgendirler. Neovaskülarizasyondan kolaylıkla iç sınırlayıcı membran altına, vitreus içine kanama olabilir. Zamanla yeni damarların etrafı fibrogliyal bandlarla sarılabilir ve bunun sonunda traksiyonel retina dekolmanı oluşabilir. Seyrek olarak total arka vitreus dekolmanı meydana gelebilir ve bu şekilde PRDR progresyonu yavaşlayabilir (15,24).

Neovaskülarizasyonun geliştiği bir başka yerde iris ve/veya ön kamara açısıdır. Rubeozis iridis en erken bulgusu pupilla kenarında püskül biçiminde dilate kapiller veya

kırmızı spotların varlığıdır. Ardından bu damarlar iris yüzeyinde radyal olarak ön kamara açısına doğru ilerler. Bazen iris üzerinde yeni damar oluşumu olmadan da açıda damarlar görülebilir. Rubeozis iridisi iskemik retinanın ürettiği angiogenetik büyüme faktörlerinin vitreusu geçerek uyardığına inanılır. Rubeozis iridisin ilk başlangıç yerinin pupilla olması ve katarakt ameliyatı gibi vitre ile arka kamara arasında bağlantı oluşturan durumlarda daha sık görülmesi bu teoriyi desteklemektedir.

Kanama: Yeni damarlar sıklıkla arka hyaloide yapışıktır ve retina yüzeyinde veya biraz önünde yerleşmiştir. Arka vitreus dekolmanı esnasında bu narin damarlar dekolme arka hyaloid ile retina arasına kanayarak preretinal veya subhyaloidal kanamaya neden olabilir. Arka hyaloid veya iç sınırlayıcı membranın yırtılması ile kanama vitreus içine yayılırsa veya iç sınırlayıcı membranı geçen NVE'lerden ya da NVD'den kanama ile vitreus içi kanama gelişebilir.

Traksiyonel retina dekolmanı: PRDR'de neovaskülarizasyon erken dönemde çıplaktır, zamanla fibröz kılıflanma başlar ve damarlar etrafında kompleks yapılar oluşur. Oluşan bu yapı retinaya traksiyon uygulayarak dekolmana sebep olur. Fibröz proliferasyon genellikle temporal retinadan başladığı için ilk bu bölge dekolme olur. NVD'lerde fibrovasküler doku üst ve alt arkuat damarlar boyunca ilerleyerek, üst ve alt arkuatları birleştirir. Bu fibrovasküler doku büzülürse ve en gergin vitreoretinal yapışıklıklar disk üstünde ise maküla diske doğru çekilerek dekolme olur. Regmatojen retina dekolmanının aksine traksiyonel retina dekolmanı tipik olarak konkavdır, lokalize kalma eğiliminde olup ora serrataya kadar uzanmaz. PRDR'de traksiyonel retina dekolmanı fibrovasküler dokunun lokalizasyonuna, sayısına ve arka vitreusa yapışmasının şiddetine göre değişik şekillerde olabilir. Vitreoretinal traksiyonun devam etmesi durumunda retinada yırtıklar meydana gelir ve traksiyonel-regmatojen retina dekolmanı kombinasyonu oluşur. Geniş

traksiyonlu retina dekolmanı ve aşırı retina önü fibrozis varlığında retinal yırtık riski artmaktadır (24).

2.2.2.3. Diabetik makülopati

Foveanın ödem ve/veya sert eksüdalar tarafından tutulması diabetik hastalardaki görme azalmasının en sık sebebidir. Diabetik makülopati prevalansı diabetin başlangıç yaşıyla yakından ilişkilidir. Otuz yaşından önce diabet tanısı konmuş Tip 1 DM’li hastalarda 15 yaşından önce diabetik makülopati nadiren görülür. Diabetik maküla ödemi insidansının 30 yaşından sonra diabet tanısı konmuş ve insülin kullanan hastalarda, diğerlerine oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (31). Diabetik makülopatinin üç farklı klinik şekli vardır.

A. Fokal makülopati

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 μ) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksüda oluşumları fokal diabetik makülopati ya da fokal maküla ödemi olarak adlandırılır. Fokal ödem, genellikle mikroanevrizma ve dilate kapiller gibi spesifik lezyonlardan oluşan sızıntılardan kaynaklanır. Bu sızıntıların sıvı komponentlerinin zamanla rezorbe olmasıyla, içindeki lipid ve lipoprotein türevleri retinanın iç ve dış pleksiform tabakalarına çökerek, sert eksüda birikintilerini meydana getirir. Bazen sensöriyal retinanın altına da yerleşebilen bu sert eksüdalar, genellikle kaynaklandıkları mikroanevrizma çevresinde halka oluşturma eğilimindedirler (24,45).

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirtmek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla ilk kez 1987 yılında ETDRS tarafından “klinik olarak anlamlı maküla ödemi” terimi tanımlanmıştır. Fokal tipteki bir diabetik maküla ödeminin klinik olarak anlamlı maküla ödemi olarak kabul edilmesi için üç ödem tipinden birine uyması gerekir (42).

1-Maküla merkezinde veya merkeze 500 μ mesafede retina kalınlaşması

2-Maküla merkezinde veya merkeze 500 µ mesafede, bitişğinde retinal kalınlaşma bulunan sert eksüdalar.

3-Herhangi bir bölümü maküla merkezinden bir disk çapı (1500 µ) uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı büyüklükte ya da daha büyük çapta retina kalınlaşması.

Bu üç tanımın hepsinde de maküla ödeminin en tipik klinik belirtisi olan retina kalınlaşması esas alınmıştır.

B. Diffüz diabetik makülopati

Fovea merkezini yani fovea avasküler zonu da içine alan iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz diabetik maküla ödemi olarak adlandırılır.

Diffüz diabetik maküla ödemi, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik veya yüksek diastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde, iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanısıra, retina pigment epitelinin bariyer ve pompa fonksiyonlarında yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun katkısının olduğuna inanılmaktadır. Bu tip ödemlerde sızıntıların kaynağı mikroanevrizmalara ve genişlemiş kapillere ilaveten retina içine sızıntı yapabilen genişlemiş arteriyoller ve İRMA'lardır.

Diffüz maküla ödemini fokal ödemden ayıran önemli bir özellik, kan-retina bariyerindeki seçici difüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle sert eksüda birikintilerinin bu tip ödemde nadiren ortaya çıkmasıdır. Diffüz maküler ödemde kistoid maküler ödem (KMÖ) gelişimi de fokal ödemden daha sıktır.

C. Miks tip diabetik maküler ödem

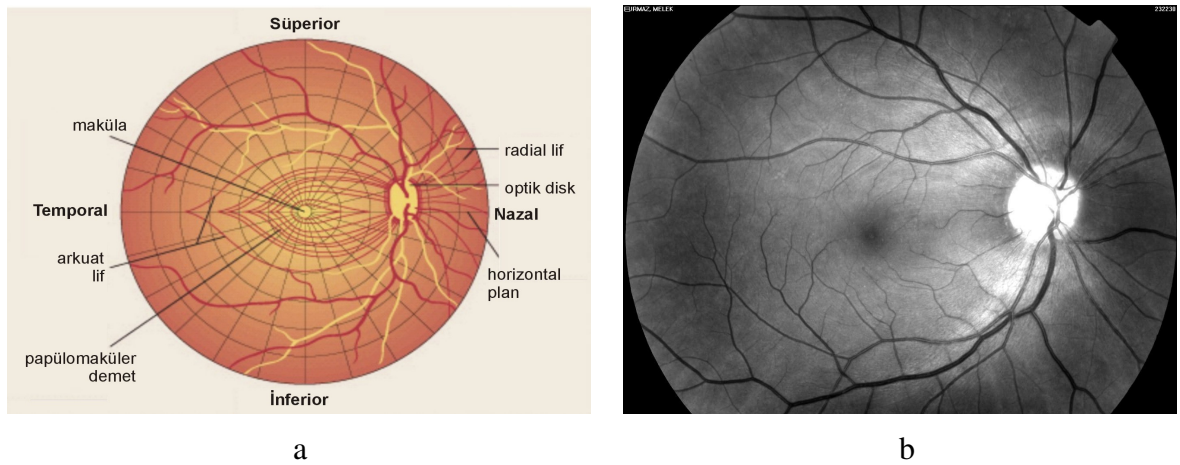
Her iki ödem formunu da bir arada bulunduran maküler ödemdir.

2.3. RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI ANATOMİSİ

Retina sinir lifi tabakası (RSLT) retinanın en iç tabakası olup yaklaşık 1-1.3 milyon retina ganglion hücre aksonları, destek hücreleri olan astrositler, retinal damarlar ve Müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulur. Astrositler, aksonlar ile kan damarları arasında bulunur ve gerek bir köprü vazifesi görerek, gerekse içerdikleri glikojen depoları sayesinde aksonların beslenmesini sağlarlar. Bunun yanında aksonlarla olan anatomik yakınlık sayesinde nöronal ileti esnasında açığa çıkan potasyumu reabsorbe ederek nöronal iletiyi düzenlerler.

Retina ganglion hücre aksonları lamina kribrozadan geçinceye kadar miyelin içermezler. Sinir liflerinin retinadaki dağılımı özellik gösterir. Retinanın üst ve alt yarısındaki lifler horizontal orta hattı geçmezler ve birbirlerinden ayrı dururlar. Maküladan çıkan lifler horizontal hatta optik sinire doğru seyrederek papilomaküler demeti oluşturmaktadırlar. Makülanın temporalindeki lifler ise papilomaküler demet etrafından yay şeklinde bir yol izleyerek optik diske ulaşırlar. Bu sebeple “arkuat lifler” olarak adlandırılırlar. Diskin nazalından gelen lifler ise yelpaze şeklinde direkt olarak optik diske ulaşırlar (47). (Şekil 1.a)

Şekil 1. Retina sinir lifi tabakasının normal anatomisi (a) (90) ve kırmızıdan yoksun ışıkla çekilen sağlıklı bir RSLT görünümü (b).



Şekil 1.

Optik diskte, retina ganglion hücre aksonları 1-4 mm²'lik bir skleral açıklıktan gözü terkederler. Bu açıklık skleral kanal adını alır ve optik diskin kenarını meydana getirir. Ganglion hücrelerinin aksonları skleral açıklık bölgesinde 90 derecelik bir eğim yaparak gözü terk ederler. Bu aksonların disk kenarından optik çukurluğa kadar kapladıkları bölge nöroretinal rim adını alır. Optik çukurluk ise nöroretinal rim'in iç kısmında yer alan ve lamina kribroza seviyesine kadar inen bir çukurluktur. Yani optik çukurluğun tabanını lamina kribroza meydana getirir. Lamina kribrozada içinden aksonların geçtiği, kollajen destek dokusundan ve elastik liflerden meydana gelmiş yaklaşık 200-400 delik bulunur (48). Bu deliklerin çapları lamina kribrozanın farklı yerlerinde değişkenlik gösterir. Lamina kribrozanın üst ve alt bölgesindeki delikler daha geniş olduğundan, bu bölgeden giriş yapan temporal liflerin glokomda zedelenme olasılığı daha fazladır.

Retinanın değişik bölgelerinden gelen aksonların disk içindeki lokalizasyonu da farklılık gösterir. Periferik retinadan gelen uzun aksonlar disk rim'ine yakın ve derin olarak seyrederken, peripapiller kısa aksonlar diskin santrale yakın ve yüzeysel olarak uzanırlar.

Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı "çift hörgüç" paterni gösterir. İki hörgücü kalın inferior ve süperior kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranlar oluşturmaktadır. RSLT kalınlığının, optik diskten uzaklaştıkça incelendiği, süperior ve inferior bölgelerde en kalın, temporal ve nazal bölgelerde ise ince olduğu, foveada ise ganglion hücreleri, retina sinir lifi tabakası ve iç pleksiform tabakanın bulunmadığı gösterilmiştir (49).

Özdek ve ark. yaptıkları bir çalışmada yaşla birlikte RSLT'nin incelendiğini ve yılda ortalama 5600 sinir lifi kaybı (%0.31) olduğunu göstermişlerdir (50).

2.4. RETİNA SİNİR LİFİ ANALİZ TEKNİKLERİ

Optik sinir içindeki veya sinir lifi tabakasındaki akson miktarını tespit edebilen bir teknik henüz mevcut değildir, çünkü aksonların in-vivo olarak sayılabilmesi olanaksızdır. Bu nedenle günümüzde akson miktarı hakkında dolaylı bilgi veren indirekt yöntemler kullanılmaktadır.

2.4.1. Fundus Muayenesi

Retina sinir lifi tabakası, retinanın en iç tabakası olan iç sınırlayıcı membranın hemen altında bulunduğundan, daha öne odaklanan kısa dalga boylu ışığın kullanılmasıyla daha net görülebilir. Direkt oftalmoskopiyle veya 78 dioptri ya da 90 dioptri lens yardımı ile slit ışığı kullanılarak sinir lifi tabakasının görüntülenmesi mümkün olabilmektedir. Yeşil filtre kullanıldığında bu tabakanın görüntülenmesi kolaylaşmaktadır.

