

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU  
HASTALARDA KONFOKAL TARAYICI  
LAZER OFTALMOSKOPİ İLE  
RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. İBRAHİM TOPRAK**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. CEM YILDIRIM**

**DENİZLİ-2009**

Prof.Dr. Cem YILDIRIM danışmanlığında Dr. İbrahim TOPRAK tarafından yapılan “Tip 2 Diabetes Mellitus’lu Hastalarda Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi ile Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Doç.Dr.Avni Murat AVUNDUK

ÜYE Prof.Dr. Cem YILDIRIM

ÜYE Prof.Dr. Volkan YAYLALI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

21.01.2010

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
RETİNA ANATOMİSİ	2
OPTİK SİNİR ANATOMİSİ	4
OPTİK DİSK DEĞERLENDİRMESİ	5
DİYABETİK RETİNOPATİ	6
KONFOKAL TARAYICI LAZER SİSTEMLERİ	13
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	24
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	50
ÖZET	52
YABANCI DİL ÖZETİ	54
KAYNAKLAR	56

## TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
<b>Tablo-1.</b> Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri.	24
<b>Tablo-2.</b> Hasta ve kontrol gruplarının görme keskinliği ve ortalama merkezi korneal kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması.	25
<b>Tablo-3.</b> Grup-2 (DR +) olgularının (n= 38) diyabetik retinopati evrelerine göre dağılımı.	25
<b>Tablo-4.</b> Grup-1 (DR -) ve Grup-2 (DR +) olgularının demografik özellikleri, görme keskinliği ve merkezi korneal kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması.	26
<b>Tablo-5.</b> Grup-1 (DR -) ve Grup-2 (DR +) olgularının HbA1c düzeyine göre karşılaştırılması.	26
<b>Tablo-6.</b> Hasta ve kontrol gruplarının <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.	27
<b>Tablo-7.</b> Hasta grubunda, diyabet süresine göre HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.	28
<b>Tablo-8.</b> Hasta grubunda, diyabet süresinin <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametreleri ile karşılaştırılması.	28
<b>Tablo-9.</b> Hasta grubunda HbA1c düzeyleri ile <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.	28

<b>Tablo-10.</b> Grup-1 (DR - ) ve Grup-2 (DR + ) olgularının <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.	<b>29</b>
<b>Tablo-11.</b> Grup -1 (DR - ) ve kontrol grubunun <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.	<b>30</b>
<b>Tablo-12.</b> Grup-2 (DR + ) ve kontrol grubunun <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.	<b>30</b>
<b>Tablo-13.</b> Diyabetik retinopatili olgularda(Grup-2) cinsiyet ile <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.	<b>31</b>
<b>Tablo-14.</b> Non-proliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati olgularının <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.	<b>31</b>
<b>Tablo-15.</b> Grup-2 (DR + ) olgularının merkezi korneal kalınlık ölçümleri ile <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametrelerinin korelasyonu.	<b>32</b>
<b>Tablo-16.</b> Panretinal lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan diyabetik retinopatili olguların (Grup-2) <i>Heidelberg</i> retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.	<b>32</b>

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
<b>Şekil-1.</b> <i>Heidelberg</i> Retina Tomografisi uygulaması için uygun hasta pozisyonunun gösterilmesi.	21
<b>Şekil-2.</b> Bir olguya ait optik disk topografik haritalarının ve standart HRT II parametrelerinin yer aldığı bilgisayar çıktısı.	22
<b>Şekil-3.</b> Olguların global <i>Moorfields</i> regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.	33
<b>Şekil-4.</b> Olguların temporal segment <i>Moorfields</i> regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.	33
<b>Şekil-5.</b> Olguların temporal/superior segment <i>Moorfields</i> regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.	34
<b>Şekil-6.</b> Olguların temporal/inferior segment <i>Moorfields</i> regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.	34
<b>Şekil-7.</b> Olguların nasal segment <i>Moorfields</i> regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.	35
<b>Şekil-8.</b> Olguların nasal/superior segment <i>Moorfields</i> regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.	35
<b>Şekil-9</b> Olguların nasal/inferior segment <i>Moorfields</i> regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.	36

## KISALTMALAR

- DM:** Diabetes Mellitus
- DR:** Diyabetik retinopati
- NADPH:** Nikotinamid adenin difosfat hidrojen
- ETDRS:** *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
- İRMA:** İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
- PDR:** Proliferatif diyabetik retinopati
- NVD:** *Neovascularization of the disc*
- NVE:** *Neovascularization elsewhere*
- HRT:** *Heidelberg Retinal Tomografi.*
- DA:** *Disc area*
- CA:** *Cup area*
- RA:** *Rim area*
- CV:** *Cup volume*
- RV:** *Rim volume*
- C/D area:** *Cup/disc area ratio*
- LinC/D:** *Llineer cup/disc ratio*
- MCD:** *Mean cup depth*
- mxCD:** *Maximum cup depth*
- CSM:** *Cup shape measure*
- HVC:** *Height variation contour*
- MRNFLT:** *Mean retinal nerve fiber layer thickness*
- RNFLcsA:** *Retinal nerve fiber layer cross-sectional area*
- MKK:** Merkezi korneal kalınlık
- SD:** Standart deviasyon
- NPDR:** Non-proliferatif diyabetik retinopati
- PRP:** Panretinal lazer fotokoagulasyon

## GİRİŞ

Diabetes mellitus dokuların insüline direnci veya insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Diyabet başta göz, böbrek, periferik sinirler ve kardiyovasküler sistem olmak üzere tüm mikro ve makrovasküler sistemleri etkiler (1). Diyabet hastalarının yaşam sürelerinde belirgin artış olurken, diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetik retinopati görülme sıklığı da artmıştır. Günümüzde batılı toplumlarda 40–65 yaş grubunda diyabetik retinopati körlüğün en önemli nedenlerinden birisidir. Diyabetik retinopati risk faktörleri arasında, Diabetes mellitus süresi, kan şekeri kontrolü, cinsiyet, kan basıncı düzeyi, kan lipid düzeyleri, sigara kullanımı, proteinüri varlığı ve gebelik yer almaktadır (2). Diyabetik retinopatinin erken evrelerinde, retinal kapillerlerde perisit kaybı ve buna bağlı mikroanevrizmalar görülmektedir. İlerleyen evrelerde ortaya çıkan retinal mikrovasküler tıkanıklıklar, retinal iskemi ve retina sinir lifi tabakasında hasar ile sonuçlanmaktadır (3,4). Diyabetin optik sinirde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (5).

Bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop olan, *Heidelberg* Retina Tomografisi II optik disk ve retina düzlemine 780 nanometre dalga boyunda diod laser yansıtılarak her biri 384 x 384 pikselden oluşan ardışık 64 ayrı görüntü kesit düzlemlerini analiz etmek suretiyle, optik diskin üç boyutlu topografik analizini gerçekleştirmektedir (6). *Heidelberg* Retina Tomografisi II'nin glokom hastalığının tanı ve takibinde önemli bir yeri vardır. Bu cihaz ile optik disk ve retina sinir lifi tabakası hakkında, detaylı yapısal bilgiler edinilebilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, diyabetin retina sinir lifi tabakası hasarına neden olduğu ve bu hasarın diyabetik retinopatinin erken bir bulgusu olabileceği gösterilmiştir (7). Bu çalışmada, Tip 2 Diabetes mellitus'un retina sinir lifi tabakası ve optik sinir üzerine etkilerinin, *Heidelberg* Retina Tomografisi II ile araştırılması hedeflenmiştir.



## GENEL BİLGİLER

### RETİNA ANATOMİSİ

Retina, sklera ve koroidden sonra göz küresinin en içteki üçüncü gömleğidir. Ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,5 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur (8). İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi ise retina pigment epitelinden retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Retina, pigmentli pigment epiteliyle saydam bir zar olan sensoriyel retinadan oluşmuştur. Arkada sinir lifi tabakası hariç bütün retina tabakaları optik sinir başında sonlanır. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder. Retina komşu pigment epiteli ve altındaki skleranın şeklini alsa bile pigment epiteline sadece iki bölgede, optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır. Pigment epiteliyle sensoriyel retina arasında anatomik bağ yoktur. Birbirlerine sadece yaslanmışlardır. Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoriyel retina, retina pigment epitelinden (RPE) ayrılır. Retina oftalmoskopik ve mikroskopik olarak incelenebilir. Oftalmoskopik olarak retina, arka kutup (maküla), ekvator ve ora serrata olarak üç bölgeye ayrılır (9).

Mikroskopik olarak retinanın on katı vardır;

#### 1. Retina Pigment Epiteli (RPE)

Retina pigment epiteli, tek sıralı, dört-altı milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler koroidin *Bruch* zarına yapışık, küboid yapıda melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler arasında zonula oklüdens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte pigment epitelinin dış kan-retina bariyerini oluşturmasına yol açar. Pigment epiteli, fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur (10).

#### 2. Fotoreseptör tabakası

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada

koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Koniler ışıkta renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar (11).

### **3. Dış limitans zarı**

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle *Müller* destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir (11).

### **4. Dış nükleer tabaka**

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir (11).

### **5. Dış pleksiform tabaka**

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Normal retinada kalınlığı 2 mikron olmasına karşılık, fovea çukurluğunun kenarında *clivusta* 50 mikronu bulur. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek *Henle* katını oluştururlar (11).

### **6. İç nükleer tabaka**

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri *Müller* hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir (11).

### **7. İç pleksiform tabaka**

Foveolada bulunmayan iç pleksiform kat ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir (11).

### **8. Gangliyon hücreleri katı**

Üçüncü nöron olan gangliyon hücreleri katıdır. İç pleksiform kat gibi, foveolada bulunmaz. Gangliyonlar, bipolarlar gibi iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yapar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar (11).

## **9. Sinir lifleri tabakası**

Korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Maküladan çıkan lifler optik sinire direkt olarak uzanarak papillomaküler demeti oluşturur. Maküla temporalinden çıkan lifler papillomaküler demet etrafından yay şeklinde bir yol izleyerek optik diske ulaşırlar. Nazal retinadan çıkan lifler de optik sinire nispeten düz uzanırlar. Glokomatöz hasara en duyarlı lifler optik diskin üst ve alt temporaline uzanan arkuat lifler iken, en dayanıklı bölge papillomaküler demet bölgesidir (12). Bu tabakada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikroglia ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir (12).

## **10. İç limitans zarı**

Retinanın en iç katı olan iç limitans zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürüklüdür (11).

## **OPTİK SİNİR ANATOMİSİ**

Optik sinir, retinadaki ganglion hücrelerinin uzantılarıdır. Gangliyon hücrelerinin aksonları lateral genikulat cisime kadar uzanır. Ortalama 1,2 milyon sinir lifinden oluşan optik sinir anatomik olarak 4 bölümde incelenir (11);

- İntraoküler kısım (1 mm): Optik sinir başı olarak adlandırılır.
- İntraorbital kısım (25 mm): Kas konusu içinde yer alır.
- İntrakanaliküler kısım (9 mm): Optik foramen içindedir.
- İntrakranial kısım (16 mm): Optik kiazmaya kadar olan kısımdır.

## **Optik Disk**

Optik disk foveanın 3 mm nazalinde ve 1 mm üst kısmında yerleşmiştir. Optik disk genellikle kendini çevreleyen retinadan kabarık değildir ve merkezinde bir çukurluk bulunur. Optik sinir başı klasik olarak dört farklı anatomik bölgede incelenmektedir (11).