2.4.2. Fundus Fotoğrafisi

Retina sinir lifi tabakasının görüntülenmesi için kullanılan ilk yöntemlerden birisi kırmızıdan yoksun monokromatik ışık ve siyah-beyaz film kullanılarak elde edilen fotoğraflama yöntemidir. Tespit edilen kayıp miktarının belirlenebilmesi için derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir (51). Normal bir gözde RSLT, arkuat demetler bölgesinde daha belirgin olmak üzere diske doğru ışınal tarzda uzanan, damarları örten çok ince çizgilenmeler şeklinde izlenmektedir (Şekil 1.b). Sinir lifi kaybı olan gözlerde beyaz çizgilenmeler olmayacağından bu bölgeler daha koyu renkte ve damarlar çıplak halde görülürler. Retina sinir lifi (RSL) defektleri fokal veya diffüz olabilmektedir ve fokal defektler daha erken dönemde saptanabilmektedirler. Fotoğraflama tekniği ile RSL inceleme yönteminin güvenilirliği, fotoğraf kalitesine göre değişmektedir. Fotoğraf kalitesi iyi olduğunda yöntemin duyarlılığı %80'e ve özgünlüğü %94'e kadar çıkmaktadır (52). Fakat tekniğin zahmetli olması, iyi dilate edilmiş bir pupil ve saydam bir optik ortam

gerektirmesi, yorumun subjektif olması ve standardizasyon zorluğu gibi dezavantajları mevcuttur. Ayrıca deneyimli bir gözlemci için bile diffüz defektleri tespit etmek zordur.

2.4.3. Retina Kontur Analizi

Referans düzlemden retina yüzeyine olan mesafeyi ölçen objektif bir tekniktir. Retinal yüzeyin topoğrafisi kesitsel görüntülerle üç boyutlu olarak elde edilebilir. İlk kez 1990'da Caprioli, Rodenstock Analizatörü'nü farklı bir şekilde kullanarak, disk kenarlarındaki RSLT yüksekliğinin, belirlenen standart referans noktalarına göre rölatif ölçümlerini yapmıştır (53).

Tarayıcı Laser Oftalmoskop'un (SLO), Rodenstock Analizatörü, Heidelberg Retina Tomografisi (HRT) ve Topografik Tarayıcı Sistem'den (Top SS) oluşan üç farklı tipi mevcuttur. Bu analizatörlerle retina konturu üç boyutlu olarak görüntülenebilir.

SLO nokta aydınlanması-nokta algılaması (spot illumination-spot detection) prensibine göre çalışır. Bu yöntemde retinada sadece bir nokta aydınlatılır (spot illumination) ve sadece bu sahadan gelen görüntüler toplanır (spot detection). Bu sayede fokal olmayan tekniklerden daha iyi seviyede bir kontrast elde edilir. Konfokal görüntüleme bir fokal planda tek bir görüntü elde eder, diğer bir deyişle x-y ekseninde iki boyutlu bir görüntü alır. Birbirini izleyen doku derinlikleri taranarak, elde edilen kesitler üst üste getirilir ve böylece retinanın üç boyutlu görüntüsü elde edilir.

Bu teknik referans düzlemine ihtiyaç gösterir. Retina yüzeyinin altında bir referans düzlemi seçilir ve düzlemin üzerindeki peripapiller retinanın yüksekliği ölçülür. Teorik olarak bu ölçüm RSLT kalınlığı ile orantılıdır. HRT'de 670 nm, Top SS'de 780 nm dalga boyuna sahip diod laser kullanılmaktadır.

Ölçüm süresi 1-1.5 sn kadar azdır ve pupil dilatasyonu gerektirmezler. Çok yoğun olmadıkça ortam opasitelerinden etkilenmezler. Ölçümlerin tekrarlanabilirliği yüksektir (54). Farklı referans noktası kullanmaları nedeniyle alınan sonuçların rölatif ölçümler

olması ayrıca aksiyel rezolüsyonlarının 300 μ ile sınırlı olması yeni yöntem arayışlarının sürmesine neden olmuştur.

Son yıllarda geliştirilen iki yeni RSLT görüntüleme yöntemiyle, RSLT kalınlığı ve hacminin kantitatif olarak ölçülmesi, erken RSLT defektlerinin tespiti ve takibi mümkün olmaktadır. Bunlar Tarayıcı Laser Polarimetre veya Sinir Lifi Analizatörü (NFA) ve Optik Kohorens Tomografi (OCT) sistemidir.

2.4.4. Sinir Lifi Analizatörü (NFA)

NFA (Tarayıcı Laser Polarimetre), optik sinir başının topoğrafik analizi için kullanılan SLO'nun modifikasyonu ile RSLT kalınlığının kantitatif ölçümü için geliştirilmiş bir tanı cihazıdır. NFA cihazı SLO'ya ek olarak, özel dizayn edilmiş bir polarimetre, kornea polarizasyon kompanzatorü ve polarizasyon modülatörü içermektedir.

İlk kez 1990 yılında, Weinreb ve ark.'nın iki maymun gözünde Fourier-ellipsometry ile yaptıkları RSLT kalınlık ölçümleri ile histopatolojik ölçümler arasında mükemmel bir korelasyon olduğunu göstermeleri ile gündeme gelmiştir (55).

RSLT ganglion hücre aksonlarının, bir kaç nanometre çapında ve paralel demetler halinde dizilmiş mikrotübüllerinden oluşur. Bu paralel demetlerin her biri, ölçüm sırasında kullanılan polarize laser ışınının dalga boyundan daha küçüktür. RSLT'nin bu fiziksel özellikleri polarize laser ışınının farklı hızlarda yol alan iki paralel ışın haline gelmesine neden olmaktadır (56).

Bu fiziksel özellikteki ortamdan geçen polarize ışın, ortamın kalınlığı ile orantılı olarak ölçülebilen bir faz farkına uğrar. Bu farka gecikme (retardasyon) denir (56). Bir başka deyişle; sinir lifi tabakasından dönerken daha yavaş olan ışık dalgası, daha hızlı olana göre bir gecikme göstermekte, bu gecikme miktarı polarimetre tarafından ölçülmekte ve RSLT kalınlığı hakkında direkt bilgi vermektedir.

NFA yaşıyan insanlarda RSLT kalınlığını kantitatif olarak ölçen ilk klinik alet olma özelliğini taşımaktadır. Weinreb ve ark. post mortem maymun gözlerinde 1 derecelik gecikmenin yaklaşık 7.4 µ RSLT kalınlığına karşılık geldiğini göstermişlerdir (55).

Cihaz ile 10x10, 15x15 veya 20x20 derecelik alanlar taranabilmekte ve 65536 (256x256) retinal noktadan ölçüm yapılabilmektedir. Bu işlem 0.7 sn gibi çok kısa bir sürede tamamlanabildiğinden hasta uyumu kolay olmaktadır. 780 nm dalga boyunda infrared diod laser kullanılmakta böylece daha uzun dalga boyu ile özellikle peripapiller bölgede kalın olan RSLT'nin tamamen geçilmesi hedeflenmektedir. RSLT kalınlığı 15 µ'luk rezolüsyonda saptanmakta ve kalınlık dağılımı 15 sn içinde bilgisayar aracılığı ile renklendirilmiş harita şeklinde elde edilmektedir.

NFA ile retardasyonun ölçülmesi referans planı gerektirmemektedir ve gözün büyütme etkilerinden bağımsızdır. Bu teknik ile hızlı ve objektif olarak bilgi elde edilebilmekte ve dilate pupillaya ihtiyaç duyulmamaktadır.

Pupil dilatasyonunun NFA ile ölçülen RSLT kalınlığını istatistiksel olarak etkilemediği ancak dilate gözlerin beşte birinde retardasyonda %10'luk değişiklik olacağı bildirilmiştir. Bu sebeple aynı büyüklükte pupillalardan ölçümlerin alınması gerektiği bildirilmiştir (58).

Collur ve ark. glokom olmayan afaki, psö dofaki ve fakik olan olgularda NFA-GDx ile RSLT kalınlığının ölçümünde lensin etkilerinin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu göstermişlerdir (59).

Korneanın lifsel yapısı nedeniyle içlerinden geçen ışığın, polarizasyon durumunu değiştirerek retardasyon ölçümlerini etkileyebildiği gösterilmiştir (56). Bu nedenle kornea polarizasyon kompanzatörü cihaza eklenmiştir. Cihazın in-vivo şartlardaki duyarlılığını, güvenilirliğini ve ölçümlerin tekrarlanabilirliğini belirlemek için yapılan ilk klinik çalışmalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (56,61). Daha sonraki dönemde yapılan bir

çalışmada in-vivo olarak elde edilen NFA retardasyon ölçümleri, histolojik RSLT kalınlık ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Ölçümler arasındaki korelasyon iyi olmakla beraber ($r=0.70$) daha önce maymun gözlerinde, kornea çıkarılarak yapılan ölçümlerde gösterilen korelasyondan ($r=0.83$) daha düşük olarak bulunmuştur. Bunun en önemli nedeni ise korneanın yerinde bırakılması olarak gösterilmiştir (55,60). Bu nedenle korelasyon, aynı zamanda cihazın korneal kompanzasyon kapasitesinin de bir göstergesidir.

Dreher ve ark. normal insanlardaki RSLT retardasyon ölçümlerinde karakteristik “çift hörgüç” paterni görüldüğünü bildirmişlerdir (56). Birinci ve ikinci hörgüçler süperior ve inferior bölgeleri, aradaki vadiler ise nazal ve temporal bölümleri temsil etmektedir.

NFA'nın yeni versiyonu olan NFA-2'nin avantajı kullanıcılar arasındaki ve aynı kullanıcı tarafından değişik zamanlarda yapılan ölçümler arasındaki farklılığı azaltmasıdır. Bu cihaz aynı zamanda nazal bölgenin referans bölgesi olarak kullanım ihtiyacını ortadan kaldırmıştır (63). NFA'nın en yeni versiyonu olan NFA-GDx sisteminde ise tüm segmentlerde ölçüm yapılmakta ve alınan değerlerin yaşa göre normal değerler ile karşılaştırılmak suretiyle normal, sınır değerde veya normalin dışında olduğu belirtilmektedir. Tüm bu değişikliklerle cihazın RSLT'deki erken değişiklikleri saptamada güvenilirliği giderek artmaktadır.

NFA'nın kullanımını sınırlayan bazı nedenler de mevcuttur. İlk olarak; cihazdaki kalibrasyon faktörü maymun gözlerindeki ölçümlere dayanmaktadır. İkinci olarak; insan gözünde polarize ışınların polarizasyon durumunu değiştiren yalnızca RSLT değildir. Lensin ve daha önemlisi korneanın da bu özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Ön segment polarizasyon kompanzatorü ile kornea ve lensin bu etkisi önlenmeye çalışılmıştır. Çoğu insan gözünün ön segmenti eşit polarizasyon sapmasına yol açmasına karşılık bazı gözlerde bu değer normalden daha fazladır (64). Üçüncü olarak; parapapiller atrofi alanlarında ve koryoretinal skar bölgelerinde gecikmenin arttığı gösterilmiştir (49).

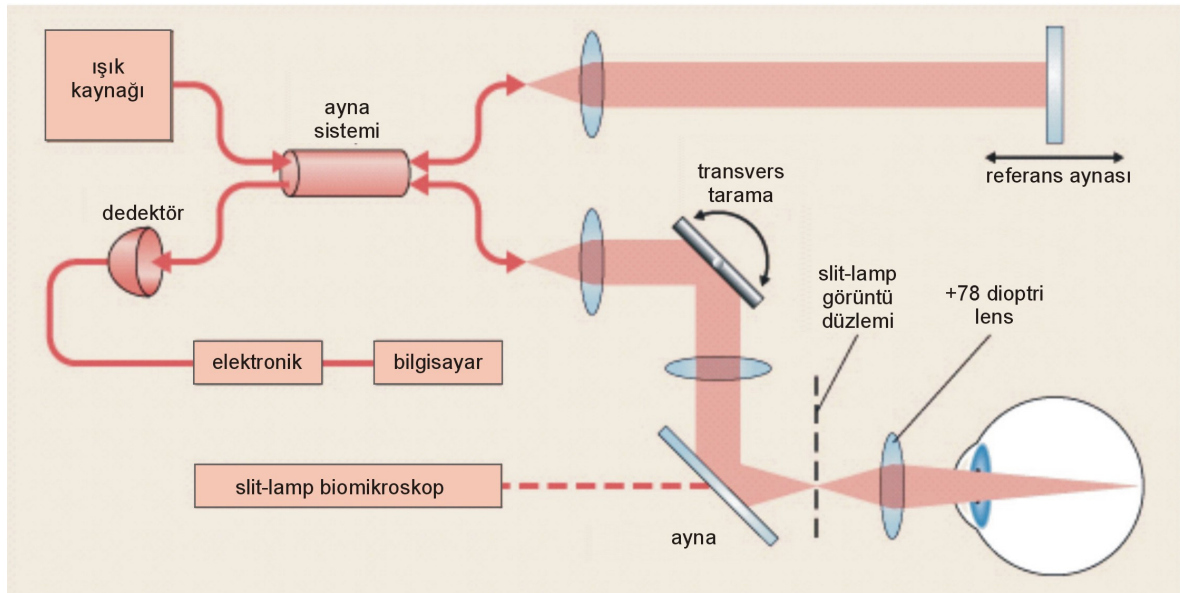
Son olarak; disk kenarındaki RSLT'nin retardasyon ölçümleri güvenilir gözükmemektedir. Bunun nedeni sinir liflerinin optik sinire girerken dik seyretmeleridir. Bunun önüne geçmek için RSLT kalınlığı parapapiller bölgenin hemen dışından ölçülmelidir (49).

2.4.5. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT, dokuların kesitsel görüntülenmesinde yüksek çözünürlük sağlayan; non-invaziv ve non-kontakt bir yöntemdir. Görüntülemenin fiziksel temeli çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansıma farklılıklarına dayanmaktadır.

OCT ultrasonografinin analogudur. Ancak OCT'de dokuların akustik özellikleri yerine optik özellikleri ölçülmektedir. OCT tekniği ile ilgili ilk yayın 1991'de "Science" dergisinde yayınlanmıştır (66). Oftalmoloji alanında OCT kullanılarak yapılan ilk klinik çalışmalar ise Schuman ve ark. tarafından 1995'de yayınlanmıştır (67). İlk ticari cihaz 1996'da "Humphrey Zeiss" firması tarafından geliştirilmiştir.

Şekil 2. OCT'nin şematik yapısı (66)



Şekil 2.

OCT sisteminin çalışması düşük koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. İnterferetreler dokulardan yansıyan ışığın referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçerler. Bu teknikte ışık kaynağından gönderilen ışın,

ayna sistemi sayesinde referans ve tetkik yolakları olarak ikiye ayrılır. Tetkik edilecek cisme yöneltilen ışın, cismin içinde farklı özellikteki katmanlardan geçerken geriye yansır ve böylece o cisme özgü bir seri yansıma gecikmesi oluşur. Bu yansıma gecikmesi eğer referans yolağındaki ışının yansıma gecikmesi ile uyuşursa bir girişim (interferans) oluşur. Bu girişim olaylarının zamanı ve büyüklüğü elektronik olarak saptanır (68). (Şekil 2).

OCT cihazında ışık kaynağı olarak 830 nm dalga boyuna ve 750 μ w güce sahip süperluminesan diod ışığı kullanılır. Bu kısa koherens uzunluğuna sahip diod ışığı, OCT görüntüleme sisteminin ideal longitudinal rezolüsyonunu sağlamaktadır. Bu rezolüsyon deneysel olarak havada 14 μ olarak tanımlanmıştır ve hava ile dokular arasındaki refraktif indeks farkı göz önüne alındığında retina için 10 μ 'luk bir rezolüsyona işaret etmektedir.

Sistem standart bir slit-lamp biomikroskopa uyarlanmıştır. Cihaz içindeki 78 dioptri'lik bir lens sayesinde gelen ışınlar retina üzerinde odaklanır (Şekil 2). İncelenen göz ya cihaz içindeki bir ışığa baktırılarak sabitleştirilir veya bu gözde görme çok düşükse diğer göz dışarıdaki bir ışığa yönlendirilir. Taranan retina alanı aynı anda bir kızılötesi videokamera ile izlenebilir.

OCT'de kullanılan ışık monokromatik olduğundan elde edilen görüntü gri skala üzerinde siyah-beyaz olarak görülür. Daha sonra görüntü yalancı renklendirme kullanılarak, yansıtıcılığı yüksek olan yapılar parlak renklerle (sarı, kırmızı), yansıtıcılığı düşük olan yapılar ise koyu renklerle (mavi, siyah) gösterilirler (66).

Sağlıklı bir maküla ve optik sinirden elde edilen OCT görüntüsü incelendiğinde; fovea karakteristik çukurluğu ile kolayca fark edilir. Fovea çukurluğunun hemen önünde arka hyaloid mavi renkte ve düşük yansıtıcılıkta kısmen ayırt edilebilir. Retinanın iç yüzeyindeki yüksek yansıtıcılıkta kırmızı renkli tabaka RSLT'yi temsil eder ve normal anatomi ile uyumlu olarak RSLT kalınlığının optik diske yaklaştıkça arttığı izlenir. Retinanın orta tabakaları yeşil ve sarı renkli görülür, orta derecede yansıtıcılığa sahiptirler.

Bunun arkasındaki koyu renkli tabaka ise fotoreseptör dış segmentlerine aittir. Hemen gerisindeki yüksek yansıtıcılıkta ve yaklaşık 70 µ kalınlığındaki kırmızı renkli tabaka retina pigment epiteli ve koryokapillarisini gösterir. Işığın retinadan geçerken uğradığı kayıplar nedeniyle, derin koroid ve skleradan gelen yansımalar azdır ve bu yapılar siyah renkte görülürler.

OCT’de tüm imajlar ultrasonografide olduğu gibi A-tarama görüntülerin transvers ekseninde birleştirilmesi ile oluşan B-tarama görüntülerden elde edilir. Yeni versiyon OCT cihazlarında yaklaşık 3.5 sn içinde 500 A-tarama görüntü oluşturulabilmektedir. Veriler toplandıktan sonra artefaktlar temizlenir, dijital bir filtre ile benekli görüntü azaltılır ve görüntü pürüzsüz hale getirilir (68). OCT ile B-tarama görüntüleri dışında topografik haritalarda elde edilebilir (71).

2.4.5.1. OCT ile RSLT kalınlığının ölçülmesi

OCT ile optik disk çevresinde daire şeklinde B-tarama görüntü alınarak RSLT kalınlığının kantitatif ölçümü yapılabilmektedir. Dairesel OCT tomogramlarında vitreoretinal yüzey, retina pigment epiteli ve RSLT’nin yüksek yansıtıcı yüzey sınırları otomatik olarak saptanabilir. Sonuçlar cihazın veri tabanında bulunan normal değerler ile karşılaştırılabilir (71).

Peripapiller bölgenin dairesel tomogramları için önerilen tarama çapı 3.46 mm’dir. Normal veri tabanı da buna göre oluşturulmuştur. Bayraktar ve ark.’nın çalışmalarında çaptan bağımsız tarama için, ortalama RSLT kalınlığı yerine RSLT kalınlığı eğrisinin altında kalan alanın kullanılması önerilmektedir (72).

Elde edilen tomogram açılmış görünümüdür ve optik disk çevresinde saat yönündeki taramayı temsil etmektedir. İnferotemporal ve süperotemporal sinir lifi demetleri lokalize kalınlaşmalar olarak tomogramda dikkat çekmektedir (Şekil 3).

Optik sinirden uzaklaştıkça yani tarama halkasının çapı arttıkça demetler daha diffüz hale gelmektedir. Bu sonuçta normal anatomi ile uyumludur (68).

Yeni versiyon OCT cihazlarından birisi olan Stratus OCT (OCT-3) ile RSLT kalınlığı iki farklı protokol ile ölçülebilir. Birincisi “Fast RNFL protokolü” olup her birinde 256 A-tarama bulunan ardışık üç çember, yaklaşık 1.92 saniyede taramayı gerçekleştirir. İkincisi “Regüler RNFL protokolü” dür. Bu protokolde ise her birinde 512 A-tarama bulunan ardışık olmayan üç farklı çember, toplam 3.84 saniyede ölçümü gerçekleştirir. Biz kliniğimizde RSLT kalınlığı ölçümü için “Fast RNFL protokolü” kullanılmaktadır ve OCT-3 cihazının normal veri tabanı da bu protokol kullanılarak oluşturulmuştur.

2.4.5.2. RSLT kalınlığının değerlendirildiği OCT çıktıları

OCT-3 ile yapılmış RSLT kalınlığı ölçümlerinden üç farklı çıktı oluşturulabilir.

A. RSLT kalınlık analizi (RNFL thickness)

Bu analiz yöntemi ile RSLT kalınlığı kadran olarak (süperior, nazal, inferior, temporal) veya saat kadranı şeklinde (1-12) otomatik olarak hesaplanmaktadır.

B. Ortalama RSLT kalınlık analizi (RNFL thickness average analysis)

OCT-3 ile aynı ölçüm için başka bir RSLT analiz çıktısı almak mümkündür. OCT-3'ün OCT-1'den en önemli avantajı normal veri tabanı içermesidir. Bir önceki çıktıda olduğu gibi kadran ortalamalarını gösterir, bununla birlikte RSLT kalınlığı ile ilişkili OCT parametrelerini de içerir. Bu çıktı ile iki göz arasındaki simetri de değerlendirilebilir (Şekil 3).

C. Ardışık RSLT kalınlık analizi (RNFL thickness serial analysis)

RSLT kalınlığının farklı tarihlerde yapılmış ölçümlerinin karşılaştırıldığı, sinir lifi kalınlığının zaman içinde değişimini gösteren analiz yöntemidir.

2.4.5.3. OCT'nin avantajları (73)

A. OCT ile retinanın direkt kesitsel görüntüsü oluşturulduğundan, retina sinir lifi tabakası kalınlığının ölçümü için referans düzlemine gereksinim yoktur.

B. OCT ile alınan ölçüm gözün kırıcılığındaki değişikliklerden, nükleer skleroz ve benzer ortam kesifliklerinden, gözün aksiyel uzunluğundan etkilenmez.

2.4.5.4. OCT'nin dezavantajları (74)

A. Arka kapsüller ve kortikal kataraktlar OCT ile kaliteli görüntü alınmasını güçleştirirler.

B. Cihaz aksiyel yöndeki hareketleri düzeltir; ancak transvers hareketi düzeltme yeteneğine sahip değildir.

C. Fiksasyon yapamayan hastalarda tarama sonuçları ancak optimale yakındır.

2.4.5.5. OCT'nin doğruluk ve çözünürlüğü

OCT ile elde edilen morfolojik bulguların histopatolojik verilerle çok iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İn-vitro olarak insan kadavra gözlerinde yapılan çalışmalar yüksek bir doğruluk oranı göstermiştir (75). İlk çıkan OCT cihazlarının çözünürlüğü yaklaşık 10-14 μ düzeylerinde iken, özellikle retinanın laminar yapısına paralel T-tarama yapabilen yeni nesil OCT cihazlarında çözünürlük 8-10 μ düzeylerindedir.

2.4.5.6. OCT ölçümlerinin tekrarlanabilirliği

Izatt ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 100 tekrarlanan ölçümde standart sapma 15 μ olarak bulunmuştur (76). Schumann ve ark. 21 gözde 5 kez tekrarlanan ölçümlerde sinir lifi kalınlığının ölçümünde yüksek tekrarlanabilirlik bildirmişlerdir (77). Budenz ve ark.'nın çalışmalarında ise normal bireylerde ortalama RSLT kalınlığı için, ölçümler arası değişkenlik 3.5 μ olarak bulunmuş olup, değişkenlik %5'in altındadır. Aynı çalışmada ölçümler arası değişkenlik glokom hastaları arasında biraz daha fazladır.

Ortalama kalınlık için bu değer 5.5 μ olup değişkenlik en yüksek 13.8 μ ile nazal kadranda bildirilmiştir (78).

2.4.5.7. OCT'nin duyarlılık ve özgünlüğü

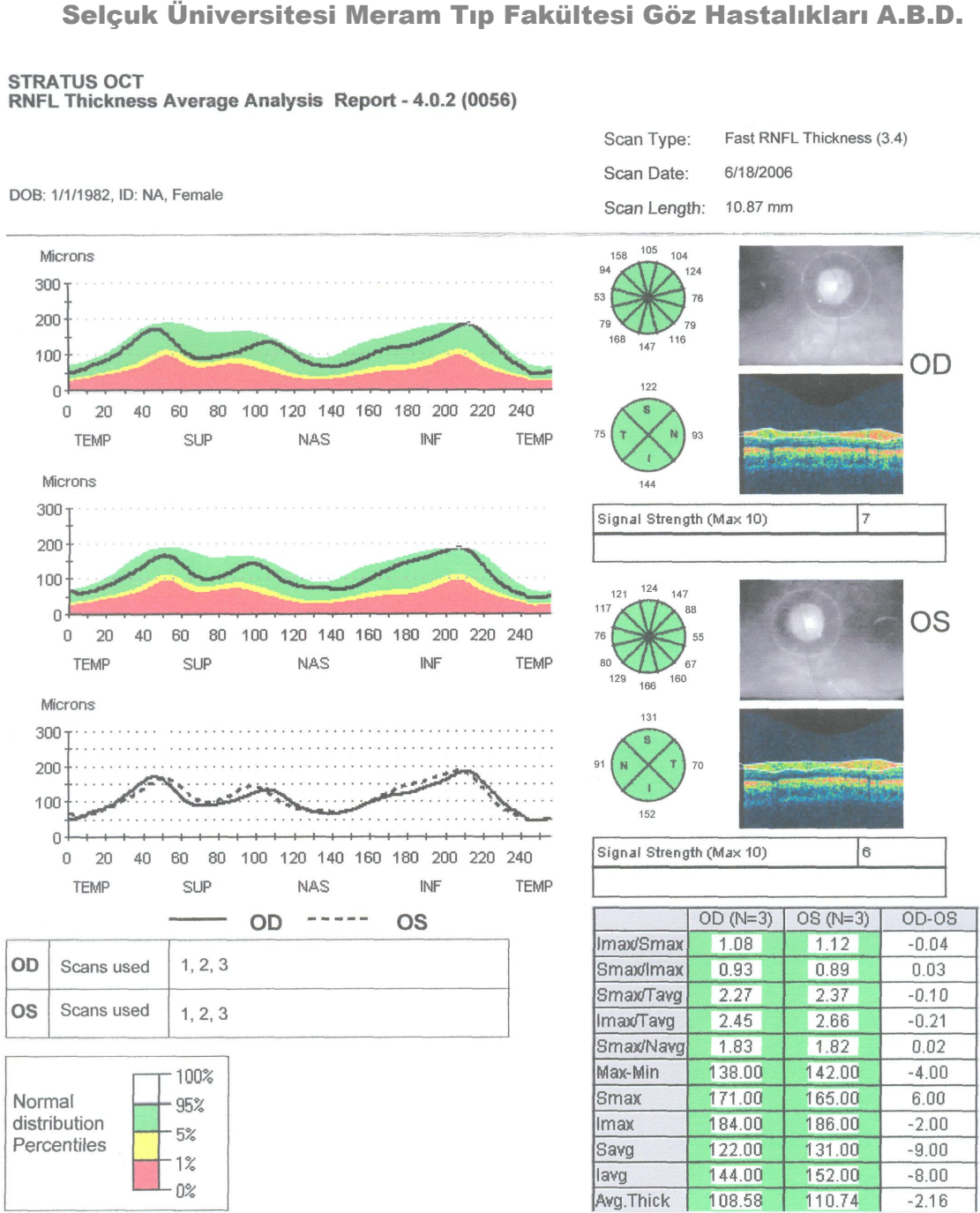
Jeoung ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada OCT'nin RSLT'deki lokalize defektler için duyarlılığını %86, özgünlüğünü ise %98 olarak bulmuşlardır (79). Budenz ve ark.'nın çalışmalarında ise seçilen kritere göre duyarlılık %83-89, özgünlük %92-100 arasında bulunmuştur (80). Pieroth ve ark. ise OCT ile fokal defektleri %65 duyarlılık ve %81 özgünlük ile gösterebilmişlerdir (81).