- Yüzeysel sinir lifleri tabakası (lamina retinalis)
- Prelaminer kısım (lamina koroidalis)
- Lamina skleralis (lamina kribroza)
- Retrolaminar bölge

Optik diskte retina gangliyon hücrelerinin aksonları, 1-4 mm<sup>2</sup>'lik bir skleral açıklıktan gözü terk ederler. Bu açıklık skleral kanal adını alır ve optik diskin kenarını meydana getirir. Gangliyon hücrelerinin aksonları skleral açıklık bölgesinde 90 derecelik bir eğim yaparak gözü terk ederler (11).

Optik diskte maküladan gelen lifler temporalde ve orta bölümde, temporal retinanın periferinden gelenler alt ve üst temporalde, nazal retinadan gelen lifler ise nazalde bulunurlar. Retinanın üst yarısından gelen lifler optik diskte üstte, alt yarısından gelen lifler altta bulunurlar. Periferik retinada bulunan gangliyon hücrelerinin aksonları sinir lifi tabakasının derin katlarında bulunurken, optik diske yakın gangliyon hücrelerinin aksonları ise tabakanın yüzeysel katlarındadır. Sinir lifi tabakası peripapiller bölgede kalın iken, perifere gidildikçe incilir (13).

## **OPTİK DİSK DEĞERLENDİRMESİ**

Optik disk intrapapiller (optik çukurluk ve nöroretinal rim) ve parapapiller (koryoretinal atrofi) olarak iki kısımda incelenir. İkisi arasındaki sınırı optik diskin ön duvarını yapan *Elchning*'in peripapiller skleral halkası belirler (13).

### **1. Optik Disk Büyüklüğü**

Büyük optik diske sahip gözlerde nöroretinal rim bölgesi daha geniş ve daha fazla optik sinir liflerine sahiptir (13). Bazı optik sinir anomalileri ve hastalıkları optik diskin büyüklüğü ile ilişkilidir. Psödopapilödem, optik disk drusen ve nonarteritik ön iskemik optik nöropati küçük optik disklerde anlamlı olarak daha sık görülmektedir (14). Geniş optik sinir başı olanlarda ise optik disk pitleri ve *morning glory* sendromuna daha sık rastlanmaktadır. Arteritik ön iskemik optik nöropati, retina damarlarında tıkanıklık ve primer açık açılı glokom daha çok normal disk

çapına sahip gözlerde daha sık görülür. Non-arteritik ön iskemik optik nöropatide ise disk çapı normalden küçüktür (15).

## **2. Optik Disk Şekli**

Optik disk vertikal çapı horizontale göre %10 daha uzundur. Maksimum disk çapı dikey çapın neredeyse aynıdır ve yatay çap hemen hemen minimum çapa eşittir (13).

## **3. Nöroretinal Rim Büyüklüğü**

Nöroretinal rim, retinal sinir liflerinin uzantısı olup optik disk büyüklüğüne bağlı değişebilir. Disk büyükse rim de büyüktür (13). Nöroretinal rimdeki sinir lifleri retinotopik olarak düzenlenmişlerdir. Optik diske yakın bulunan gangliyon hücrelerinden gelen aksonlar optik disk içerisinde daha merkezde yer alırken, retinanın periferindeki hücrelerden gelen aksonlar optik sinir başının kenar kısımlarında yer almaktadır (16).

## **4. Nöroretinal Rim Şekli**

Nöroretinal rimin en geniş olduğu kısım genellikle alt disk alanıdır, bunu üst, nazal ve en son olarak da temporal disk alanı takip etmektedir (13).

## **DİYABETİK RETİNOPATİ**

Diabetes mellitus (DM), tüm mikro ve makrovasküler sistemleri etkilemektedir. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte mikrovasküler komplikasyonlar diyabetteki mortalite ve morbiditenin esas nedenini oluşturmaktadır. Uzun süredir devam eden hipergliseminin, vasküler endotelyal hasarla sonuçlanan bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (17). Diyabetik retinopati (DR) körlüğün en önemli nedenlerinden birisidir (18). Diyabete bağlı retinopatinin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. Hastalık ortaya çıktıktan 20 yıl sonra Tip 1 DM'li hastaların hemen hemen tamamında, tip 2 DM'li hastaların ise %60'ından fazlasında DR bulgularına rastlanmaktadır. Günümüzde DR'nin tam anlamıyla tedavisi olmamakla birlikte, mevcut tedavi yöntemleriyle hastalarda ortaya çıkabilecek görme kayıplarının mümkün olduğunca engellenmesi

ve/veya en aza indirgenmesi amaçlanmaktadır. Diabetes Mellitus insidansı %1.5–2.5 oranında bildirilmektedir. Diyabetik popülasyonun yaklaşık %25’inde herhangi bir seviyede DR vardır ve bunun %5’i proliferatif diyabetik retinopatidir (17).

Amerika Birleşik Devletleri’nde *Framingham* grubu tarafından yapılan çalışmada herhangi bir düzeyde retinopati; 5 yıldan kısa süreli diyabetiklerde %5, 5-9 yıl arasındakilerde %30, 10-14 yıl arasındakilerde %45 ve 15 yıldan uzun süreli hastalarda %62 olarak bildirilmiştir (19). *Wisconsin* grubunun yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise hastalar 30 yaş altı ve üstü diyabetikler olarak iki grupta incelenmiştir. Otuz yaş altındaki diyabetiklerde, hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda retinopati %17, 15 yıl üstünde ise %98 bulunmuştur. Otuz yaş üstünde DM tanısı konulan grupta insülin kullanmayanlarda, 5 yıldan az diyabetik olanlarda retinopati %17-29, 15 yıl üstünde ise %50-63 olarak saptanmıştır. İnsüline bağımlı grupta 5 yıl altında retinopati oranı %40 iken, 15 yıl üstünde %85’tir (19,20). Puberteden önce başlayan DM’de retinopati puberte çağında hızlanır. En hızlı retinopati gelişimi bu grupta görülür. Başlangıç yaşı ilerledikçe Tip 1 diyabetlilerde DR gelişim hızı da düşmektedir. Tip 2 diyabette tanı sırasında DR bulunma olasılığı, Tip 1 diyabete göre daha yüksektir; ancak zaman içinde retinopati gelişme oranı daha düşüktür. Yetmiş yaş üstü diyabetiklerde ise retinopati görülme olasılığı oldukça azdır (18).

## **Diyabetik Retinopati Seyrini Etkileyen Faktörler**

**1. Hastalığın süresi:** Hastalığın süresi uzadıkça DR bulgularına rastlama olasılığı artmaktadır. Diabetes mellitus tanısı konulduktan 20 yıl sonra tip 1 DM hastalarının hemen hemen tamamında, tip 2 DM hastalarının ise %60’ından fazlasında herhangi bir seviyede DR bulgularına rastlanmaktadır (17,19,20).

**2. Kan glikoz düzeyinin kontrolü:** *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* çalışma grubunun yaptığı geniş, randomize klinik çalışmada yoğun insülin tedavisi ve DM monitorizasyonu ile konvansiyonel tedavi karşılaştırılmıştır. Yoğun insülin tedavisi ile DR başlangıcının veya ilerleyişinin azaldığı gösterilmiştir (21).

**3. Böbrek hastalığı:** Proteinüri, kan üre nitrojeni ve kreatininin yüksekliği ile karakterize kronik böbrek hastalığı retinopati gelişimini hızlandıran bir faktördür (22).

**4. Sistemik hipertansiyon:** Kan basıncı yüksekliğinin DR ortaya çıkmasında risk faktörü olduğu gösterilmiştir (22,23).

**5. Gebelik:** Diyabetik hastalarda gebelikle birlikte retinopati gelişme riski artmakta, aynı zamanda gebelik öncesi retinopati varsa gebelik döneminde seyri hızlanabilmektedir (24).

**6. Hiperlipidemi:** Hiperlipideminin diyabetik retinopati seyrinde olumsuz etkileri olduğu ve okside lipoproteinlerin perisit kaybına yol açtığı gösterilmiştir (25).

**7. Oküler faktörler:** Glokomlu gözlerde ve miyopik gözlerde DR gelişme olasılığının daha az olduğu gösterilmiştir (26).

### **Diyabetik Retinopati Patogenezi**

DR, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Bununla birlikte daha büyük damarların tutulduğu da görülebilir. Retinopatide, hem mikrovasküler oklüzyona, hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır. DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu başlıkları altında açıklanmaktadır (17).

#### **1. Non-enzimatik glikozilasyon:**

Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve ileri glikozilasyon ürünleri denilen *Advanced Glycosylation Endproducts* ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli bu ürünler bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar ve serbest radikal oluşumunu arttıırırlar (17).

## **2. Oksidatif stres:**

Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Mikrotromboz oluşumları görülür (17).

## **3. Sorbitol yolu:**

Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken nikotinamid adenin difosfat hidrojen (NADPH) kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyondur (17).

## **Diyabetik retinopatide görülen lezyonlar**

### **Mikroanevrizmalar**

Mikroanevrizmalar, retina kapillerlerinden gelişir ve genellikle tıkanmış kapillerlerin yoğunlaştığı bölgelerde bulunur. Küçük anevrizmalar kapiller duvarda perisit kaybının yol açtığı zayıflık ve takiben duvarda keseleşme sonucu oluşurlar. Retinanın iç nükleer tabakasında yerleşmişlerdir. Genelde maküla temporalinde küçük, yuvarlak noktalar şeklinde göze çarparlar. Fundus floresein anjiyografide erken venöz evrede boyanırlar (27).

### **İntraretinal Kanamalar**

Mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılması sonucu meydana gelir. Bunların şekilleri retinada yerleştikleri yere göre değişir. Dış pleksiform ve iç nükleer tabakalardaki kanamalar yuvarlak veya pençe şeklinde görülürken, yüzeysel sinir lifleri tabakasındakiler alev şeklindedir (27).

### **Sert Eksudalar**



Dış pleksiform tabakada bulunurlar ve parlak mum renginde veya sarı-beyaz renktedirler. Çizgi biçimli, kümeler halinde veya mikroanevrizmaları çevreleyen halkalar şeklinde (*circinate*) olurlar. Eksüda içeriği serum lipoproteinlerinden oluşur (27).

### **Maküla Ödemi**

Diyabetik makülopati DR evrelerinin herhangi birinde tabloya eşlik edebilir ve diyabetik hastalardaki görme azlığının en önde gelen nedenini oluşturur (17). Diyabetik makülopati fokal maküler ödem, diffüz maküler ödem, iskemik makülopati, diffüz maküler ödem ile iskeminin bir arada bulunduğu mikst makülopati ve klinik anlamlı maküler ödem olarak beş gruba ayrılmaktadır (17). Görme kaybı riskini azaltmak için maküler ödemli gözlere lazer fotokoagülasyon tedavisi önerilmektedir. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* klinik anlamlı maküler ödemi aşağıdaki ölçütlerden herhangi birisinin olması şeklinde tanımlamıştır;

- Maküla merkezinde veya 500 µm içinde retinal kalınlaşma
- Maküla merkezine 500 µm uzaklık içinde veya sınırında, komşuluğunda retinal kalınlaşmanın olduğu sert eksudalar
- Büyüklüğü bir disk çapından büyük olan retinal kalınlaşmanın maküla merkezine bir disk çapı uzaklık içinde olması (17).

**Atılmış Pamuk Görünümlü Eksüda:** Sinir fibrillerindeki küçük infarktlardır. Arteriyollerdeki tıkanma sonucu aksoplazmik staz ve retina dokusunda şişme oluşur (2).

**Venöz Boncuklanma:** Ven duvarında incelmeye birlikte görülen fokal venöz dilatasyon alanlarıdır. Bu değişiklikler, kapiller non-perfüzyon ve retina iskemisiyle bağlantılı ve proliferatif retinopati ile ilgilidir (2).

**İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA):** İRMA, hastalıklı kapiller yataktaki tüm patolojik değişiklikleri kapsar. Spesifik olarak hastalıklı arteriyol ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı telanjiektazik kanallardır. Bunlar arterioller

ve kapiller nonperfüzyon alanlarında bulunan ince kanla dolu damarlar olarak görülürler (2).