2.4.5.8. OCT'nin diğer kullanım alanları

OCT, optik diskten seri radyal tomogramlar olarak, optik sinir başının topografik ölçümünü yapabilir. Ayrıca yaşa bağlı maküla dejeneresansı, koroidal neovasküler membran, damarsal retina hastalıkları, diyabetik retinopati, maküla deliği, yalancı delik, vitreomaküler traksiyon sendromu, santral seröz koryoretinopati ve diğer maküla hastalıklarının tanısında, takibinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

OCT göz içi kitle ya da tümörlerin tanı ve takibinde yararlı olabilir. Ayrıca gözün ön segment yapılarının görüntülenmesinde de kullanılabilir. Bu amaçla ön kamara derinliği, ön kamara açısının değeri, korneanın ön ve arka yüzeylerinin eğrilik yarıçapları ölçülebilir. Ayrıca daha yüksek çözünürlükte görüntüler kullanılarak kornea epiteli, stroma ve bazı kesitlerde endotelde görüntülenebilir. Limbusta kornea kenarı üzerinde yer alan sklera dokusu nedeniyle açılı bölgesi OCT ile net görüntülenemez.

Şekil 3. Sağlıklı bir olgunun Stratus OCT ile alınan RNFL thickness average analysis çıktısı



Şekil 3.

3. MATERYAL ve METOD

Aralık 2004 ile Haziran 2006 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde muayene olan 167 olgu çalışmaya alındı.

Olguların yaşları, cinsiyetleri ve Tip 1 DM'li hastaların diabet süreleri kaydedildi. Anamnezde sistemik hipertansiyon, PAAG veya oküler hipertansiyon olup olmadığı, bunun dışında daha başka sistemik bir hastalık bulunup bulunmadığı, eğer kullanıyorsa hangi ilaçları kullandığı, aile öyküsünde glokom olup olmadığı sorgulandı ve Tip 1 DM'li hastaların rutin endokrin hastalıkları konsültasyonu istendi.

Olguların Snellen eşeli kullanılarak tashihsiz ve tashihli görme keskinlikleri tespit edildi. Göziçi basınçları pnömotometre ile (Topcon CT-60) ölçüldü. Ön segment muayenesi biomikroskopla (Nikon FF-3) yapıldı. Tropikamid %1 (Tropamid %1, Bilim İlaç San. ve Tic. AŞ.) damlatılarak pupil dilatasyonu sağlanmasını takiben 78 dioptri lens ile indirekt olarak fundus muayenesi yapıldı. Bu muayenede diabetik retinopatinin mevcut olduğu olgular ve retinopatinin evresi belirlendi. Ayrıca optik sinir başında belirlenen ekskavasyon miktarı (c/d oranı) kaydedildi. Gerekli görülen olgulara fundus kamera cihazı (Topcon TRC-50 IK) kullanılarak fundus floresein anjiyografi çekildi. Tüm olgulara siklopentolat hidroklorür %1 (Sikloplejin %1, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. AŞ.) damlatıldıktan sonra otorefraktometrik ölçüm yapıldı.

Tip 1 DM'li hastaların açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c seviyeleri 12 saatlik bir açlık periyodundan sonra alınan 5 cc'lik venöz kanların biyokimyasal analizi ile ölçüldü.

İnceleme üç grupta yapıldı.

Kontrol grubu: Oftalmolojik ve/veya nörolojik hastalık, oküler cerrahi, herhangi bir sistemik hastalık veya ilaç kullanım hikayesi bulunmayan, yaşları 8 ile 31 arasında değişen, sağlıklı 49 olgudan oluşturuldu. Grup oluşturulurken yaş ortalamasının ve cinsiyet

oranının Tip 1 DM'si olan olgu grubuna uygun olmasına dikkat edildi. Ailede glokom öyküsü bulunan, düzeltilmiş görme keskinliği 0.8'in altında, sferik veya silindirik refraksiyon değeri ± 1 dioptri'den büyük, göziçi basıncı 21 mmHg'nın üzerinde, c/d oranı 0.3'ün üzerinde veya iki göz arasında 0.2'den daha fazla c/d asimetrisi olan olgular kontrol grubuna dahil edilmediler. Bu grupta bulunan olguların sağ gözlerinden alınan ölçümler değerlendirildi.

DR olmayan grup: Tip 1 DM dışında başka bir sistemik hastalık hikayesi ve DR'si bulunmayan, ailede glokom öyküsü olmayan, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği Snellen eşeline göre 0.8'in üzerinde, sferik veya silindirik refraksiyon değeri ± 1 dioptri'den küçük, göziçi basıncı 21 mmHg'nın altında olan ve yaşları 6 ile 38 arasında değişen 98 olgudan oluşturuldu. Bu olguların sağ gözlerinden alınan ölçümler değerlendirmeye alındı.

DR olan grup: Tip 1 diabetes mellitusu ve nonproliferatif diabetik retinopatisi bulunan, yaşları 16 ile 40 arasında değişen 20 olgudan oluşturuldu. Diabet dışında başka bir sistemik hastalık veya ailede glokom hikayesi olan, oftalmolojik muayenelerinde nonproliferatif diabetik retinopati dışında patolojik bulgu saptanmış, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği Snellen eşeline göre 0.8'in altında, sferik veya silindirik refraksiyon değeri ± 1 dioptri'den büyük, göziçi basıncı 21 mmHg'nın üstünde olan olgular çalışmaya dahil edilmediler. Bu grupta bulunan olguların da sağ gözlerinden alınan ölçümler değerlendirildi.

RSLT kalınlığı optik koherens tomografi [(OCT-3), (Stratus OCT) Carl Zeiss Meditec, Inc.,CA] kullanılarak ölçüldü. Ölçüm için pupilla dilatasyonundan sonra, optik disk çevresine dairesel tarama yerleştirilerek yapılan "Fast RNFL protokolü" kullanıldı. Bu protokol ile her birinde 256 A-tarama bulunan ardışık üç çember, yaklaşık 1.92 saniyede taramayı gerçekleştirmektedir. Ölçüm için peripapiller bölgenin dairesel tomogramlarında

önerilen ve OCT-3'ün normal veri tabanının oluşturulduğu 3.46 mm'lik tarama çapı kullanıldı (Şekil 3).

Tüm ölçümler prospektif olarak tek bir operatör tarafından yapıldı (Ş.G). Her göz için üçer ölçüm alındı. Bu esnada hastanın başının dik ve aynı pozisyonda olmasına özen gösterildi. Dairesel tarama, her kadranda optik diskten eşit uzaklıkta olacak şekilde, optik disk merkeze alınarak gerçekleştirildi. Tüm ölçümlerde daha önce yapılan çalışmalarda tekrarlanabilirliğin daha yüksek olduğu bildirilmiş olan iç fiksasyon ışığı kullanıldı.

Bütün gözler için hem ortalama sinir lifi kalınlıkları, hem de dört kadrana (süperior, nazal, inferior, temporal) ait sinir lifi kalınlıkları mikron olarak saptandı. Ayrıca OCT parametrelerinden Smax, Savg, Imax, Iavg ve Smax / Imax değerleri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı (Şekil 3).

Olguların RSLT kalınlıklarının incelenmesinde, sağ gözden ölçülen süperior, nazal, inferior ve temporal kadrana ait sinir lifi kalınlığı ile ortalama RSLT kalınlığı, Smax, Savg, Imax, Iavg ve Smax / Imax değerlerinden yararlanıldı.

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 11.5 Windows paket programı kullanıldı. Verilerin özeti, ortalama±standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi) veya Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Farkın anlamlı görüldüğü yerlerde çoklu karşılaştırma testleri yapılarak farka neden olan grup veya gruplar tespit edildi.

Süperior, nazal, inferior ve temporal kadrana ait sinir lifi kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlığının gruplar içinde farklılık gösterip göstermediği Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi veya Friedman testiyle değerlendirildi. Süperior, nazal, inferior, temporal bölgelerden elde edilen ölçümlerin ve ortalama RSLT kalınlığının HbA1c, diabet süresi ve

AKŞ ile olan birlikteliği Pearson Korelasyon testiyle araştırıldı. Retinopatisi olan ve olmayan olgular arasında HbA1c, diabet süresi ve AKŞ yönünden anlamlı bir farkın olup olmadığı ise Mann Whitney U testi kullanılarak araştırıldı. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Kontrol grubunda yer alan 49 olgunun yaş ortalaması 18.71 ± 5.72 yıl, Tip 1 DM'li 118 olgunun yaş ortalaması 18.77 ± 8.80 yıl, diabetik retinopatisi olmayan 98 olgunun yaş ortalaması 17.02 ± 8.00 yıl, diabetik retinopatisi olan 20 olgunun yaş ortalaması ise 27.35 ± 7.50 yıl idi. Tip 1 DM'li olguların yaş ortalaması ile kontrol grubunun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ayrıca diabetik retinopatisi olmayan olguların yaş ortalaması ile kontrol grubunun yaş ortalaması arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Fakat diabetik retinopatisi olan olguların yaş ortalaması ile kontrol grubu ve retinopati olmayan olguların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$), (Tablo 2-5)

Tip 1 DM'li olguların 54'ü (%45.8) kadın, 64'ü (%54.2) erkekti. Kontrol grubunun ise 29'u (%59.2) kadın, 20'si (%40.8) erkekti ve her iki grup arasındaki cinsiyet oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Retinopati olmayan gruptaki 98 olgunun 44'ü (%44.9) kadın, 54'ü (%55.1) erkek; retinopati olan gruptaki 20 olgunun 10'u (%50.0) kadın, 10'u (%50.0) erkek idi. Retinopati olan ve olmayan gruplar arasında da cinsiyet açısından anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 2-5).

Tablo 2. Tip 1 DM'li olgu grubu ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı

	Tip 1 DM'li olgu grubu (n = 118)	Kontrol grubu (n = 49)	p
Yaş (yıl) (ort.±SD)	18.77 ± 8.80	18.71 ± 5.72	>0.05
Cinsiyet			
Kadın	54	29	>0.05
Erkek	64	20	>0.05

Tablo 3. DR (-) olgu grubu ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı

	DR (-) olgu grubu (n = 98)	Kontrol grubu (n = 49)	p
Yaş (yıl) (ort.±SD)	17.02±8.00	18.71±5.72	>0.05
Cinsiyet			
Kadın	44	29	>0.05
Erkek	54	20	>0.05

DR (-) : Diabetik retinopati olmayan

Tablo 4. DR (+) olgu grubu ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı

	DR (+) olgu grubu (n = 20)	Kontrol grubu (n = 49)	p
Yaş (yıl) (ort.±SD)	27.35±7.50	18.71±5.72	<0.001
Cinsiyet			
Kadın	10	29	>0.05
Erkek	10	20	>0.05

DR (+) : Diabetik retinopati olan

Tablo 5. DR (+) olgu grubu ve DR (-) olgu grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı

	DR (+) olgu grubu (n = 20)	DR (-) olgu grubu (n = 98)	p
Yaş (yıl) (ort.±SD)	27.35±7.50	17.02±8.00	<0.001
Cinsiyet			
Kadın	10	44	>0.05
Erkek	10	54	>0.05

DR (+) : Diabetik retinopati olan, DR (-) : Diabetik retinopati olmayan

OCT parametrelerinden Smax / Imax değeri ele alındığında; ortalama Smax / Imax değeri retinopati olan grupta 0.96±0.26, retinopati olmayan grupta 0.97±0.13 ve kontrol grubunda ise 0.98±0.13 olarak ölçüldü. Smax / Imax değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0.843), (Tablo 6).

Olgular süperior maksimum (Smax) değeri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.005$). Ortalama süperior maksimum değeri kontrol grubunda en yüksek ölçüldü ($161.14\pm 14.99 \mu$). Bu değer retinopati olmayan grupta $158.08\pm 20.87 \mu$ ve retinopati olan grupta ise $131.40\pm 38.62 \mu$ olarak en düşük seviyede ölçüldü (Şekil 4), (Tablo 6). Retinopati olmayan grupta süperior maksimum (Smax) değeri biraz azalmış olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.559$). Retinopati olan grupta süperior maksimum değerinin, kontrol grubuna ve retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$).