**Neovaskülarizasyon:** Non-proliferatif değişiklikler, arteriollerde nonperfüzyon ve anormal geçirgenlikle birlikte proliferatif retinopatiye (PDR) dönüşürler. Neovaskülarizasyon retina kapillerinin tıkanıklığının neden olduğu iskemiye cevap olarak vitreus kavitesine salınan vasküler endotelyal büyüme faktörünün sebep olduğu retina ya da optik diskten yeni damarların oluşmasıdır (28).

**Hemoraji:** Kanamalar vitreus jeli içine olduğu kadar, hiyaloid arkası boşluğa da olabilirler. Yeni damarlar, sıklıkla arka hiyaloidde yapışık ve retina yüzeyinde veya biraz önünde yerleşmiştir (29,30). Bu zayıf damarlar üstündeki vitreus traksiyonu kanamalarına yol açar. Kan, retina ve dekole arka hiyaloid arasından akarak, retina önü veya subhiyaloid kanama şeklini alır ve kayık şeklinde görülür. Arka hiyaloid veya iç limitan membranın yırtılması ile kan vitreus içine girer. Bu kan zamanla rezorbe olur.

**Traksiyonel Retina Dekolmanı:** Optik diskteki neovaskülarizasyon veya retinanın diğer alanlarındaki neovaskülarizasyon ilerledikçe, yeni damarlara karışan fibröz proliferasyon meydana gelir ve arka vitreus yüzüne yapışır. Fibrovasküler kitlenin proliferasyonu ve büzülmesi ile birlikte vitreus jelinin de büzülmesi, traksiyonel retina dekolmanına yol açar.

## **Diyabetik Retinopatide Evreleme**

Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubuna (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS*) göre diyabetik retinopatinin sınıflandırılması şöyledir (17);

### **Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)**

#### **A. Hafif NPDR**

- En azından bir mikroanevrizma
- B, C, D, E de tanımlanan tablolar oluşmamıştır.

### **B. Orta NPDR**

- Yumuşak eksuda, venöz boncuklanma, intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA)
- C, D, E' de tanımlanan tablolar oluşmamıştır.

### **C. Şiddetli NPDR**

Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur.

- Retinanın dört kadranda da hemoraji ve mikroanevrizma oluşumu
- İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma oluşumu
- En az bir kadranda intraretinal mikrovasküler anomali (İRMA) oluşumu

### **Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)**

- *Neovascularization of the disc (NVD) veya neovascularization elsewhere (NVE)* bulunması
- Preretinal veya vitreus içi kanama
- Fibröz doku proliferasyonu oluşumu

### **D. Erken PDR**

- Neovaskülarizasyon mevcuttur.
- E' de tanımlanan tablo oluşmamıştır.

### **E. Yüksek riskli PDR**

Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur.

- NVD'nin 1/3–1/2 optik disk alanı veya daha fazlası olması
- NVD'ye vitreus içi veya preretinal hemoraji eşlik etmesi
- NVE'nin 1/2 optik disk alanı veya fazlası olup beraberinde vitreus içi veya preretinal kanama olması

## KONFOKAL TARAYICI LAZER SİSTEMLERİ

Konfokal (aynı odaklı) lazer görüntüleme işlemleri ilk defa 30 yıl önce geliştirilmiştir. Bu yöntem 1989 yılında Zinser ve arkadaşlarının çalışmaları ile oftalmolojide kornea, retina ve özellikle optik sinir başının analizinde kullanılmaya başlanmıştır (31,32).

*Heidelberg* retinal tomografi (HRT) gözde, üçboyutlu görüntüleri almak ve analiz etmek için kullanılan bir konfokal lazer taramalı mikroskoptur. Dijital olarak konfokal görüntülerin elde edilebilmesi için retina üzerine 670 nm diod lazer ışını gönderilir. Optik aks (z aksı) boyunca gönderilen ışının yönü, aletin içinde salınım hareketi yapan aynalar tarafından belli aralıklarla saptırılarak optik eksene dik (x ve y aksı) olacak şekilde yön değiştirilerek, retina iki boyutlu kesitler halinde taranır. Her noktadan yansıyan ışın miktarı bir dedektör yardımı ile ölçülür. Konfokal optik sisteminde, dedektörün önüne küçük bir diyafram yerleştirildiği için, odak alanının dışına yansıyan ışınlar engellenirken, sadece odak düzleminde yansıyan ışınlar ölçülür. Odak düzleminin farklı yerlerinden bir dizi optik kesit görüntüsü alınarak, çok katmanlı üç-boyutlu görüntüler elde edilir. Üç boyutlu görüntülerde yansıyan ışının miktarının dağılımından retina yüzeyinin noktasal olarak yüksekliği saptanır. Sonuçta yükseklik ölçümlerini gösteren bir matriks haritası elde edilir. Bu matriks haritası retina yüzeyinin üç boyutlu özelliklerinin kantitatif olarak tespit edilmesini sağlar (31,32).

Bu optik prensiplere göre üretilen HRT, ilk tarayıcı lazer oftalmoskop olarak 1991 yılında glaukom tanısında kullanılmaya başlandı. *Heidelberg Eye Explorer* (HEYEX) bilgisayar programı ile HRT II üretimi 1999 yılında başladı ve son olarak, 2005 yılında *Advanced Glaucoma Analysis 3.0* sistemi ilavesi ile HRT III glaukom tanı ve takibinde yerini almıştır (32).

Günümüzde kullanılan alet, 4 mm'lik derinlik alanında her 1 mm'de 16 olmak üzere toplam olarak 64 görüntü planı oluşturur. Optik disk muayenesinde incelenen bölge, merkezde optik disk olacak şekilde 15°x15° lik peripapiller alandır. Uzunlamasına görüş alanı 1 ile 4 mm arasındadır. Dijital olarak elde edilen görüntü alanını iki boyutlu görüntülemek için  $384 \times 384 = 147.456$  piksel yaklaşık 25 ms'de

elde edilirken üç boyutlu görüntü analizine (384x384x16 voksel) yaklaşık 1–6 saniye arasında ulaşılır. Dijital rezolüsyon transvers olarak 10–26 µm/ piksel, longitudinal olarak ise 62 µm/piksel arasındadır. Odaklama aralığı ± 12 dioptridir.

### **Görüntü Alınması**

Hasta alete oturup baş pozisyonu ayarlandıktan sonra 1 dioptri üstünde astigmatizmatik kusuru var ise alete ait düzeltici lensler yerleştirilerek düzeltme yapılır. Yüksek sferik refraksiyon kusurları (± 12 dioptri) için alet üzerindeki odaklama ayarları yapılarak görüntü netliği sağlanır. Bunun üstündeki değerlerde kontakt lens veya hastanın gözlüğü üzerinden ölçümler yapılabilir. Korneal kurvatür genellikle alet tarafından 7,7 mm olarak girilmiş olup bundan farklı durumlarda bilgilerin düzeltilmesi gereklidir. Pupilla çapı 1 mm altında olmadıkça dilatasyonuna gerek yoktur; fakat ortam opasitelerinde genişletmek gerekli olabilir. Kornea yüzey düzensizliklerinde yapay gözyaşı damlalarından faydalanılabilir. Alet hastanın gözüne 10 mm'ye kadar (kirpiklerin hemen önünde) yaklaştırılır. Daha sonra yukarı-aşağı ve sağa-sola doğru ince ayarlamalar yapılarak kırmızı lazer ışığının tam pupilla ortasında yuvarlak bir halka oluşturması sağlanır. Halkanın düzgün olarak yerleştiği durumda hasta nazaldeki parlak yeşil fiksasyon noktasını görecektir. Kullanılan lazer sistemi “Sınıf 1” olarak kategorize edildiği için hasta açısından herhangi bir tehlikesi yoktur. Genellikle 7 saniye içinde bir ön tarama ve üç adet konfokal tarama yapılır. Üç otomatik tarama serisi üç topografik analiz şemasına dönüştürülür. Tarama sırasında ekrandaki görüntü kalite çizgisinin mümkün olduğu kadar sağa kayacak şekilde yeşil renkte olması gereklidir. Kalite çizgisinin rengi kırmızı ise “odaklama zayıf, kamera gözden uzak, (> 10 mm)”veya sarı ise “fiksasyon zayıf, kötü imaj aydınlatması (ışık pupilla dışında)” anlamına gelmektedir (32).

Görüntünün topografik analizi için standart sapmanın (SD) kabul edilebilir değerlerde yani 40 µm altında olması gereklidir. Genel olarak SD 10 µm altında “mükemmel”; 10–20 µm “çok iyi”; 20–30 µm “iyi”; 30–40 µm “kabul edilebilir”; 40–50 µm “zayıf”; ve 50 µm üstünde “çok zayıf” olarak değerlendirilir. Kabul edilebilir SD değerlerinin altındaki imajların analizi yapılmamalıdır (32).

## **Görüntülerin Analizi**

Alınan üç görüntü istendiği zaman analiz yapılmak üzere kaydedilir. Bu üç görüntü alet tarafından işlenerek ortalama topografik imaj haritası oluşturulur. Aslında lazer monokromatik bir ışın olduğu için elde edilen görüntü de öncelikle monokromatiktir. İşlenen görüntü üzerinden iki tip harita oluşturulur (32).

### **Topografik Harita**

Lokal yükseklik ölçümü  $384 \times 384 = 147.456$  piksel alan üzerinden yapılır. Optik disk ve retinanın yüzey konturunun yükseklik bilgilerine göre yalancı bir renk kodlama haritası oluşturulur. Karanlık alanlar kabarık bölgeleri, aydınlık alanlar ise derin bölgeleri ifade eder. Buna göre optik disk çukurluğu en aydınlık bölgedir. Bu yalancı renk kodlamasına göre yüksek alanlar koyu kırmızı, derin alanlar ise açık sarı renktedir. Optik diskin topografik görüntüsü üç boyutlu olarak da izlenebilir (32).

### **Yansıma (*Reflectance*) Haritası**

Işığın retina yüzeyinden yansıma derecesine göre yalancı bir renk kodlaması oluşturulur. Yüksek yansıma gösteren alanlar açık renk, düşük yansıma gösteren alanlar ise koyu renk olarak derecelendirilir. Buna göre yüksek yansıma gösteren optik disk çukurluğu açık renk iken düşük yansıma gösteren retinal yüzey daha koyu renktedir. Yansıma imajı özellikle kontur çiziminde kullanılır (32).

### **Kontur Çizimi**

Yansıma haritası üzerinde optik sinirin kenarlarının belirlenmesi işlemine “kontur çizimi” denir. Konturun düzgün çizilmesi ölçümlerin doğru çıkmasında en önemli basamaklardan birisidir. Kontur noktaları skleral halkanın iç kenarına (*Elschnig Halkası*) yerleştirilmelidir. Kontur noktası olarak öncelikle üst, alt, nazal ve temporal bölgeler işaretlenir. Genellikle dört-altı arasında ve en fazla sekiz nokta işaretlenmelidir. Kontur çizgisinin skleral halkanın dışına konulmamasına dikkat edilmelidir. Özellikle nazal bölgede damar yapılarının daha yoğun olması bu çizimi zorlaştırabilir. Bu durumda üç boyutlu analiz, interaktif ölçüm şeması, damarların kıvrım yerleri ve parapapiller atrofi görünümüne dikkat edilerek kontürün doğruluğu belirginleştirilebilir (32).

Kontur çizgisi kabul edildikten sonra retina yükseklik değişim şekli (*retinal height variation contour*) oluşur. Topografik ve yansıma imajlarının altında yer alır ve yeşil bir çizgi şeklinde optik disk kenarındaki kontur çizgisi boyunca sinir lifi tabakası kalınlığını verir. Bu yeşil çizginin altında kırmızı renkte referans çizgisi yer alır. Yeşil kontur çizgisi daima kırmızı referans çizgisinin üstünde kalır ve bu şekilde değil ise kontur çizgisi düzgün pozisyonda değil demektir. Normal retinal sinir lifi tabakası kalınlık dağılımı *Inferior Superior Nasal Temporal* (ISNT) kuralına uyar, yani alt ve üstte daha kalın olacak şekilde çift hörgüç yapısındadır. Glokomda retinal sinir lifi tabakası incelendiğinde retinal kontur çizgisi düzleşerek kırmızı referans çizgisine doğru yaklaşır. Çizgi her zaman temporalden ( $0^\circ$ ) başlar (32).

### **Referans planı**

Kontur çizgisi kabul edildikten sonra referans planı alet tarafından oluşturulur. Referans planı, papillomaküler demet ( $350^\circ$ - $356^\circ$ ) bölgesinde kontur çizgisi hizasında peripapiller retina yüzeyinden  $50\ \mu\text{m}$  derinde alet tarafından çizilen yatay bir çizgidir. Teorik olarak papillomaküler bölgenin glokomdan en geç etkilenen bölge olması bu bölgede ölçümün yapılmasına neden olmaktadır. Bundan sonra alet stereometrik parametreler ve *Moorfields* Regresyon Analizi işlemlerini yapmaktadır (32).

### **Stereometrik Parametreler**

Kontur çizgisi kabul edildikten ve referans planı oluşturulduktan sonra alet tarafından stereometrik parametreler hesaplanır. Bu parametreler;

**Disk Alanı (*Disc Area, DA*):** Kontur çizgisi içindeki disk alanıdır. Normal popülasyonda disk alanı çok önemli varyasyonlar gösterir. Bu da glokom tanısının konulmasını zorlaştıran bir durumdur. Stereometrik parametrelerin değerlendirilmesi sırasında daima disk alanı göz önünde tutulmalıdır. Küçük optik diskler glokomlu olsalar bile çukurluk alanı normalden daha düşük olabilir ve büyük optik disklerde de çukurluk alanı fazla olmasına rağmen glokomatöz harabiyet oluşmamış olabilir. Disk alanına göre disk boyutu sınıflandırılmıştır (küçük disk:  $1,6\ \text{mm}^2$  altında; normal disk:  $1,6$ – $2,6\ \text{mm}^2$ ; büyük disk:  $2,6\ \text{mm}^2$  üstünde).

**Çukurluk alanı (Cup area, CA):** Optik disk çukurluğunu ifade eder ve kontur çizgisi ile çevrelenmiş, referans planının altındaki kısımdır. Referans planı altındaki kırmızı bölge olarak renklendirilmiştir.

**Nöroretinal Halka Alanı (Rim Area, RA):** Kontur çizgisi ile çevrelenmiş referans planı üstündeki bölgedir. Eğimli bölge mavi ve yatay bölge yeşil olarak renklendirilmiştir.

**Çukurluk Hacmi (Cup Volume, CV):** Optik disk çukurluğunun hacmidir. Kontur çizgisi ile çevrili ve referans planı altında kalan alandır.

**Nöroretinal Halka Hacmi (Rim Volume, RV):** Referans planı üstünde ve kontur çizgisi içinde kalan alanın hacmidir. Topografik imajda yeşil (yatay) ve mavi (eğimli) bölgeler olarak belirtilirler.

**Çukurluk Disk alanı oranı (Cup/Disc area ratio, C/D area):** Optik disk alanı ile disk çukurluğu alanı arasındaki orandır.

**Linear çukurluk/ disk oranı (Linear Cup/Disc Ratio, LinC/D):** Ortalama çukurluk/disk çap oranıdır. Başka bir deyişle çukurluk/disk alan oranının kareköküdür.

**Ortalama Çukurluk Derinliği (Mean Cup Depth, MCD):** Kontur çizgisi içinde optik disk çukurluğunun ortalama derinliğidir.

**Maksimum Çukurluk Derinliği (Maximum Cup Depth, MxCD):** Kontur çizgisi içinde optik disk çukurluğunun maksimum derinliğidir.

**Çukurluk Şekil Ölçümü (Cup Shape Measure, CSM) :** Optik disk çukurluğunun üç boyutlu şeklinin ölçümüdür. Matematiksel olarak (-) değer normal, (+) değer ise glokom ihtimalini gösterir.



**Yükseklik Değişim Şekli (*Height Variation Contour, HVC*):** Kontur çizgisi boyunca retinal yüzey yükseklik değişimleri veya en yüksek ve düşük noktalar arasındaki farktır. Referans planından bağımsızdır.

**Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı (*Mean RNFL Thickness, MRNFLT*):** Kontur çizgisi boyunca ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığıdır. Yani referans planı ile retinal yüzey arasındaki mesafedir.

**Retina Sinir Lifi Tabakası Çapraz Kesit Alanı (*RNFL Cross Sectional Area, RNFLcsA*):** Kontur çizgisi boyunca retina sinir lifi tabakası kalınlık alanını ifade eder.

**Referans Yüksekliği (*Reference Height*):** Peripapiller retinal yüzey ortalama yüksekliğine göre referans planının lokalizasyonunu verir (32).

### ***Moorfields* Regresyon Analizi**

*Heidelberg* retina tomografisi optik sinir başında tüm (global) ve lokalize (segmental) olarak aynı yaş grubunda normal olgular ile matematiksel olarak karşılaştırarak değerlendirme yapabilir. Wollstein ve arkadaşları global olarak ve optik diskin altı segmentinde optik disk alanı ile nöroretinal halka (rim) alanının logaritması arasında lineer regresyon analizini aynı yaş normal grup ile karşılaştırarak *Moorfields* Regresyon Analizini HRT ölçüm parametreleri arasına sokmuşlardır (33). Hastanın nöroretinal halka alanı %95 uyumlu ise yeşil *OK* işareti olarak belirtilir ve normal sınırlar içindedir (Normal sınırlar içinde). Yani, normal gözlerin %95'inin nöroretinal halka değeri bu interval çizgisinin üstünde yer almaktadır. Hastanın nöroretinal halka alanı %99 ile %95 arasına giriyorsa sarı ünlem işareti olarak belirtilir ve sınırda olgu anlamındadır (Sınırdadır). Yani, normal gözlerin %99'unda nöroretinal halka değeri bu interval çizgisinin üstünde kalmaktadır. Bu değer, %99,9 ve üzerine giriyorsa kırmızı çarpı olarak belirtilir ve normal dışıdır (Normal sınırlar dışında). Yani, normal gözlerin %99,9'unda nöroretinal halka değeri bu interval çizgisinin üstünde kalmaktadır. Bu matematiksel analiz; çıktılarda yeşil ve kırmızı dikdörtgen çubuklar olarak gösterilir (32, 33).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun (Karar no: 27.01.2009 / 01 sayı) onayı ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğinde Mart 2009- Temmuz 2009 tarihleri arasında muayenesi yapılan ardışık 78 Tip 2 DM'li olgu (hasta grubu) ve yaş-cins uyumlu 50 sağlıklı olgu (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılara uygulamaların ayrıntılı açıklamalarını içeren bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak, yazılı izinleri alındı.

Tüm olguların sosyodemografik verileri, hastalık öyküleri ve diyabetli olguların son ölçülmüş HbA1c değerleri kaydedildikten sonra sırasıyla;

1. Ayrıntılı oftalmolojik muayene,
  - a. Otorefraktometri ve otokeratometri
  - b. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlendirmesi (*Snellen* eşeli ile)
  - c. Işık refleksleri bakışı
  - d. Renkli görme testi (*Ishihara* renkli görme testi)
  - e. Yarıkli lamba biyomikroskopi ile ön segment bakışı
  - f. Göz içi basıncı (GİB) ölçümü (*Goldmann* aplanasyon tonometresi)
  - g. Dilatasyonlu fundus bakışı (+ 90 dioptri lens ile)
2. Ultrasonik pakimetri (*UP 1000 Ultrasonic Pachymeter, Nidek Co. Ltd, Japan*) ile merkezi korneal kalınlık (MKK) ölçümü
3. Görme Alanı testi (*Humphrey Field Analyzer Model 740, Humphrey Instruments Inc, USA*)
4. *Heidelberg* Retina Tomografisi II (*Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany*) ile optik sinir topografik analizi uygulandı.

Aşağıdaki ölçütleri sağlayan olgular çalışmaya dahil edildi:

1. Konjenital veya kazanılmış optik disk patolojisinin olmaması
2. Uygun optik disk görünümü olması
3. Sferik kırma kusurunun 5 dioptriden az, silindirik kırma kusurunun 3 dioptriden az olması
4. Göz içi basıncının 22 mm civadan düşük olması

5. Glokomatöz görme alanı defekti ve glokomatöz optik disk değişikliğinin olmaması
6. Birinci derece akrabalarda primer açık açılı glokom veya oküler hipertansiyon öyküsünün olmaması
7. Geçmiş oküler patoloji ve intraoküler cerrahi öyküsünün olmaması
8. Kontrol grubu için ayrıca, sistemik hastalık öyküsü olmaması, görme keskinliğinin tam (1,0) olması ve lensin saydam olması.

Tüm olgulara MKK ölçümü işlemi için bilgi verildikten sonra, topikal anestezi damla uygulandı. Ölçümler, ultrasonik pakimetri (*UP 1000 Ultrasonic Pachymeter, Nidek Co. Ltd, Japan*) probu kornea merkezine basınç uygulanmadan yavaşça dokundurularak yapıldı. Alınan beş ölçümün ortalaması mikron cinsinden her göz için ayrı ayrı kaydedildi.

Görme alanı testi, olgulara test hakkında bilgi verildikten sonra, *Humphrey* otomatik perimetri (*Humphrey Field Analyzer Model 740, Humphrey Instruments Inc, USA*) santral 30–2 beyaz zemin üzerinde beyaz uyaran tüm alan test programı ile yapıldı. Görme alanı güven ölçütleri, yanlış negatif ve pozitif hataların % 33'ten az, fiksasyon kaybı oranının % 20'den az olması olarak kabul edildi. Görme alanı testine uyumsuzluk halinde test tekrarlandı. Uyumsuzluğun devam ettiği olgular ve glokomatöz defekt saptanan olgular çalışmaya alınmadı.

Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop olarak HRT II (*Heidelberg Engineering GmbH, Germany*) cihazı kullanıldı. Tüm olgulara işlem öncesi bilgi verildi. Olgular alete oturup baş pozisyonu ayarlandıktan sonra, 1 dioptri üstünde astigmatik kusuru olanlarda alete ait düzeltici lensler yerleştirilerek düzeltme yapıldı. Sferik refraksiyon kusurları için alet üzerindeki odaklama ayarları yapılarak görüntü netliği sağlandı. Pupilla dilatasyonu hiçbir olguya uygulanmadı. Alet hastanın gözüne 10 milimetreye kadar (kirpiklerin hemen önünde) yaklaştırıldı. Daha sonra yukarı-aşağı ve sağa-sola doğru ince ayarlamalar yapılarak kırmızı lazer ışığının tam pupilla ortasında yuvarlak bir halka oluşturması sağlandı. Hastanın nazaldeki parlak yeşil fiksasyon noktasını görmesi sağlanarak uygun görüntüler alındı (32).

Şekil-1' de HRT uygulaması için uygun hasta pozisyonu gösterilmiştir.