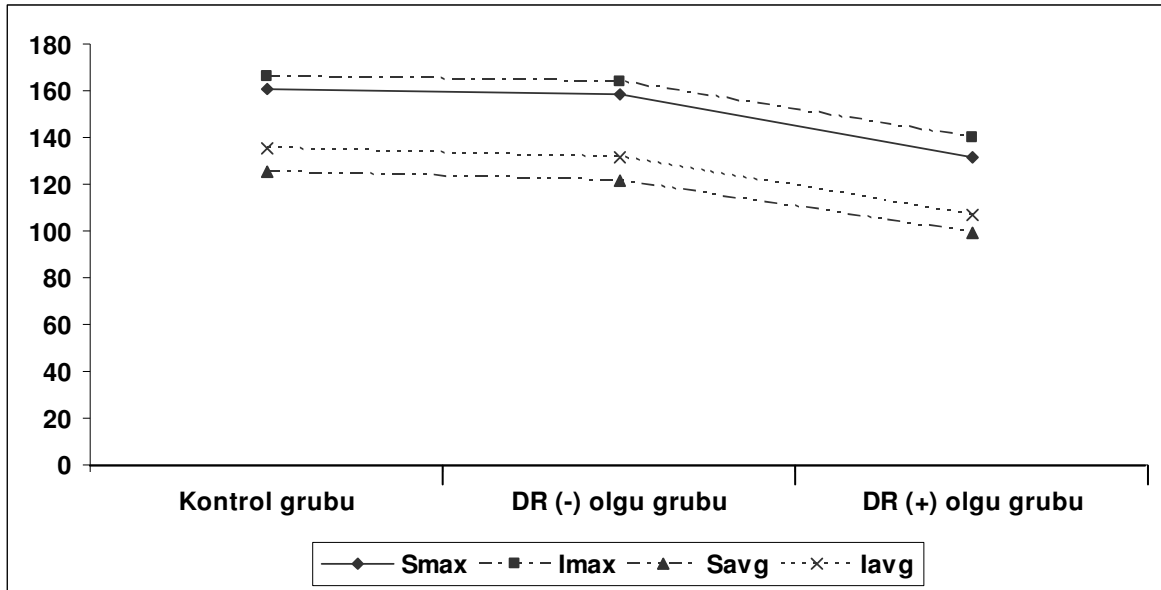
Inferior maksimum (Imax) değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0.002$). Ortalama inferior maksimum değerleri kontrol grubunda $166.18\pm 17.96 \mu$, retinopati olmayan grupta $163.96\pm 26.76 \mu$ ve retinopati olan grupta ise $139.65\pm 35.75 \mu$ olarak ölçüldü (Şekil 4), (Tablo 6). Retinopati olmayan grupta inferior maksimum değeri biraz azalmış olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.900$). Retinopati olan grupta inferior maksimum değerinin, kontrol grubuna ve retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0.001$).

Olgular süperior avarage (Savg) değeri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.001$). Ortalama süperior avarage değerleri kontrol grubunda $125.57\pm 10.97 \mu$, retinopati olmayan grupta $121.52\pm 17.65 \mu$ ve retinopati olan grupta ise $98.90\pm 30.54 \mu$ olarak ölçüldü (Şekil 4), (Tablo 6). Retinopati olmayan grupta süperior avarage değeri kontrol grubuna göre biraz azalmış olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.142$). Retinopati olan grupta süperior avarage değerinin, kontrol grubuna ve retinopati olmayan

gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.01$).

İnferior avarage (Iavg) değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.001$). Ortalama inferior avarage değerleri kontrol grubunda $135.33\pm 13.19 \mu$, retinopati olmayan grupta $131.56\pm 18.68 \mu$ ve retinopati olan grupta ise 106.75 ± 27.06 olarak ölçüldü (Şekil 4), (Tablo 6). Retinopati olmayan grupta inferior avarage değeri kontrol grubuna göre biraz azalmış olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.498$). Retinopati olan grupta inferior avarage değerinin, kontrol grubuna ve retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0.001$).

Şekil 4. Kontrol grubu, DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında OCT parametre değerleri (μ)



DR (-) : Diabetik retinopati olmayan, DR (+) : Diabetik retinopati olan

Gruplar arasında OCT parametreleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda yaşın etkisinin anlamlı olup olmadığı ANCOVA (Kovaryans Analizi) ile incelendi. Retinopati olan grupta, kontrol grubuna ve retinopati olmayan gruba göre, OCT parametrelerinde bulunan istatistiksel anlamlılık, yaşın etkisi arındırıldıktan sonra da mevcuttu.

Tablo 6. Kontrol grubu, DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında OCT parametrelerinin karşılaştırılması

OCT Parametreleri	Kontrol grubu (n = 49)	DR (-) olgu grubu (n = 98)	DR (+) olgu grubu (n = 20)	p
Smax / Imax	0.98±0.13	0.97±0.13	0.96±0.26	0.843
Smax (µ)	161.14±14.99	158.08±20.87	131.40±38.62	0.005
Imax (µ)	166.18±17.96	163.96±26.76	139.65±35.75	0.002
Savg (µ)	125.57±10.97	121.52±17.65	98.90±30.54	<0.001
Iavg (µ)	135.33±13.19	131.56±18.68	106.75±27.06	<0.001

DR (-) : Diabetik retinopati olmayan, DR (+) : Diabetik retinopati olan

Olguların kadran olarak sinir lifi kalınlıkları incelendiğinde; süperior kadran sinir lifi kalınlığı açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.001$). Ortalama süperior kadran sinir lifi kalınlığı, kontrol grubunda $125.57\pm 10.97 \mu$, retinopati olmayan grupta $121.52\pm 17.65 \mu$ ve retinopati olan grupta ise $98.90\pm 30.54 \mu$ olarak ölçüldü (Şekil 5), (Tablo 7). Retinopati olmayan grupta süperior kadran sinir lifi kalınlığı, kontrol grubuna göre biraz azalmış olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.142$). Retinopati olan grupta süperior kadran sinir lifi kalınlığının, kontrol grubuna ve retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$).

Nazal kadran sinir lifi kalınlık değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.001$). Ortalama nazal kadran sinir lifi kalınlığı, kontrol grubunda $82.49\pm 12.11 \mu$, retinopati olmayan grupta $77.60\pm 16.80 \mu$ ve retinopati olan grupta ise $61.40\pm 14.64 \mu$ olarak ölçüldü (Şekil 5), (Tablo 7). Retinopati olmayan grupta nazal kadran sinir lifi kalınlığı, kontrol grubuna göre biraz azalmış olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.165$). Retinopati olan grupta nazal kadran sinir lifi kalınlığının, kontrol grubuna ve retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0.001$).

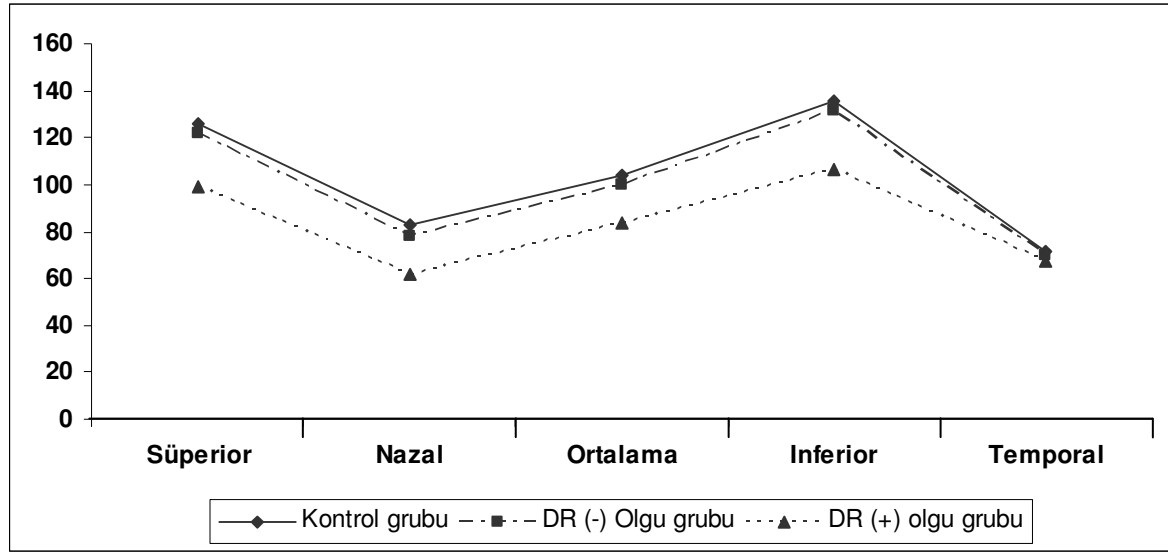
İnferior kadran sinir lifi kalınlık değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.001$). Ortalama inferior kadran sinir lifi kalınlığı, kontrol grubunda $135.33\pm 13.19 \mu$, retinopati olmayan grupta $131.55\pm 18.70 \mu$ ve retinopati olan grupta ise $106.75\pm 27.06 \mu$ olarak ölçüldü (Şekil 5), (Tablo 7). Retinopati olmayan grupta inferior kadran sinir lifi kalınlığı, kontrol grubuna göre biraz azalmış olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.498$). Retinopati olan grupta inferior kadran sinir lifi kalınlığının, kontrol grubuna ve retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$).

Temporal kadran sinir lifi kalınlık değerleri açısından da gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.396$). Ortalama temporal kadran sinir lifi kalınlığı, kontrol grubunda $71.88\pm 10.06 \mu$, retinopati olmayan grupta $70.24\pm 14.98 \mu$ ve retinopati olan grupta ise $67.65\pm 22.30 \mu$ olarak ölçüldü (Şekil 5), (Tablo 7).

Ortalama kalınlık değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.001$). Ortalama kalınlık parametresinin ortalama değeri kontrol grubunda $103.79\pm 6.45 \mu$, retinopati olmayan grupta $100.00\pm 11.93 \mu$ ve retinopati olan grupta ise $85.59\pm 19.81 \mu$ olarak ölçüldü (Şekil 5), (Tablo 7). Retinopati olmayan grupta ortalama kalınlık değeri kontrol grubuna göre biraz azalmış olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.124$). Retinopati olan grupta ortalama kalınlık değerinin, kontrol grubuna ve retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$).

Gruplar arasında dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı yönünden yapılan karşılaştırmalarda yaşın etkisinin anlamlı olup olmadığı ANCOVA ile incelendi. Retinopati olan grupta, kontrol grubuna ve retinopati olmayan gruba göre, RSLT kalınlığında bulunan istatistiksel anlamlılık, yaşın etkisi arındırıldıktan sonra da mevcuttu.

Şekil 5. Kontrol grubu, DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında RSLT kalınlık değerleri (μ)



DR (-) : Diabetik retinopati olmayan, DR (+) : Diabetik retinopati olan

Tablo 7. Kontrol grubu, DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında RSLT kalınlığının karşılaştırılması

RSLT kalınlığı (μ)	Kontrol grubu (n = 49)	DR (-) olgu grubu (n = 98)	DR (+) olgu grubu (n = 20)	p
Süperior	125.57±10.97	121.52±17.65	98.90±30.54	<0.001
Nazal	82.49±12.11	77.60±16.80	61.40±14.64	<0.001
İnferior	135.33±13.19	131.55±18.70	106.75±27.06	<0.001
Temporal	71.88±10.06	70.24±14.98	67.65±22.30	0.396
Ortalama	103.79±6.45	100.00±11.93	85.59±19.81	<0.001

DR (-) : Diabetik retinopati olmayan, DR (+) : Diabetik retinopati olan

Kontrol grubunda sinir lifi kalınlıkları incelendiğinde; süperior, nazal, inferior, temporal bölgelerden elde edilen ölçümlerin ve ortalama RSLT kalınlığının, grup içinde birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği tespit edildi. Ortalama RSLT kalınlığı baz alındığında süperior ve inferior kadranslardan alınan ölçümlerin ortalama RSLT kalınlığına göre daha büyük, nazal ve temporal kadranslardan alınan ölçümlerin ise ortalama RSLT kalınlığına göre daha küçük olduğu saptandı.

En büyük ölçümlerin inferior kadrandan, en küçük ölçümlerin ise temporal kadrandan elde edildiği gözlemlendi ($p<0.001$).

Retinopati olmayan grupta süperior, nazal, inferior, temporal bölgelerden elde edilen ölçümlerin ve ortalama RSLT kalınlığının, grup içinde birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği tespit edildi. Ortalama RSLT kalınlığı baz alındığında süperior ve inferior kadranslardan alınan ölçümlerin ortalama RSLT kalınlığına göre daha büyük, nazal ve temporal kadranslardan alınan ölçümlerin ise ortalama RSLT kalınlığına göre daha küçük olduğu saptandı. En büyük ölçümlerin inferior kadrandan, en küçük ölçümlerin ise temporal kadrandan elde edildiği gözlemlendi ($p<0.001$).

Retinopati olan grupta kadrans olarak sinir lifi kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlığı grup içinde incelendiğinde; ortalama RSLT kalınlığı baz alındığında, süperior ve temporal kadranslar ile ortalama RSLT kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Inferior ve nazal kadranslar ile ortalama RSLT kalınlığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$).

Olguların diabet süreleri, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığında; diabet süreleri açısından retinopati olan ve retinopati olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Retinopati olan grupta diabet süresinin retinopati olmayan gruba göre daha uzun olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.096$ ve $p=0.203$), (Tablo 8).

Tablo 8. DR (+) ve DR (-) olgu gruplarında diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

	DR (-) olgu grubu (n = 98)			DR (+) olgu grubu (n = 20)			p
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum	
Diabet Süresi (ay)	48.0	1.0	228.0	135.0	60.0	288.0	<0.001
AKŞ (mg/dl)	203.0	49.0	698.0	283.5	101.0	500.0	0.096
HbA1c (mg/dl)	8.4	5.0	15.3	9.0	5.9	16.9	0.203

DR (-) : Diabetik retinopati olmayan, DR (+) : Diabetik retinopati olan

Retinopati olmayan grupta, dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi ve AKŞ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Süperior, nazal ve inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters bir ilişki tespit edildi ($p<0.001$). Temporal kadrana sinir lifi kalınlığı ölçümü ile HbA1c düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.550$), (Tablo 9).

Tablo 9. DR (-) olgu grubunda RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi

RSLT kalınlığı (μ)	Diabet Süresi (ay)		AKŞ (mg/dl)		HbA1c (mg/dl)	
	r	p	r	p	r	p
Süperior	0.035	0.733	-0.081	0.430	-0.352	<0.001
Nazal	0.189	0.062	-0.039	0.704	-0.409	<0.001
İnferior	0.014	0.893	-0.141	0.166	-0.473	<0.001
Temporal	-0.017	0.871	-0.086	0.400	-0.061	0.550
Ortalama	0.081	0.432	-0.154	0.131	-0.494	<0.001

DR (-) : Diabetik retinopati olmayan

Retinopati olan grupta ise dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 10).