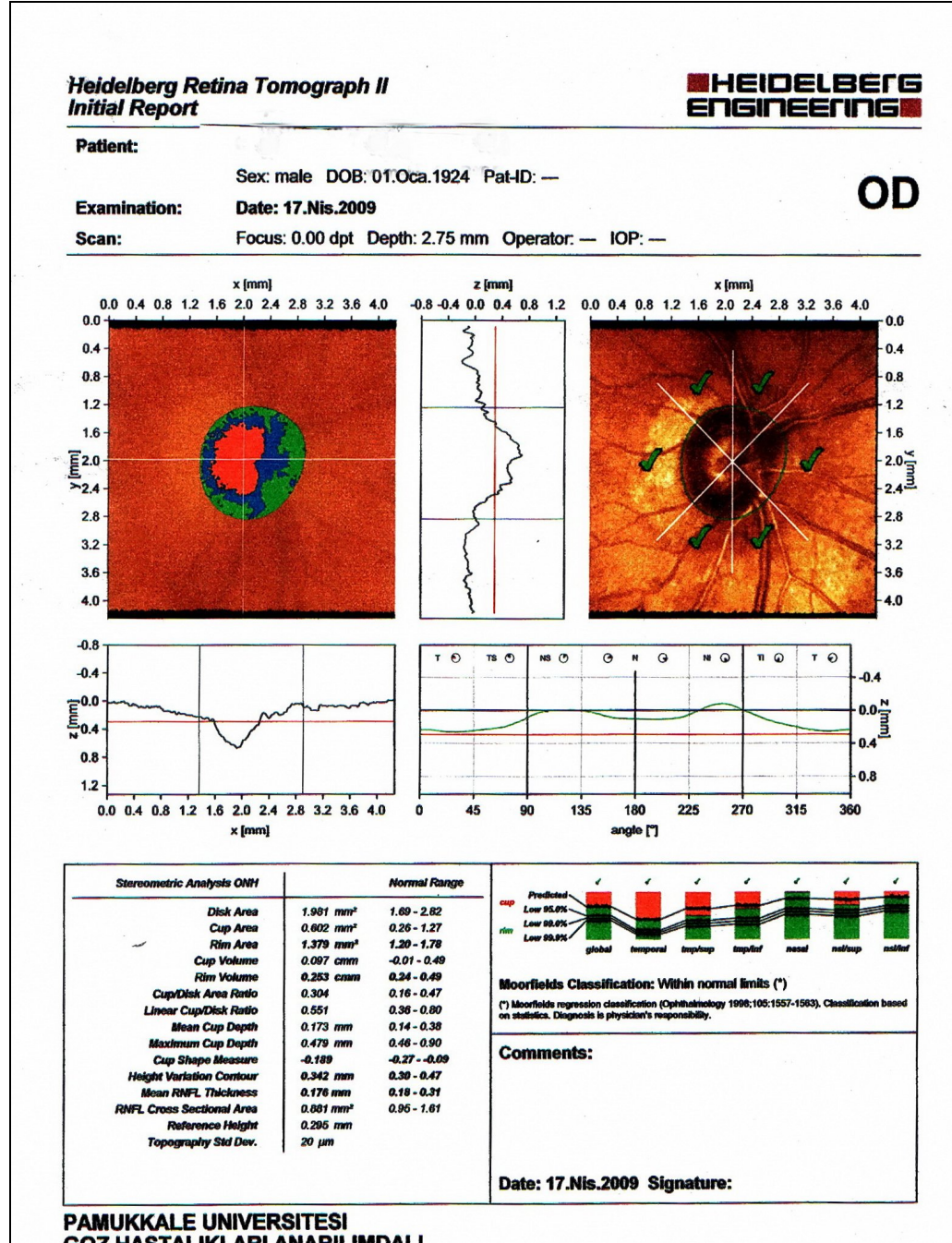


**Şekil-1.** Heidelberg Retina Tomografisi uygulaması için uygun hasta pozisyonunun gösterilmesi.

Görüntülerin alınmasını takiben, kontur çizgisi optik diskin iç skleral halkası boyunca beş nokta belirlenerek usulüne uygun olarak çizildi. Görüntüler standart referans planı kullanılarak değerlendirmeye alındı. Standart referans planı peripapiller retinal yüzeye paralel olarak, papillomaküler bölgedeki retinal yüzeyin 50 mikrometre posteriorundan geçmekteydi. HRT II (*Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany*) ile her göz için alınan topografik görüntüler, *Heidelberg Engineering GmbH, software version 1.4.1.0* ile analiz edildi.

*Heidelberg Retina Tomografisi* ile görüntü alımı ve kontur çizimi tüm olgularda aynı kişi tarafından yapıldı. Her olgu için “*disc area (DA), cup area (CA), rim area (RA), cup volume (CV), rim volume (RV), cup/disc area ratio (CDAR), linear cup/disc ratio (LCDR), mean cup depth (mCD), maximum cup depth (MCD), cup shape measure (CSM), height variation contour (HVC), mean retinal nerve fiber layer thickness (MRNFLT) ve RNFL cross-sectional area (RNFLcsA)*” standart parametreleri yanı sıra global ve segmental *Moorfields* regresyon analizi sonuçları

hesaplandı. Şekil-2' de bir olguya ait optik disk topografik haritalarının ve standart HRT II parametrelerinin yer aldığı bilgisayar çıktısı gösterilmiştir.



Şekil-2. Bir olguya ait optik disk topografik haritalarının ve standart HRT II parametrelerinin yer aldığı bilgisayar çıktısı.

## **Hasta Grubu**

Hasta grubu olarak, 35'i erkek 43'ü kadın olmak üzere 78 Tip 2 DM'li hastanın 78 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların gözleri ETDRS DR evreleme protokolüne göre diyabetik retinopati varlığı açısından öncelikle DR yok (Grup-1) ve DR var (Grup-2) olarak iki gruba, daha sonra DR evresine göre alt gruplara ayrıldı. Bu gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu (17):

- Diyabetik retinopati yok (Grup-1)
- Diyabetik retinopati var (Grup-2)
  - Nonproliferatif Diyabetik retinopati (NPDR)
    - Hafif NPDR
    - Orta NPDR
    - Şiddetli NPDR
  - Proliferatif DR (PDR)

Tip 2 DM'li hastaların DM süresi, DM tedavileri, ek sistemik hastalık varlığı, panretinal lazer fotokoagulasyon (PRP) tedavileri ve kan glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyleri kaydedildi.

## **Kontrol Grubu**

Hasta grubuna benzer yaş, cins ve sosyodemografik özelliklere sahip, sistemik hastalığı bulunmayan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini yerine getiren sağlıklı 50 olgunun 50 gözü kontrol grubu olarak seçildi. Bu olguların 24'ü erkek, 26'sı kadındı.

## **Kullanılan İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analiz için tüm olguların sağ gözleri değerlendirmeye alındı. Verilerin analizi için *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 10.0.1 for windows* bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) şeklinde belirtildi. İstatistiksel yöntem olarak *Mann Whitney U* testi, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Ki- kare testi ve *Spearman* korelasyon katsayısı kullanıldı. Yüzde 95 güven aralığında  $p < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 59'u erkek (% 46,1), 69'u kadın (% 53,9) olmak üzere 128 olgunun 128 gözü dahil edildi. Ortalama yaş  $52,54 \pm 6,64$  yıldır. Olguların ortalama görme keskinlikleri  $0,93 \pm 0,15$ , ortalama merkezi korneal kalınlıkları  $550,64 \pm 29,98$  (474–650) mikron olarak saptandı.

Hasta grubu olarak 35'i (% 44,9) erkek, 43'ü (% 55,1) kadın olmak üzere 78 olgunun 78 gözü seçildi. Bu olguların yaş ortalaması  $52,83 \pm 7,04$  yıl olarak saptandı. Kontrol grubunu 24'ü (% 48) erkek, 26'sı (% 52) kadın olmak üzere 50 sağlıklı olgunun 50 gözü oluşturmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $52,10 \pm 6,02$  yıldır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo-1 ile özetlenmiştir.

**Tablo-1.** Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
<b>Yaş (yıl, ort± SD)</b>	52,83±7,04	52,10±6,02	>0,05
<b>Kadın n (%)</b>	43 (% 55,1)	26 (% 52)	>0,05
<b>Erkek n (%)</b>	35 (% 44,9)	24 (% 48)	

SD= Standart Deviasyon; ort: ortalama; n= olgu sayısı;  $p < 0,05$ = istatistiksel anlamlılık

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama görme keskinliği değerleri arasında güçlü istatistiksel anlamlı fark saptanırken ( $p = 0,0001$ ) renkli görme testi, merkezi korneal kalınlık ve göz içi basıncı değerleri açısından aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Tablo-2'de iki grubun görme keskinliği ve MKK değerleri karşılaştırılmıştır.

**Tablo–2.** Hasta ve kontrol gruplarının görme keskinliği ve ortalama merkezi korneal kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması.

	<b>Hasta Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p</b>
<b>Görme düzeyi</b> (Snellen, ort± SD)	0,89± 0,10	1,0± 0,00	<b>0,0001</b>
<b>MKK</b> (mikron, ort± SD)	553,06± 29,07	546,88± 31,26	>0,05

SD= Standart Deviasyon; ort= ortalama; MKK= Merkezi korneal kalınlık; p<0,05= istatistiksel anlamlılık

Hasta grubundaki 78 olgunun, 36'sı (% 46,2) oral anti-diyabetik, 39'u (% 50) insülin, 3'ü (% 3,8) diyet tedavisi alıyordu ve ortalama diyabet süresi 116,2±7,8 aydı.

Hasta grubundaki 78 olgunun 40 tanesinde DR saptanmazken (Grup–1), 38 tanesinde DR mevcuttu (Grup–2). Grup- 2 olgularının *ETDRS* protokolüne göre DR evreleri Tablo–3 ile gösterilmiştir.

**Tablo–3.** Grup–2 (DR +) olgularının (n= 38) diyabetik retinopati evrelerine göre dağılımı.

	<b>Olgu Sayısı</b>	<b>%</b>
<b>Non-Proliferatif DR</b>	<b>26</b>	<b>68,4</b>
• Hafif NPDR	13	34,3
• Orta NPDR	4	10,5
• Şiddetli NPDR	9	23,6
<b>Proliferatif DR</b>	<b>12</b>	<b>31,6</b>

Grup–1 ve Grup–2 arasında yaş, cinsiyet, görme keskinliği ve merkezi korneal kalınlık değerleri bakımından istatistiksel fark araştırıldı (Tablo–4).



**Tablo-4.** Grup-1 (DR - ) ve Grup-2 (DR + ) olgularının demografik özellikleri, görme keskinliği ve merkezi korneal kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Grup-1 (DR - )	Grup-2 (DR + )	p
<b>Yaş (yıl, ort ±SD)</b>	50,27± 7,19	55,52± 5,83	<b>0,001</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>kadın</b>	26 (%65)	17 (%44,7)
	<b>erkek</b>	14 (%35)	21 (%55,3)
			>0,05
<b>Görme (Snellen, ort ± SD)</b>	0,98±0,06	0,79±0,20	<b>0,0001</b>
<b>MKK (mikron, ort±SD)</b>	557,05±28,87	548,86±29,07	>0,05

SD= Standart deviasyon; ort= ortalama; DR= Diyabetik retinopati; MKK= Merkezi korneal kalınlık; p<0,05= istatistiksel anlamlılık

Hasta grubunda, diyabet süresi  $\geq 120$  ay olan olgularda, diyabet süresi  $<120$  ay olan olgulara göre diyabetik retinopatinin daha sık görüldüğü saptandı ( $p=0,0001$ ). İki Grup-1, üçü Grup-2'den olmak üzere 78 diyabetli olgunun 5 tanesinin HbA1c değerine ulaşamadı; geri kalan 73 olgunun HbA1c değerleri ortalaması % 7,86± 2,03 idi. Diyabetik olgular HbA1c değerlerine göre ( $HbA1c < \% 7$  ve  $HbA1c \geq \% 7$ ) iki gruba ayrıldı. HbA1c değeri  $\geq \% 7$  olan grupta diyabetik retinopatinin anlamlı olarak daha sık görüldüğü tespit edildi (Tablo-5).

**Tablo-5.** Grup-1 (DR - ) ve Grup-2 (DR + ) olgularının HbA1c düzeyine göre karşılaştırılması.

n (%)	Grup-1 (DR - )	Grup-2 (DR + )	Toplam	p
<b>HbA1c &lt; % 7</b>	22 (%78,6)	6 (%21,4)	<b>28 (%100)</b>	<b>0,0001</b>
<b>HbA1c <math>\geq</math> % 7</b>	16 (%35,5)	29 (%64,5)	<b>45 (%100)</b>	

n= olgu sayısı; DR= diyabetik retinopati; p<0,05= istatistiksel anlamlılık

*Heidelberg* retina tomografisi II'nin standart 13 parametresi ve *Moorfields* regresyon analizi sonuçları istatistiksel analiz için kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının HRT II parametreleri karşılaştırması Tablo-6 ile gösterilmiştir.

**Tablo-6.** Hasta ve kontrol gruplarının *Heidelberg* retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.

HRT	Hasta grubu (n= 78)		Kontrol Grubu (n= 50)		p
	Ort±SD	Değer Aralığı	Ort± SD	Değer Aralığı	
<b>DA</b>	2,324± 0,403	1,336- 3,287	2,360± 0,377	1,543- 3,284	>0,05
<b>CA</b>	0,425±0,277	0,000- 1,279	0,412± 0,301	0,000- 1,078	>0,05
<b>RA</b>	1,898±0,362	1,124- 3,286	1,947± 0,356	1,330- 3,181	>0,05
<b>CV</b>	0,084± 0,084	0,000- 0,385	0,089± 0,099	0,000- 0,410	>0,05
<b>RV</b>	0,536± 0,193	0,182- 1,033	0,570± 0,174	0,305- 1,291	>0,05
<b>C/D area</b>	0,177± 0,104	0,000- 0,104	0,168± 0,113	0,000- 0,183	>0,05
<b>LinC/D</b>	0,394± 0,150	0,000- 0,643	0,376± 0,167	0,000- 0,619	>0,05
<b>MCD</b>	0,175±0,083	0,024- 0,434	0,178± 0,087	0,019- 0,356	>0,05
<b>MxCD</b>	0,523± 0,229	0,069- 1,186	0,521± 0,234	0,062- 1,094	>0,05
<b>CSM</b>	-0,209± 0,056	-0,356 -0,080	-0,213±0,068	-0,407-0,009	>0,05
<b>HVC</b>	0,395± 0,116	0,183- 0,916	0,405± 0,080	0,274-0,568	>0,05
<b>MRNFLT</b>	0,237± 0,079	0,018- 0,429	0,262 ± 0,050	0,127- 0,356	<b>0,030</b>
<b>RNFLcsA</b>	1,286± 0,465	0,106-2,475	1,424± 0,278	0,676-2, 054	<b>0,038</b>

SD = Standard deviasyon; n= olgu sayısı; Ort= ortalama; DA = disc area; CA = cup area; RA = rim area; CV = cup volume; RV = rim volume; C/D = cup/disc; Lin= linear; MCD = mean cup depth; MxCD = maximum cup depth; CSM = cup shape measure; HVC = height variation contour; MRNFLT = mean retinal nerve fiber layer thickness; RNFLcsA = RNFL cross-sectional area; p<0,05= istatistiksel anlamlılık

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada *MRNFLT* ve *RNFLcsA* parametrelerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (Tablo- 6). İki grup arasında diğer standart HRT parametreleri yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo-6). Ayrıca hasta grubunda cinsiyet ile HRT parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Diyabet süresi  $\geq 120$  ay olan hasta grubu olgularında, HbA1c düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo-7).

**Tablo-7.** Hasta grubunda, diyabet süresine göre HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.

DM süre	< 120 ay	≥ 120 ay	p
HbA1c (% , ort±SD)	6,8±1,49	8,73±2,02	<b>0,0001</b>

DM: Diabetes Mellitus; ort= ortalama; SD= standart deviasyon; p<0,05= istatistiksel anlamlılık

Diyabet süresi ≥120 ay olan hasta grubu olgularında, *MRNFLT* ve *RNFLcsA* değerlerinin diyabet süresi < 120 ay olan olgulara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (Tablo-8).

**Tablo-8.** Hasta grubunda, diyabet süresinin *Heidelberg* retina tomografisi parametreleri ile karşılaştırılması.

DM süre	<120 ay		≥120 ay		p
	Ort± SD	Değer Aralığı	Ort± SD	Değer Aralığı	
<b>MRNFLT</b>	0,259±0,076	0,113- 0,429	0,217 ± 0,078	0,018- 0,380	<b>0,020</b>
<b>RNFLcsA</b>	1,396±0,458	0,479- 2,475	1,186± 0,454	0,106- 2,183	<b>0,046</b>

DM: Diabetes Mellitus; Ort= ortalama; SD= standart deviasyon; *MRNFLT* = mean retinal nerve fiber layer thickness; *RNFLcsA* = *RNFL* cross-sectional area; p <0,05= istatistiksel anlamlılık

Hasta grubundaki olgular, HbA1c düzeylerine (HbA1c < %7 ve HbA1c ≥ %7) göre gruplandırıldığında HRT'nin *MRNFLT* parametresi bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo-9).

**Tablo-9.** Hasta grubunda HbA1c düzeyleri ile *Heidelberg* retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.

HbA1c	< % 7		≥ % 7		p
	Ort± SD	Değer Aralığı	Ort± SD	Değer Aralığı	
<b>MRNFLT</b>	0,258±0,077	0,113- 0,416	0,217±0,075	0,018-0,380	<b>0,029</b>

SD= Standart deviasyon; ort= ortalama; *MRNFLT* = mean retinal nerve fiber layer thickness; p <0,05= istatistiksel anlamlılık

Grup-1 ve Grup-2'nin HRT parametreleri karşılaştırıldığında ise sadece *MCD* değerinde istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (Tablo-10).

**Tablo-10.** Grup-1 (DR - ) ve Grup-2 (DR + ) olgularının *Heidelberg* retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.

HRT	Grup-1 (DR - ) n= 40		Grup-2 (DR + ) n= 38		p
	Ort± SD	Değer Aralığı	Ort± SD	Değer Aralığı	
<b>DA</b>	2,281± 0,416	1,336- 3,274	2,369± 0,390	1,622- 3,287	>0,05
<b>CA</b>	0,450±0,267	0,000- 0,960	0,399± 0,289	0,001- 1,279	>0,05
<b>RA</b>	1,831±0,318	1,124- 2,354	1,970± 0,394	1,314- 3,286	>0,05
<b>CV</b>	0,094±0,080	0,000- 0,286	0,073±0,087	0,000- 0,385	>0,05
<b>RV</b>	0,530± 0,180	0,272- 1,033	0,543± 0,209	0,182- 0,965	>0,05
<b>C/Darea</b>	0,189± 0,102	0,000- 0,382	0,165± 0,106	0,000- 0,413	>0,05
<b>LinC/D</b>	0,409± 0,151	0,000- 0,618	0,378± 0,150	0,019- 0,643	>0,05
<b>MCD</b>	0,190±0,076	0,024- 0,384	0,160± 0,089	0,036- 0,434	<b>0,039</b>
<b>MxCD</b>	0,560± 0,212	0,069- 1,046	0,484± 0,235	0,133- 1,186	>0,05
<b>CSM</b>	-0,212±0,059	-0,297-0,080	-0,212±0,054	-0,356-0,105	>0,05
<b>HVC</b>	0,388± 0,104	0,198- 0,716	0,402±0,129	0,183- 0,916	>0,05
<b>MRNFLT</b>	0,252± 0,066	0,113- 0,416	0,221± 0,089	0,018- 0,429	>0,05
<b>RNFLcsA</b>	1,359± 0,418	0,479- 2,475	1,209± 0,504	0,106-2, 376	>0,05

SD = Standard deviasyon; Ort= ortalama; n= olgu sayısı; *DA* = disc area; *CA* = cup area; *RA* = rim area; *CV* = cup volume; *RV* = rim volume; *C/D* = cup/disc; *Lin*= lineer; *MCD* = mean cup depth; *MxCD* = maximum cup depth; *CSM* = cup shape measure; *HVC* = height variation contour; *MRNFLT* = mean retinal nerve fiber layer thickness; *RNFLcsA* = RNFL cross-sectional area; p <0,05= istatistiksel anlamlılık

Grup-1 ve kontrol grubu karşılaştırıldığında *MRNFLT* ve *RNFLcsA* parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo-11).

**Tablo-11.** Grup-1 (DR - ) ve kontrol grubunun *Heidelberg* retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.

HRT	Grup-1 (n= 40)		Kontrol (n= 50)		p
	Ort±SD	Değer Aralığı	Ort± SD	Değer Aralığı	
MRNFT	0,252± 0,066	0,113- 0,416	0,262 ± 0,050	0,127-0,356	>0,05
RNFLcsA	1,359± 0,418	0,479- 2,475	1,424± 0,278	0,676-2,054	>0,05

SD= Standart deviasyon; ort= ortalama; n= olgu sayısı; *MRNFLT* = *mean retinal nerve fiber layer thickness*; *RNFLcsA* = *RNFL cross-sectional area*; p <0,05= istatistiksel anlamlılık

Grup-2 ile kontrol grubu arasında *MRNFLT* ve *RNFLcsA* parametreleri bakımından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (Tablo-12).

**Tablo-12.** Grup-2 (DR + ) ve kontrol grubunun *Heidelberg* retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması

HRT	Grup-2 (n= 38)		Kontrol (n= 50)		p
	Ort±SD	Değer Aralığı	Ort±SD	Değer Aralığı	
MRNFLT	0,221±0,089	0,018- 0,429	0,262 ±0,050	0,127-0,356	<b>0,010</b>
RNFLcsA	1,209±0,504	0,106- 2, 376	1,424± 0,278	0,676-2,054	<b>0,015</b>

SD= Standart deviasyon; ort: ortalama; n= olgu sayısı; *MRNFLT* = *mean retinal nerve fiber layer thickness*; *RNFLcsA* = *RNFL cross-sectional area*; p <0,05= istatistiksel anlamlılık

Diyabetik retinopati olgularda (Grup-2), cinsiyet ile HRT parametreleri arasında ilişki araştırıldı. Erkeklerde *RV* ve *RA* parametrelerinin kadınlara oranla daha düşük olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo-13).

**Tablo–13.** Diyabetik retinopatili olgularda (Grup–2) cinsiyet ile *Heidelberg* retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.

HRT	Erkek (n= 21)		Kadın (n= 17)		p
	Ort± SD	Değer Aralığı	Ort± SD	Değer Aralığı	
<b>RA</b>	1,859± 0,309	1,314- 2,396	2,114± 0,447	1,387- 3,286	<b>0,040</b>
<b>RV</b>	0,472± 0,195	0,182- 0,920	0,630± 0,198	0,333- 0,965	<b>0,017</b>

SD= standart deviasyon; Ort= ortalama; n= olgu sayısı; *RA*= *Rim Area*; *RV*= *Rim Volume*; p<0,05= istatistiksel anlamlılık.

Ayrıca proliferatif diyabetik retinopatili olgularda (n= 12) *RV*, *MRNFLT* ve *RNFLcsA* değerleri non-proliferatif diyabetik retinopatili olgulara (n= 26) göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo–14).

**Tablo–14.** Non-proliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati olgularının *Heidelberg* retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.