Tablo 10. DR (+) olgu grubunda RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi

RSLT kalınlığı (μ)	Diabet Süresi (ay)		AKŞ (mg/dl)		HbA1c (mg/dl)	
	r	p	r	p	r	p
Süperior	0.056	0.813	-0.136	0.566	-0.028	0.906
Nazal	0.084	0.725	-0.026	0.914	-0.209	0.376
İnferior	0.024	0.921	-0.310	0.183	-0.254	0.280
Temporal	0.136	0.567	-0.314	0.178	-0.143	0.548
Ortalama	0.078	0.744	-0.252	0.284	-0.176	0.458

DR (+) : Diabetik retinopati olan

Retinopati olan ve retinopati olmayan olgular birlikte değerlendirildiğinde; inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ile diabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters bir ilişki vardı ($p=0.019$). Inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile AKŞ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.023$ ve $p=0.024$). Süperior, nazal ve inferior kadrana ait sinir lifi kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (sırasıyla $p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Temporal kadrana ait sinir lifi kalınlığı ölçümü ile HbA1c düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.349$), (Tablo 11).

Tablo 11. DR (+) ve DR (-) olgu grubunda RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi

RSLT kalınlığı (μ)	Diabet Süresi (ay)		AKŞ (mg/dl)		HbA1c (mg/dl)	
	r	p	r	p	r	p
Süperior	-0.179	0.052	-0.132	0.154	-0.271	0.003
Nazal	-0.060	0.520	-0.079	0.396	-0.380	<0.001
Inferior	-0.216	0.019	-0.209	0.023	-0.416	<0.001
Temporal	-0.009	0.919	-0.138	0.137	-0.087	0.349
Ortalama	-0.169	0.069	-0.208	0.024	-0.402	<0.001

DR (+) : Diabetik retinopati olan, DR (-) : Diabetik retinopati olmayan

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diabetik retinopati DM'nin en sık görülen komplikasyonudur ve diabetik hastaların %5'inde legal körlüğe neden olmaktadır (16). DR günümüzde 20-65 yaş arası körlüğün en önemli nedenidir. Uzun süreli diabetin, vasküler yapıya etkileri iyi bilinmesine rağmen ilerleyici görme kaybına yol açan diabetik retinopatinin, retinal nöronlarda yaptığı patolojik değişiklikler pek iyi bilinmemektedir.

Diabetik retinopati, perisit ve endotel hücrelerinin etkilendiği mikrosirkülasyon hastalığı olarak tanımlanmaktadır. DR oluşumunda, hipergliseminin neden olduğu patolojik biyokimsal mekanizmalar, reolojik ve hemodinamik faktörler, bazal membran kalınlaşması, hümorale ve genetik faktörler patogeneze sorumlu tutulan faktörlerin başlıcalarıdır. Perisit kaybı ve bazal membran kalınlaşması erken bulgular olup, endotel disfonksiyonu ve anormal kan akımı bunu takip ederek mikroanevrizmalar oluşur. VEGF, endotelin ve anjiotensin gibi vaskülotropik hormonlar, sızdırma ve buna bağlı olarak retinal ödem gelişiminde rol oynarlar (29).

Diabetik retinopatide hastalığın başlangıcı net olarak anlaşılmamıştır. Pek çok yayında DR'nin bir mikroanjiopati olduğu belirtilmektedir. Ancak mikroanjiopatik değişimler ortaya çıkmadan önce, bazı fonksiyonel bozuklukların saptanması bu tanımın eksikliğini ortaya koymaktadır (2,3).

Bu çalışmadaki ilk amaç, Tip 1 diabetes mellitusta DR bulunmayan olgular ile NPDR tespit edilen olgular ve kontrol grubu arasındaki RSLT değişikliklerini belirlemektir. İkinci amaç, metabolik kontrol ve diabet süresinin RSLT'ye etkisini incelemektir.

DM'nin retinal nöronlarda yaptığı patolojik değişikliklerin mekanizması son derece karmaşıktır. Amano ve ark. diabetik hastalarda ileri glikolize son ürünlerin optik sinir etrafındaki damarlarda birikerek, optik sinir fonksiyonlarında bozukluklara yol açtığını göstermişlerdir (83). Yine hayvan çalışmalarında DM'nin retina ganglion hücrelerinde

aksonal iletiyi bozarak, sinir lifi ve ganglion hücrelerinde ölüme neden olduğu saptanmıştır (84). Ayrıca diabetik retinopatide gelişen kan akımı bozuklukları ve iskemi sonucunda da retina ganglion hücrelerinde harabiyet meydana gelebilir (87). Çalışmada retinopati olmayan grupta RSLT kalınlığında inceleme yoktu. Retinopati olan grupta ise RSLT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı inceleme saptandı. Diabete bağlı RSLT defektlerinin; DR gelişimi ve progresyonu ile artan mikroangiopatiye paralel olarak, retinadaki iskemik alanların çoğalmasıyla oluştuğu şeklinde ifade edilebilir.

Bir çok çalışmada ganglion hücrelerinde apoptozis ile hücre ölümü ve RSLT’de inceleme gösterilmiştir. Hammes ve ark. diabetik kobaylarda yaptıkları deneysel bir çalışmada, diabetin öncelikle retina ganglion hücrelerinde ve Müller hücrelerinde apoptozise neden olduğunu göstermişlerdir (88). Bazı DM hastalarında henüz oftalmoskopik olarak izlenebilen DR bulgusu olmadan, RSLT’de defekt görülmesi bu hipotezi desteklemektedir. Barber ve ark. diabetik kobaylarda ve post mortem diabetik insan gözlerinde iç pleksiform, iç nükleer tabaka ve ganglion hücrelerinde nöral hücre apoptozisini göstererek nörodejenerasyonun DR’nin önemli bir komponenti olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışma kobaylarda DR olmadığında bile, DM’nin birinci aydan itibaren nöronal hücrelerde apoptozisi tetiklediğini göstermesi bakımından önemlidir (89). Çalışmada retinopati olan grupta RSLT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı inceleme tespit edildi. Retinopati olmayan grupta ise RSLT kalınlığında inceleme yoktu. Bu bilgilerin ışığında DM’de RSLT’de meydana gelen incelmelerin apoptozisten çok, gelişen kan akımı bozuklukları ve iskemi sonucu oluştuğu söylenebilir.

DM’de optik sinir başının ve RSLT kalınlığının değerlendirilmesi için yapılmış bazı klinik çalışmalar mevcuttur. Diabetik hastalarda optik diskin büyüklük ve şeklinde, nöroretinal rim alanında herhangi bir değişiklik izlenmediği, oftalmoskopik olarak RSLT’nin daha zor izlenmekte olduğu ve optik diskin daha soluk görüldüğü bildirilmiştir.

(85). Chihara ve ark. SLO ile yaptıkları çalışmada diabetik hastalarda glokomdaki defektlere benzer şekilde, belirgin RSLT defektlerinin izlendiğini, ancak buna rağmen c/d oranının artmadığını göstermişlerdir (86). Bu çalışmada DM'li hastalarda diabetle ilişkili RSLT kaybının, normal tansiyonlu glokomdan c/d oranının artmaması ile ayırt edilebileceği bildirilmektedir. Klein ve ark.'nın diabetik hastaları dört yıl takip ederek yaptıkları çalışmalarında da c/d oranının artmadığı gösterilmiştir (91). Çalışmada literatürle uyumlu olarak retinopati olan olgularda c/d oranı artmadığı halde RSLT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı incelmeye olduğu saptandı. Bu bulgular DM'nin RSLT defektine neden olurken, c/d oranını artırmadığını düşündürmektedir. Ayrıca glomu olan DM hastalarında RSLT defektinde progresyon görüldüğünde, RSLT kaybının nedeni c/d oranı değişikliği mevcudiyetine göre belirlenebilir.

NPDR'si olan DM hastalarında RSLT defektlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (62,87,93). Bu çalışmada da OCT parametrelerinden süperior maksimum (Smax), inferior maksimum (Imax), süperior avarage (Savg) ve inferior avarage (Iavg) değerlerinin retinopati olan grupta azaldığı saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.002$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Retinopati olmayan grupta ise bu parametreler anlamlı olmamakla beraber biraz azalmış olarak tespit edildi. Diabet süresinin DR gelişimi ve ağırlığında en önemli risk faktörlerinden birisi olduğu bugün tüm oftalmologlar tarafından kabul edilmektedir (19,20,22,44,46). Retinopati olan grupta, RSLT'de bulunan istatistiksel olarak anlamlı incelmeye, bu grupta diabet süresinin daha uzun olmasına bağlanabilir. Diabet süresindeki artışın, artan mikroanjiopatiye paralel olarak retinadaki iskemik alanların çoğalmasıyla sonuçlandığı ve bu şekilde RSLT'de incelmeye neden olduğu ifade edilebilir.

Diabetin RSLT'ye etkisinin araştırıldığı bazı çalışmalarda öncelikli ve daha fazla olarak süperior kadranın etkilendiği belirtilmektedir (46,69,70). Çalışmada süperior kadradaki max. kalınlığın inferior kadradaki max. kalınlığa oranını gösteren S_{max} / I_{max} değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.843$). RSLT kalınlığında izlenen incelmeye rağmen S_{max} / I_{max} değerinde herhangi bir farklılık görülmemesi DM'de süperior ve inferior kadradaki incelmenin farklı hızlarda olmadığını veya bu incelmenin herhangi bir kadranda öncelik taşımadığını düşündürmektedir.

NPDR'si olan DM hastalarında, RSLT defektlerinin incelendiği bir çok çalışmada diabetin RSLT'ye olumsuz etkisi net olarak gösterilmiştir (62,85,87,89,93). Bu çalışmada süperior, nazal ve inferior kadrarlarda ölçülen sinir lifi kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlığının retinopati olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p<0.001$). Retinopati olmayan grupta ise bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı incelme yoktu. Retinopati olan grupta süperior, nazal ve inferior kadrarlarda ortalama RSLT kalınlığında bulunan incelmenin, DR gelişimi ve ağırlığı için en önemli risk faktörü olarak kabul edilen diabet süresinin bu grupta daha uzun olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Lopes ve ark. diabetik retinopatisi olmayan Tip 1 DM hastalarında NFA-GDx kullanarak yaptıkları çalışmalarında süperior kadranda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu, temporal kadranda ise incelmeye rastlanmadığını bildirmişlerdir (70). Sugimoto ve ark.'nın çalışmalarında da süperior kadranda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu, temporal kadranda defekt olmadığı ifade edilmektedir (69). Çalışmada temporal kadranda sinir lifi kalınlığı, retinopati olmayan grupta ve retinopati olan grupta, kontrol grubuna göre biraz azalmış olarak saptandı fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.396$).

DM'de temporal kadrandaki incelmenin diğer kadranslara nazaran daha yavaş geliştiği ve diabetin RSLT'ye etkisine en dirençli kadranın temporal kadrان olduğu söylenebilir.

Dreher ve ark. NFA ile yaptıkları çalışmada RSLT'nin peripapiller bölgede “çift hörgüç” paternine sahip olduğunu göstermişlerdir (56). İki hörgücü kalın inferior ve süperior kadranslar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranslar oluşturmaktadır. Sağlıklı olgularda RSLT'nin OCT kullanılarak değerlendirildiği pek çok çalışmada kadrان olarak sinir lifi kalınlık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalarda en büyük değerlerin inferior veya süperior kadrandan alındığı, en küçük değerlerin ise temporal veya nazal kadrandan ölçüldüğü belirtilmektedir (57,65,69). Bu çalışmada da sağlıklı olgulardan oluşturulan kontrol grubunda, grup içinde kadrان olarak sinir lifi kalınlık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. En büyük ölçümler inferior kadrandan, en küçük ölçümler ise temporal kadrandan elde edildi ($p<0.001$).

Bir çok çalışmada diabetik retinopatisi bulunmayan Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda RSLT'de özellikle süperior kadranda defekt bildirilmiş ve bunun sebebi olarak süperior kadradaki otoregülasyonun bozulması ve düşük perfüzyon basıncı gösterilmiştir. (46,69,70). Çalışmada retinopati olmayan grupta kadrان olarak RSLT kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığında kontrol grubuna göre anlamlı bir inceleme yoktu. Ayrıca kontrol grubunda olduğu gibi, retinopati olmayan grupta da grup içinde tüm kadrان değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ve en büyük ölçümler inferior kadrandan, en küçük ölçümler ise temporal kadrandan elde edildi ($p<0.001$). Retinopati olmayan grupta RSLT'nin kadranslara göre dağılımının kontrol grubuna benzer olduğu ifade edilebilir.

Klinik olarak retinopati gelişmeden önce hipergliseminin, elektroretinografi (ERG), görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve kontrast duyarlılık gibi yöntemlerle belirlenebilen değişikliklere yol açtığı net olarak gösterilmiştir (2,3,92). Sugimoto ve ark. diabetik

retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastalarında OCT ile yaptıkları çalışmada süperior kadranda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma bildirmişlerdir (69). Bu yayında Tip 2 DM hastalarının diabet süresi 94.80 ± 87.60 ay (ortalama \pm SD)'dır. Lopes ve ark. diabetik retinopatisi olmayan Tip 1 DM hastalarında NFA-GDx kullanarak yaptıkları çalışmalarında da süperior kadranda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma belirtmişlerdir (70). Bu yayında retinopatisi olmayan Tip 1 DM hastalarından, diabet süresi en az 10 yıl olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Chihara ve ark.'nın çalışmalarında da retinopatisi olmayan Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında RSLT defektlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir (87). Bu yayında da retinopatisi olmayan Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarından, diabet süresi en az 10 yıl olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada literatürdeki genel sonuçlardan farklı olarak süperior, nazal, inferior ve temporal kadrandaki RSLT kalınlığında retinopati olmayan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.142$, $p=0.165$, $p=0.498$ ve $p=0.396$). Ayrıca retinopati olmayan grubun diabet süresi 60.76 ± 50.41 ay idi. Bu farklılığın çalışmadaki retinopatisi olmayan olguların diabet süresinin, diğer çalışmalardaki olguların diabet süresinden daha kısa olması nedeniyle oluştuğu kanaatindeyim.