HRT	NPDR (n= 26)		PDR (n= 12)		p
	Ort± SD	Değer Aralığı	Ort± SD	Değer Aralığı	
<b>RV</b>	0,603± 0,182	0,343- 0,965	0,411 ± 0,210	0,182- 0,946	<b>0,004</b>
<b>MRNFLT</b>	0,251± 0,074	0,112- 0,429	0,157 ± 0,086	0,018- 0,346	<b>0,003</b>
<b>RNFLcsA</b>	1,375± 0,418	0,699- 2, 376	0,849± 0,499	0,106- 1,981	<b>0,001</b>

SD= Standart deviasyon; Ort= ortalama; n= olgu sayısı; NPDR= Non-proliferatif DR; PDR= Proliferatif diyabetik retinopati; *MRNFLT* = *mean retinal nerve fiber layer thickness*; *RNFLcsA* = *RNFL cross-sectional area*; p <0,05= istatistiksel anlamlılık.

Grup–2 olgularının dahil edildiği korelasyon analizlerinde sadece MKK ile *HVC* ( $r= 0,374$ ,  $p= 0,021$ ) arasında istatistiksel anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı (Tablo–15).

**Tablo-15.** Grup-2 (DR + ) olgularının merkezi korneal kalınlık ölçümleri ile *Heidelberg* retina tomografisi parametrelerinin korelasyonu.

Grup-2 (DR +)	HVC
<b>MKK (mikron)</b>	<b>r= 0,374 p= 0,021</b>

*HVC* = *height variation contour*; DR= diyabetik reetinoPATI MKK= Merkezi korneal kalınlık; r=korelasyon katsayısı; p<0,05= istatistiksel anlamlılık

Diyabetik retinopatili (Grup-2) 38 olgunun 26'sında (% 68) tamamlanmış veya devam etmekte olan panretinal lazer fotokoagulasyon tedavisi öyküsü mevcuttu. Geri kalan 12 (% 32) olgunun PRP tedavisi öyküsü yoktu.

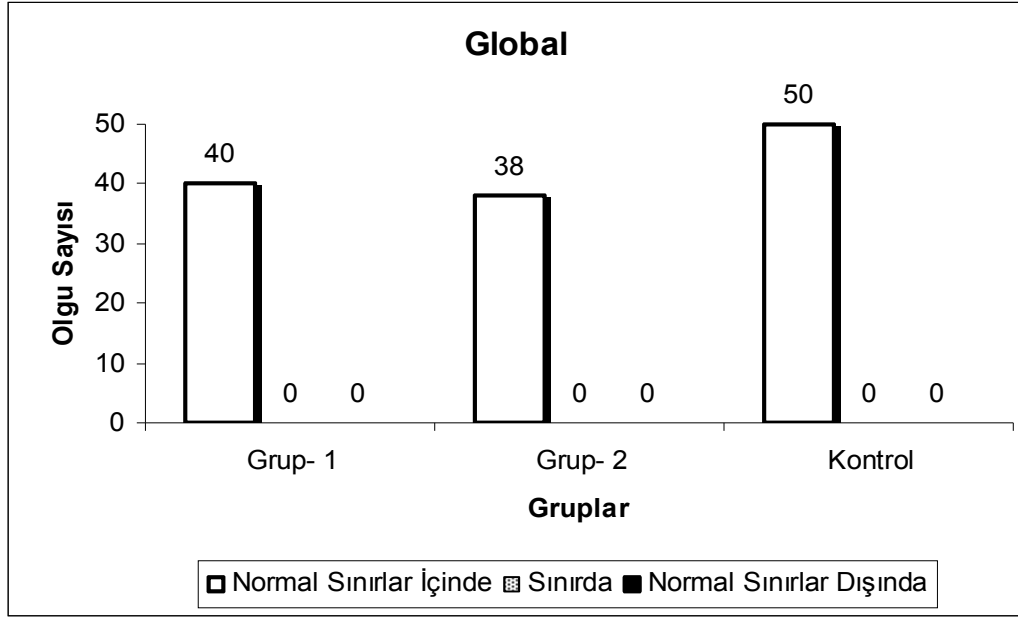
Panretinal lazer fotokoagulasyon uygulanan hastalarda *RV*, *MRNFLT* ve *RNFLcsA* değerlerinin PRP tedavisi uygulanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (Tablo-16).

**Tablo-16.** Panretinal lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanan ve uygulanmayan diyabetik retinopatili olguların (Grup-2) *Heidelberg* retina tomografisi parametrelerinin karşılaştırılması.

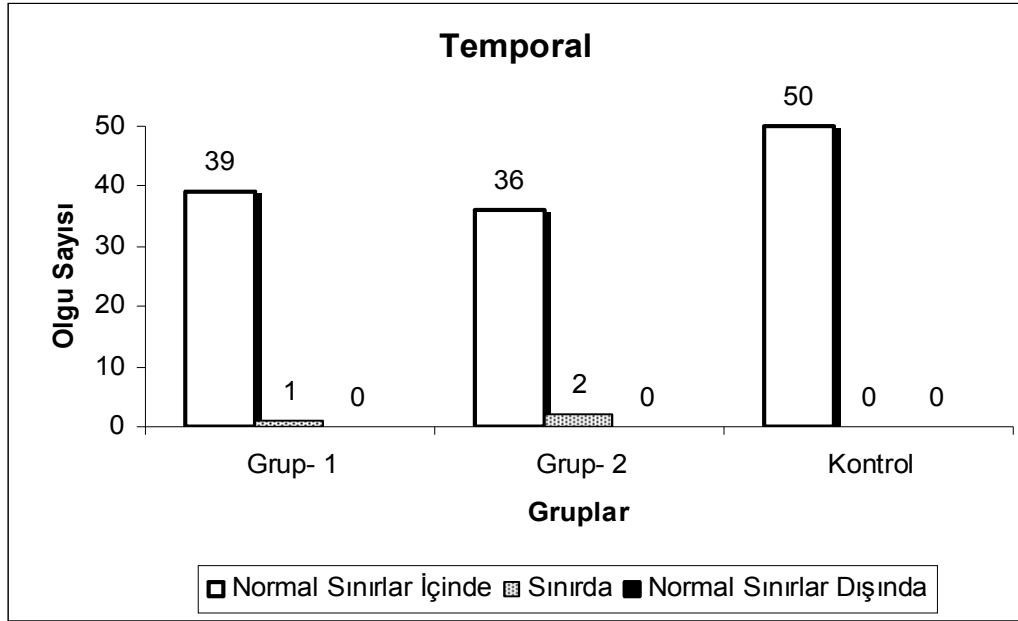
HRT	PRP (-) (n= 26)		PRP (+) (n= 12)		p
	Ort± SD	Değer Aralığı	Ort± SD	Değer Aralığı	
<b>RV</b>	0,604± 0,176	0,343- 0,965	0,411± 0,222	0,182- 0,946	<b>0,003</b>
<b>MRNFLT</b>	0,251± 0,073	0,112- 0,429	0,156± 0,087	0,018- 0,346	<b>0,002</b>
<b>RNFLcsA</b>	1,368± 0,416	0,699- 2,376	0,865± 0,521	0,106-1, 981	<b>0,004</b>

SD= Standart deviasyon; ort= ortalama; n= olgu sayısı; PRP= Panretinal lazer fotokoagulasyon; *RV* = *rim volume*; *MRNFLT* = *mean retinal nerve fiber layer thickness*; *RNFLcsA* = *RNFL cross-sectional area*; p<0,05= istatistiksel anlamlılık

Olguların global ve segmental (temporal, temporal/superior, temporal/inferior, nasal, nasal/superior, nasal/inferior) optik disk *Moorfields* regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı Şekil-3, Şekil-4, Şekil-5, Şekil-6, Şekil-7, Şekil-8 ve Şekil-9 ile gösterilmiştir.

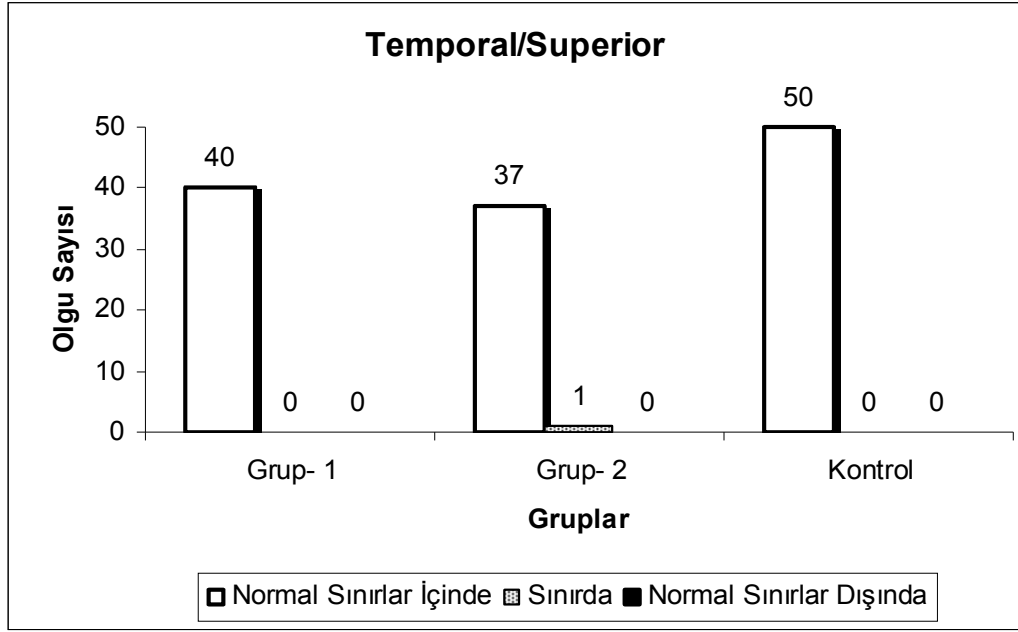


Şekil-3. Olguların global *Moorfields* regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.

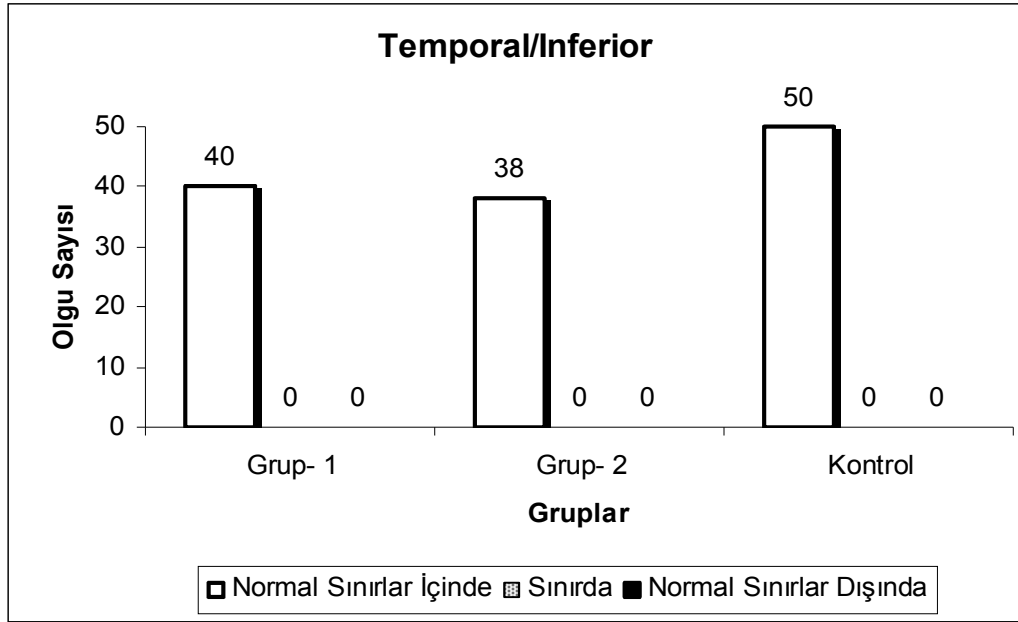


Şekil-4. Olguların temporal segment *Moorfields* regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.