Bazı klinik çalışmalarla NPDR'nin RSLT'ye olumsuz etkisi net olarak gösterilmiştir (62,87,93). Çalışmada retinopati olan grupta kadranda olarak RSLT kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığında kontrol grubuna göre anlamlı bir incelmeye vardı ($p<0.001$). Ayrıca grup içinde RSLT dağılımında; inferior ve nazal kadranda ile ortalama RSLT kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$). Fakat süperior ve temporal kadranda ile ortalama RSLT kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). En büyük ölçümler inferior kadrandan, en küçük ölçümler ise nazal kadrandan elde edildi. RSLT'nin kadranda göre

dağılımının retinopati olan grupta, kontrol grubu ve retinopati olmayan gruba göre farklılık gösterdiği ve normal popülasyondaki dağılımdan uzaklaştığı söylenebilir.

Bir çok çalışmada diabetes süresinin DR gelişimi ve ağırlığında en önemli risk faktörlerinden birisi olduğu bildirilmiştir (19,20,22,44,46). Çalışmada diabetes süreleri açısından retinopati olan ve retinopati olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.001$). Retinopati olan grupta RSLT kalınlığındaki incelmeyin, bu grupta diabetes süresinin daha uzun olmasından kaynaklandığı kanaatindeyim.

Diabetik retinopati progresyonunda kötü metabolik kontrolün en önemli risk faktörlerinden birisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda AKŞ yüksekliği, kötü metabolik kontrolün günlük göstergesi olarak kabul edilmiştir ve bir çok çalışmada AKŞ yüksekliğinin DR gelişimi ve ağırlığında en etkili risk faktörlerinden birisi olduğu ispatlanmıştır (19,20). UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) grubunun Tip 2 DM'li hastalarda yaptığı bir çalışmada on yıl sonunda DR progresyonunda yoğun glukoz kontrol grubunda (HbA1c ortalama %7.0) konvansiyonel glukoz kontrol grubuna göre (HbA1c ortalama %7.9) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (28). Bir çok çalışmada HbA1c seviyesinin yüksekliği, DR gelişimi için en önemli faktör olarak belirtilmektedir (26). Çalışmada açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri açısından retinopati olan ve retinopati olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.096$ ve $p=0.203$). Olguların çoğunluğunu açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri yüksek olan, başka hastanelerde metabolik kontrolü ayarlanamayıp kliniğimize başvuran olguların oluşturması iki grup arasında açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri açısından fark olmamasına yol açmış olabilir.

Ido ve ark. Tip 2 DM hastalarında NFA-1 ile yaptıkları çalışmada RSLT kalınlığının, diabetes süresi ile ters orantılı olduğunu göstermişlerdir (62). Chihara ve ark'nın çalışmalarında ise retinopatisi olmayan Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında RSLT defektlerinin

kontrol grubundan anlamlı olarak fazla olduğu fakat diabet süresinin RSLT kalınlığı ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (87). Çalışmada retinopati olmayan grupta, dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Retinopati olmayan grubu oluşturan olguların diabet sürelerinin kısa olmasının böyle bir sonuca yol açtığını düşünmekteyim.

Lonneville ve ark. diabetik retinopatisi olmayan Tip 2 DM hastalarında NFA-GDx ile yaptıkları çalışmada kötü metabolik kontrolün RSLT kalınlığını olumsuz yönde etkilediğini ve kısa dönemde kan şekeri regülasyonunun bunu geri çevirmediğini bildirmişlerdir (46). Çalışmada retinopati olmayan grupta, dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile AKŞ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. AKŞ düzeyinin küçük zaman dilimleri içerisinde aşırı fluktuasyon göstermesi ve olguların çoğunluğunu açlık kan şekeri düzeyleri yüksek olan, başka hastanelerde metabolik kontrolü ayarlanamayıp kliniğimize başvuran olguların oluşturmasının retinopati olmayan grupta, AKŞ düzeyi ile RSLT kalınlığı arasında ilişki bulunmasını engellediği kanısındayım.

Chihara ve ark. retinopatisi olmayan Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında RSLT defektlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak fazla olduğunu fakat HbA1c seviyeleri ile RSLT defektleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir (87). Bunun sebebi olarak HbA1c seviyelerindeki fluktuasyonlar gösterilmiştir. Bu çalışmada RSLT defektlerinin saptanmasında objektif ve kantitatif bir yöntem olmayan, standardizasyonun zor olduğu fundus fotoğrafisi kullanılmıştır. Çalışmada ise retinopati olmayan grupta süperior, nazal ve inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters bir ilişki vardı ($p<0.001$). HbA1c düzeyinin, AKŞ düzeyinden farklı olarak son üç aydaki glukoz kontrolünün yeterliliği hakkında bilgi vermesi ve küçük zaman dilimleri içerisinde aşırı

fluktasyon göstermemesinin RSLT kalınlığı ile HbA1c düzeyi arasında ilişkinin bulunmasını sağladığını söyleyebiliriz.

Çalışmada retinopati olan grupta dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Retinopati olan grupta olgu sayısının az olması, olguların çoğunluğunu açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri yüksek olan, başka hastanelerde metabolik kontrolü ayarlanamayıp kliniğimize başvuran olguların oluşturmasının, RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri arasında ilişki bulunmasını engellediğini düşünmekteyim.

Çalışmada retinopati olan ve retinopati olmayan olgular birlikte değerlendirildiğinde, inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ile diabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0.019$). Fakat retinopati olmayan olgular ve retinopati olan olgular kendi içlerinde değerlendirildiğinde, dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile diabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Retinopati olan ve retinopati olmayan olgular birlikte değerlendirildiğinde diabet süresinin, sadece retinopati olmayan gruptaki diabet süresinden uzun olması ve olgu sayısının, sadece retinopati olan gruptaki olgu sayısından fazla olmasının bu farka neden olduğu söylenebilir.

Çalışmada retinopati olan ve retinopati olmayan olgular beraber ele alındığında, inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile AKŞ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (sırasıyla $p=0.023$ ve $p=0.024$). Fakat retinopati olmayan olgular ve retinopati olan olgular ayrı ayrı ele alındığında, dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile AKŞ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Retinopati olan ve retinopati olmayan olgular beraber ele alındığında olgu sayısı artmaktadır. İki değişken arasındaki korelasyon düzeyinin, olgu sayısına bağlı olması ve korelasyon belirleyicilerinden birisinin olgu sayısı olması nedeniyle bu farkın oluştuğunu düşünmekteyim.

Çalışmada retinopati olan ve retinopati olmayan olgular birlikte değerlendirildiğinde süperior, nazal ve inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters bir ilişki vardı (sırasıyla $p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). HbA1c düzeyinin son üç aydaki glukoz kontrolünün yeterliliği hakkında bilgi vermesi ve küçük zaman dilimleri içerisinde aşırı fluktuasyon göstermemesinin RSLT kalınlığı ile HbA1c düzeyi arasında ilişkinin bulunmasını sağladığı kanısındayım.

Bu çalışmada DM'nin RSLT kalınlığına etkisi, metabolik kontrol ve diabet süresi ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişki incelendi. Retinopati olan grupta hem OCT parametrelerinde hem de süperior, nazal ve inferior kadrarlarda ölçülen sinir lifi kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlığında inceleme tespit edildi. Bu sonuç diabetik retinopatinin RSLT'ye olumsuz etkisini ortaya koymaktadır. Retinopati olan grupta saptanan RSLT incelmesinin, bu grupta diabet süresinin daha uzun olmasından kaynaklandığını düşünmekteyim. Diabet süresindeki artışın, artan mikroanjiopatiye paralel olarak retinadaki iskemik alanların çoğalmasıyla sonuçlandığı ve bu şekilde RSLT'de incelemeye neden olduğunu ifade edebilirim. Retinopati olmayan grupta ise hem OCT parametrelerinde hem de kadrana olarak RSLT kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığında inceleme tespit edilmedi. Retinopati olmayan grupta RSLT'de inceleme olmaması, bu grupta diabet süresinin daha kısa olmasına bağlanabilir.

Retinopati olan ve retinopati olmayan olgular beraber ele alındığında ve retinopati olmayan grupta süperior, nazal ve inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı ve ters bir ilişki ortaya çıktı. HbA1c düzeyi, son üç aydaki glukoz regülasyonunun yeterliliği hakkında bilgi verdiğinden metabolik kontrol açısından daha değerli bir göstergedir. Bu sonuç diabetik hastalarda

metabolik kontrolün RSLT'ye etkisini göstermektedir ve bu bağlamda RSLT açısından metabolik kontrolün önemi göz ardı edilmemelidir.

Retinopati olan ve retinopati olmayan olgular birlikte değerlendirildiğinde, inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile AKŞ düzeyi arasında anlamlı ve ters bir ilişki ortaya çıktı. AKŞ yüksekliği, kötü metabolik kontrolün günlük göstergesi olarak kabul edildiğinden (19,20) bu sonuç RSLT kalınlığı açısından metabolik kontrolün önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak DR'de mikrosirkülasyon bozuklukları ile beraber retinal nöronlarda harabiyet meydana gelmektedir. RSLT kalınlığı DR gelişimi ve kötü metabolik kontrole paralel olarak incelenmektedir. DR patogenezinin ve tedavisinin anlaşılması için, vasküler patolojilerle birlikte, retinal nöronlar ve glial hücrelerdeki değişikliklerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. DM'nin güncel tedavi yaklaşımında iyi metabolik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinin yanında nöron koruyucu prosedürlerin önemi ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışma ayrıca hem glokomu hem de diabeti bulunan olgularda, RSLT defektlerinin progresyonunu değerlendirirken metabolik kontrol, diabet süresi ve DR mevcudiyetinin dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Glokomu ve diabeti bulunan olgularda RSLT'de inceleme görüldüğünde bu incelmenin glokomla bağlantılı olabileceği gibi DR'nin gelişimi ve kötü metabolik kontrol ile de ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

6. ÖZET

Diabetik retinopati DM'nin en sık görülen komplikasyonudur ve günümüzde 20-65 yaş arası körlüğün en önemli nedenidir. Diabetin vasküler yapıya etkileri iyi bilinmesine rağmen DR'nin retinal nöronlarda yaptığı patolojik değişiklikler pek iyi bilinmemektedir. OCT ile RSLT kalınlığının kantitatif olarak ölçülmesi, erken RSLT defektlerinin tespiti ve takibi mümkün olmaktadır. Bu çalışmada Tip 1 DM olgularında diabetin RSLT kalınlığına etkisi, metabolik kontrol ve diabet süresi ile RSLT kalınlığı arasındaki ilişki incelendi.

Toplam 167 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular üç grupta incelendi. Kontrol grubu; yaşları 8 ile 31 arasında değişen (18.71 ± 5.72 yıl) sağlıklı 49 olgudan oluşturuldu. DR olmayan grup; yaşları 6 ile 38 arasında değişen (17.02 ± 8.00 yıl) Tip 1 DM'si bulunan, DR'si olmayan 98 olgudan oluşturuldu. DR olan grup; yaşları 16 ile 40 arasında değişen (27.35 ± 7.50 yıl) Tip 1 DM'si ve NPDR'si bulunan 20 olgudan oluşturuldu. Olguların sağ gözlerinden Stratus OCT kullanılarak alınan RSLT kalınlık ölçümleri değerlendirildi.

Retinopati olan grupta hem OCT parametrelerinde hem de süperior, nazal ve inferior kadrarlarda ölçülen sinir lifi kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlığında incelmeye vardı. Retinopati olmayan grupta ise hem OCT parametrelerinde hem de kadrar olarak RSLT kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığında incelmeye yoktu. Retinopati olan ve retinopati olmayan olgular beraber ele alındığında ve retinopati olmayan grupta süperior, nazal ve inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı ve ters bir ilişki vardı. Retinopati olan ve retinopati olmayan olgular birlikte değerlendirildiğinde, inferior kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile AKŞ düzeyi arasında anlamlı ve ters bir ilişki vardı.

Retinopati olan grupta saptanan RSLT incelmesinin, bu grupta diabet süresinin daha uzun olmasından kaynaklandığı kanısındayım. RSLT kalınlığı DR gelişimi ve kötü metabolik kontrole paralel olarak incelmektedir. DM'nin güncel tedavi yaklaşımında iyi

metabolik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinin yanında nöron koruyucu prosedürlerin önemi ortaya çıkmaktadır. Glokomu ve diabeti bulunan olgularda RSLT'de incelme görüldüğünde bu incelmenin glokomla bağlantılı olabileceği gibi DR'nin gelişimi ve kötü metabolik kontrol ile de ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

7. SUMMARY

Diabetic retinopathy, nowadays is the most commonly seen complication of DM and the most significant cause of blindness between the ages of 20 and 65. Although the effects of diabetes on vascular system are well-known, pathologic changes of DR on retinal neurons have not been well established. OCT enables, RNFL thickness measurement quantitatively, early determination and follow-up of RNFL defects. In this study, effect of Type 1 diabetes on RNFL thickness, correlation between metabolic control and duration of diabetes and RNFL thickness were investigated.

Totally 167 cases were included into this study. Cases were investigated in three groups. The control group was composed of 49 healthy persons, between the ages of 8 and 31 (18.71 ± 5.72 years). The non-retinopathy group was composed of 98 cases, in the age group of 6-38 (17.02 ± 8.00 years), with Type 1 DM without DR. The retinopathy group between the ages of 16 and 40 (27.35 ± 7.50 years) was composed of 20 cases, with Type 1 DM and NPDR. RNFL thickness measurements taken from the right eyes of the cases using Stratus OCT were evaluated.

In the retinopathy group, there was thinning in the OCT parameters, neural fiber thickness measured in superior, nasal and inferior quadrants and average RNFL thickness. In the non-retinopathy group, no thinning was seen in the OCT parameters, RNFL thickness in none of the quadrants and average RNFL thickness. Retinopathy and non-retinopathy cases taken in consideration together and in the non-retinopathy group, there was a significant and adverse relationship between neural fiber thickness of superior, nasal and inferior quadrants and average RNFL thickness measurement and HbA1c level. When retinopathy and non-retinopathy groups were evaluated together, there was a significant and adverse correlation between neural fiber thickness of inferior quadrant and average RNFL thickness and fasting blood sugar (FBS) level.

It is suggested in our study that RNFL thinning determined in the retinopathy group is based on the fact that the duration of diabetes was longer in this group. RNFL thickness becomes thinner along with DR development and poor metabolic control. As a current therapeutic approach to DM, neuron protection procedures are becoming important as well as good metabolic control and prevention of microvascular complications. When a thinning is encountered in RNFL in the cases with glaucoma and DM, it should be taken into account that this thinning could be related to glaucoma, development of DR or poor metabolic control.

8. KAYNAKLAR

1. Grey RHB, Bums C, Hughes A. Blind and partial sight registration in Avon. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 88-94.
2. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 51-54.
3. Prager TC, Garcia CA, Mincher CA. The pattern electroretinogram in diabetes. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 279-284.
4. Karasik A, Modan M, Halkin H, Treister G, Fuchs Z, Lusky G. Senile cataract and glucose intolerance: the Israel study of glucose intolerance obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1984; 7: 52-56.
5. Gragoudas ES, D'amico DJ. Retina and vitreous. In: Albert DM, Jakobiec FA, Eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; Vol 2, Ch 60, p. 685-686.
6. Charles M, Clark JC. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22: 5-19.
7. Falck A, Laatikainen L. Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmology Scand* 1998; 76: 240-278.
8. Drash AL. Diabetes mellitus in the child. Classification, diagnosis, epidemiology and etiology. 3 th. New York, 1996; 55: p. 555-565
9. Kurtz Z, Peckham CS, Ades AE. Changing prevalence of juvenil onset diabetes mellitus. *Lancet* 1988; 2: 88-97.
10. Green A, Gale EAM, Pattercon CC. Incidence of childhood onset insulin dependent diabetes mellitus. The Eurodiab Ace Study. *Lancet* 1992; 339: 905-916.
11. Yoon JW. Role viruses in the pathogenesis of IDDM. *Ann Med* 1991; 23: 431-435.

12. Davies JL, Kavaguchi Y, Bennett SI. A genome wide search for human type-1 diabetes susceptibility gene. *Nature* 1994; 371: 130-137.
13. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285.
14. Gilgor RS, Lazarus GS. Skin manifestations of diabetes mellitus. *Medical Examination Publishing* 1983; 879: 893-901.
15. Park SS, Sigelman J, Gragoudas ES. The anatomy and cell biology of the retina. In: Tasman W, Jaeger EA, Eds. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: WW Lippincott, 1994; Vol 2, Ch 4, p. 1-63
16. Engerman RL, Kern TS. Retinopathy in animal models of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11: 109-120
17. Hect KA, Straus H, Denny M, Taylor F, Garrett M. Retina and vitreus. *American Academy of Ophthalmology* 1999-2000; Vol 12, p. 20-41.
18. Klein D, Klein BEK, Moss SA, Cruickshanks RJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy, XIV. Ten-yr Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 5: 1217-1228.
19. Klein R, Marino EK, Kuller LH, Polak JF, Traey PR, Gottdiener JS, Burke GL, Hubbard LD, Boineau R. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 84-90.
20. Yoshida Y, Hagura R, Hana Y, Sugasawa G, Akanuma Y. Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51: 195-203.
21. Pettitt DS, Knowler WC, Lisse JR, Bennett PH. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet* 1980; 15: 1050-1052.

22. Dowse GK, Humphrey ARG, Colins VR, Plehwe W, Gareebo H, Fareed D, Hemraj F, Taylor HR, Tuomilehto J, Alberti KG, Zimmet PZ. Prevalance and risk factors for diabetic retinopathy in the multiethnic population of Mauritius. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 448-457.
23. Collins VR, Dowse GK, Plehwe WE, Imo TT, Toelupe PM, Taylor HR, Zimmet PZ. High prevalence of diabetic retinopathy and nephropathy in Polynesians of Western Samoa. *Diabetic Care* 1995; 18: 1140-1149.
24. Bayraktar MZ. Diabetik retinopatinin epidemiyolojisi. In: Özkan Ş, Akar S, ed'ler. *Diabetik Retinopati*. İstanbul: Dilek Ofset, 1. baskı, 2000; Bölüm 1, s.1-9
25. Gabboy KH, Sosenko JM, Banvchi GA, Mininsohn MJ, Fluckiger R. Glycosylated hemoglobins: Increased glycosylation of hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1999; 28: 337-340.
26. Service JF, O'Brien PC. The relationship of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetologia* 2001; 44: 1215-1220.
27. Idem M. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 874-886.
28. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
29. Schmetterer L, Wolet M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1999; 42: 387-405.
30. Varman SD. Aldose reductase and the etiology of diabetic cataracts. *Eye* 1980; 3: 91-95.
31. Fong DS, Ferris FL, Davis MD. ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 137-161.

32. Frank RN. The aldose reductase controversy. *Diabetes* 1994; 4: 169-172.
33. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2002; 45: 1617-1634.
34. Roufal E, Soulis T, Boel E, Cooper ME, Ress S. Depletion of nitric oxide synthase containing neurons in the diabetic retina: reversal by aminoguanidine. *Diabetologia* 1998; 41: 1419-1425.
35. Gerhardinger C, Mizutani M, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998; 47: 445-449.
36. Schmetterer L, Müller M, Fasching P, Diepolder C, Gallenkamp M, Zanaschka G. Renal and ocular hemodynamic effects of insulin. *Diabetes* 1997; 46: 1868-1874.
37. Schmetterer L, Find O, Fasching P, Ferber W, Strenn K, Breiteneder H, Adam H, Eichler HG, Wolzt M. Nitric oxide and ocular blood flow in patients with IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 653-658.
38. Ak G, Büyükberber S, Sevinç A, Türk HM, Ateş M, Sarı R, Savlı H, Çiğli A. The relation between plazma endothelin-1 levels and metabolic control risk factors, treatment modalities and diabetic microangiopathy in with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 150-157.
39. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996; 103: 1820-1828.
40. Simo R, Lecube A, Segura RM, Gorgia AJ, Hermende C. Free insulin growth factor-I and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 376-382.
41. Spranger J, Mohling M, Osterhoff M, Buhnen J, Blum WF, Pfeiffer AF. Retinal photocoagulation does not influence intraocular levels of IGF-I, IGF-II and IGF-BP 3 in proliferative diabetic retinopathy evidence for combined treatment of PDR with somatostatin analogues and retinal photocoagulation. *Horm Metab Res* 2001; 33: 312-316.

42. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report No 12: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 823-833.
43. Brenick G. Background diabetic retinopathy. In: Ryan S, ed. *Retina*. London: Mosby, 1990; Vol 2, p. 327-366.
44. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report No 10: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-on extension of the modified Airlie House classification. *Ophthalmology* 1991; 98: 786-806.
45. Atmaca L, Gündüz K. Diabetik retinopatinin kliniği. *MN Oftalmoloji* 1993; 2: 16-28.
46. Lonneville YH, Özdek Ş, Önel M, Yetkin İ, Gürelık G, Hasanreisöğlu B. The effect of blood glucose regulation on retinal nerve fiber layer thickness in diabetic patients. *Ophthalmologica* 2003; 217: 347-350.
47. Schubert HD. Structure and fonction of the neural retina. In: Yanoff M, Duker JS, ed. *Ophthalmology* 1999 ch 8-1, p. 1-2.
48. Kanski JJ. The Glaucomas. In: *Clinical Ophthalmology*. Butterworth Heinemann. Internationale Edition. Oxford 1994, p. 233-284.
49. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 627-636.
50. Özdek Ş, Önel M, Gürelık G, Hasanreisöğlu B. Retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki yaşa bağlı değişikliklerin sinir lifi analizatörü ile değerlendirilmesi. *MN Oftalmoloji* 1999; 6: 54-57.
51. Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahlman E, Gilbert D, Scott R. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology* 1993; 100:1800-1807
52. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkell S. Evaluation of nevre fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1766-1771.

53. Caprioli J. The contour of the juxtapapillary nerve fiber layer in glaucoma. *Ophthalmol* 1990; 97: 358-366.
54. Kruse FE, Burk ROW, Volcker HE, Zinser G, Harbarth U. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology* 1989; 96: 1320-1324.
55. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 557-560.
56. Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal ellipsometer. *Appl Optics* 1992; 31: 3730-3735.
57. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical Tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal Latinos. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2003; 44: 3369-3373.
58. Hoh ST, Greenfield DS, Liebmann JM, Hillenkamp J, Ishikawa H. Effect of pupillary dilatation on retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry in eyes with and without cataract. *J Glaucoma* 1999; 8: 159-163.
59. Collur S, Carroll AM, Cameron BD. Human lens effect on in-vivo scanning laser polarimetric measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 126-130.
60. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fiber layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 684-690.
61. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CA. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 732-737

62. Ido T, Inauzmi K, Chi Q, Tomita G, Kitazawa Y. Diabetic change in retinal nerve fiber layer thickness evaluated by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci Annual (ARVO Suppl)* 1995; 36: 482.
63. Zangwill L, Berry CA, Garden VS, Weinreb RN. Reproducibility of retardation measurements with the nerve fiber layer analyser II. *J Glaucoma* 1997; 6: 384-389.
64. Greenfield DS, Knighton RW, Huang XR. Distribution of corneal polarization axes among normal eyes: implication for scanning laser perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO Suppl)* 1999; 40: 2092.
65. Ramakrishnan R, Saurabh M, Sonal A, Kader MA. Retinal nerve fibre layer thickness measurements in normal Indian population by optical coherence tomography. *Indian Journal of Ophthalmology* 2006; 1: 11-15.
66. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
67. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut KT, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 586-596.
68. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG. *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*. Boston, Slack 1996; 36: 289-356.
69. Sugimoto M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005; 219: 379-385.
70. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 725-728

71. Optical Coherence Tomography Scanner Owner's Manual. REV. B: Humphrey Systems. A Division of Carl Zeiss, Inc. 1998.
72. Bayraktar Ş, Bayraktar Z, Yılmaz ÖF. Influence of scan radius correction for ocular magnification and relationship between scan radius with retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2001; 10: 163-169.
73. American Academy of Ophthalmology. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis. *Ophthalmology*. 1999; 106: 1414-1424.
74. Swanson EA, Izatt FA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Optics Letters*. 1993; 18: 1864-1866.
75. Pederson JE, Anderson DR. The mode of progressive disk cupping in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98: 490-495.
76. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1584-1589.
77. Schuman JS, Pedut KT, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; 103: 1889-1898.
78. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2440-2443.
79. Jeong JW, Park KH, Kim TW, Khwarg SI, Kim DM. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 2005; 112: 2157-2163.

80. Budenz DL, Michael A, Chang RT, Mc Soley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005; 112: 3-9
81. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, Mattox C, Pedut-Kloizman R, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson E. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999; 106: 570-579.
82. Verrotti A, Lobefalo L, Trotta D, Della Loggia G, Chiarelli F, Luigi C, Morgese G, Gallenga P. Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 240-244.
83. Amano S, Kaji Y, Oshika T, Machinami R, Nagai R. Advanced glycation end products in human optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 52-55.
84. Zhang L, Inoue M, Dong K, Yamamoto M. Retrograde axonal transport impairment of large and medium sized retinal ganglion cells in diabetic rat. *Curr Eye Res* 2000; 20: 131-136.
85. Konigsreuther KA, Jonas JB. Optic disc morphology in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 200-204.
86. Chihara E, Zhang S. Analysis of diabetic optic neuropathy with a topographic laser scanning system. *Nippon Ganka Gakkas Zasshi* 1998; 102: 431-435.
87. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1993; 100: 1147-1151.
88. Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol Med* 1995; 1: 527-534.
89. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes; early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783-791.

90. Yanoff M, Duker JS. The Glaucoma: Retinal nerve fiber layer analysis. Section 12. Choplin NT. Second Edition. Mosby 2004, p. 1465. Fig. 217-1.
91. Klein BEK, Moss SE, Magli YL, Klein R, Hoyer C, Johnson J. Optic disc cupping: four year follow-up from the WESDR. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30: 310-315.
92. Varkonyi TT, Peto T, Degi R, Keresztes K, Lengyel C, Janaky M, Kempler P, Lonovics J. Impairment of visual evoked potentials: an early central manifestation of diabetic neuropathy. Diabetes Care 2002; 25: 1661-1662.
93. Takahashi H, Goto T, Shoji T, Tanito M, Park M, Chihara E. Diabetes-associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. Am J Ophthalmol 2006; 142: 88-94.