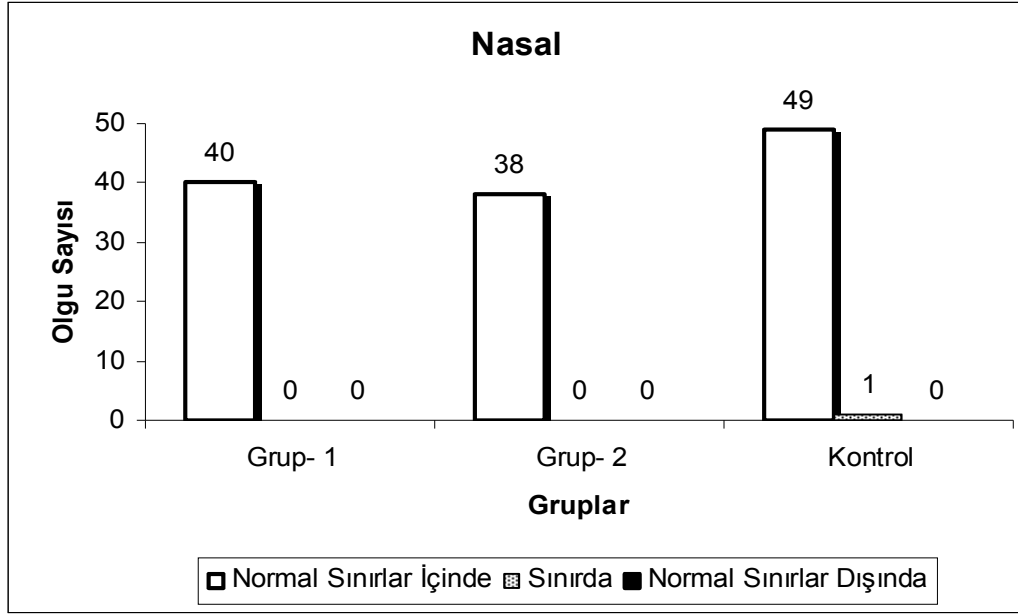




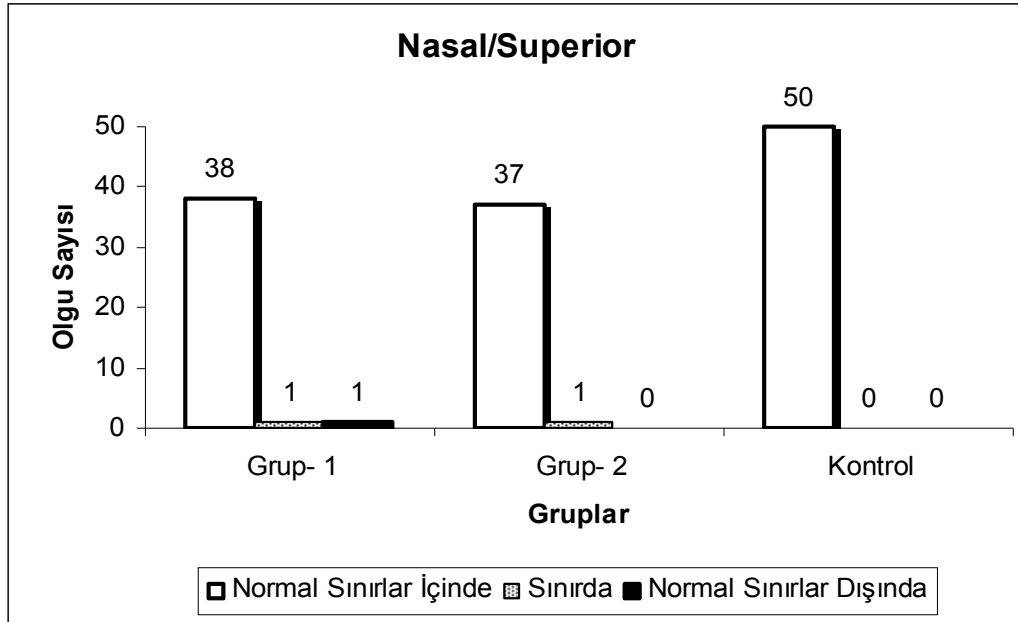
**Şekil-5.** Olguların temporal/superior segment *Moorfields* regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.



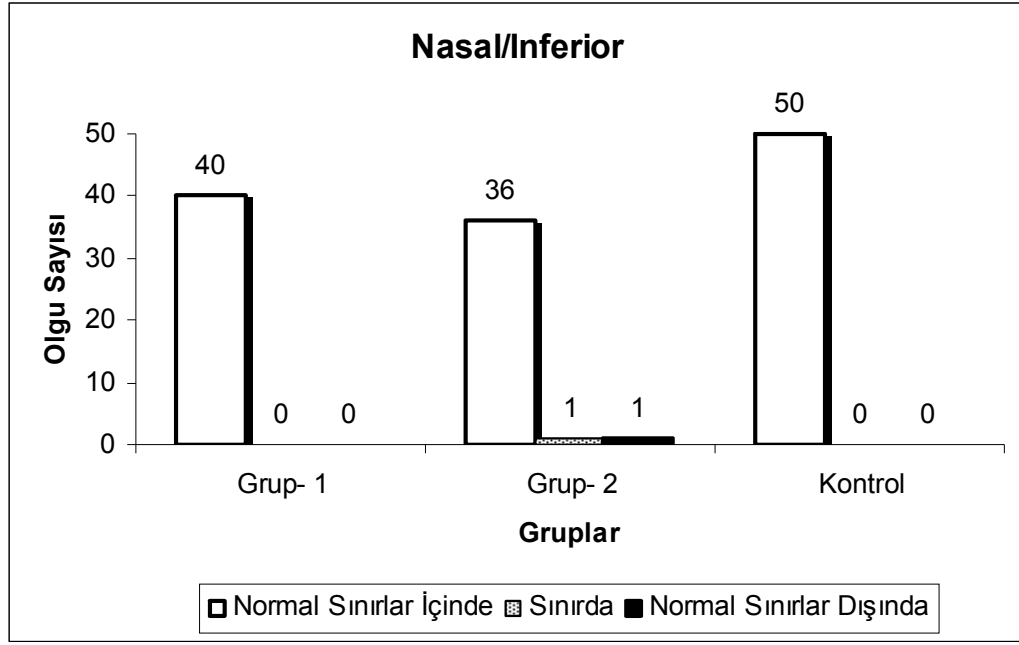
**Şekil-6.** Olguların temporal/inferior segment *Moorfields* regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.



Şekil-7. Olguların nasal segment *Moorfields* regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.



Şekil-8. Olguların nasal/superior segment *Moorfields* regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.



**Şekil-9** Olguların nasal/inferior segment *Moorfields* regresyon analizi sonuçlarının gruplara göre dağılımı.

## TARTIŞMA

Diabetes Mellitus uzun dönemde böbrek, göz ve kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok organ sistemini etkilemektedir (34). Diyabetik retinopati (DR) diyabetin en sık oküler komplikasyonudur ve gelişmiş ülkelerde körlüğün önde gelen nedenleri arasındadır (35). Diyabetik retinopati için risk faktörleri arasında diyabet süresi, kan şekeri düzeyi, diyabetin tipi, cinsiyet, kan basıncı, kan kolesterol düzeyi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, fiziksel aktivite, gebelik ve proteinüri yer almaktadır (2,36,1).

Daha önceki yayınlarda kötü metabolik kontrolün DR varlığı ve şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (37,38). Diyabetin metabolik kontrolünün bir yansıması olan kan glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi, oldukça yardımcı bir testtir ve iki-üç aylık ortalama kan glikozu düzeyi hakkında fikir edinmemizi sağlamaktadır (34).

Araştırmamızda yaş, diyabet süresi ve HbA1c değerlerinin diyabetik retinopatili grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Özellikle diyabet süresi  $\geq 120$  ay olan ve HbA1c düzeyi  $\geq \%7$  olan olgularda diyabetik retinopatinin daha sık olduğu görüldü. İleri yaş, ileri diyabet süresi ve bozulmuş kan glikozunun bir göstergesi olan HbA1c yüksekliğinin DR gelişimi için risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulgular önceki çalışmalar ile uyumludur (2,17,34,36).

Çalışmamızda cinsiyetin DR ile ilişkisi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Diyabetik hastalarda ve özellikle diyabetik retinopatili olgularda görme düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Ancak diyabetik retinopatinin erken dönemlerinde görme keskinliğinin görsel fonksiyonlar hakkında çoğu zaman tek başına yeterli bilgiler vermediği gösterilmiştir. Nöroretinal liflerinin yaklaşık olarak %55 oranındaki kısmı harap olana kadar görme keskinliğinin değişmeyeceğini iddia eden çalışmalar mevcuttur (6).

Diyabet hastalarında en sık rastlanan oküler komplikasyonun retinopati olmasının yanında korneal patolojiler de görülebilmektedir. Ortaya çıkabilecek olası patolojiler epitel ödemi, tekrarlayan erozyonlar, desme membranı kırışıklıkları,

nörotrofik ülserler, yara iyileşmesinde gecikme ve kornea hassasiyetinde azalma olarak sıralanmaktadır (39).

Speküler mikroskopi ile yapılan bazı çalışmalarda, kornea endotelinde de sağlıklı bireylere göre morfolojik bazı değişikliklerin olabileceği gösterilmiştir (40,34). Kornea endotelindeki bu morfolojik değişikliklerin, hipergliseminin neden olduğu kronik metabolik strese bağlı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, kornea endotelinin bariyer ve pompa işlevi florometrik olarak incelendiğinde yetersizlik tespit edilmiştir. Bunun sonucu olarak diyabetiklerde kornea kalınlığında değişiklik olabileceği ileri sürülmüştür (40).

Ermiş ve arkadaşlarının insüline bağımlı diyabetiklerde yapmış olduğu çalışmada, diyabetik olguların merkezi korneal kalınlıkları kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (41). Hawker ve arkadaşları diyabetik hastalarda (103 göz) normal sağlıklı kontrollere (587 göz) göre, ortalama merkezi korneal kalınlığın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (42). Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda bu çalışmaya paralel sonuçlar olduğunu gösteren bulgular tespit edilmiştir (43,44).

Diyabetik olgularda kontrollere göre MKK'de bir artış tespit edilmediğini savunan çalışmalar da mevcuttur (39,45). Ergin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, zemin diyabetik retinopati safhasındaki Tip 2 diyabetiklerde, gerek MKK gerekse retinal kalınlık analizatörü parametrelerinde kontrollere göre anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (46). Bu durumun diyabetik retinopati olgularının, erken safhalarda olmasından kaynaklanmış olabileceğini bildirmişlerdir (46).

Bizim çalışmamızda, diyabet ve kontrol grubu olgularının MKK karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda 38 diyabetik retinopatili olgu ile 40 DR saptanmayan olgu merkezi kornea kalınlığı açısından karşılaştırıldı. Diyabetik retinopatili olguların %68,4'ü NPDR, %31,6'sı PDR evresindeydi. Çalışmamızda Ergin ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak proliferatif DR olguları da yer almaktaydı. Ancak bu karşılaştırmada anlamlı fark saptamadık.

Birçok çalışmada merkezi kornea kalınlığı ile retina sinir lifi tabakası arasında ilişki araştırılmıştır. Hawker ve arkadaşları diyabeti olan ve olmayan 690 olgunun HRT parametreleri ile MKK ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamamışlardır (42).

Çankaya ve arkadaşları 208 non-glokomatöz sağlıklı gözü dahil ettikleri çalışmada, merkezi korneal kalınlığın *DA*, *RA*, *RV* ve *MRNFLT* parametreleri ile negatif korelasyon gösterdiğini, bu korelasyonun kadınlarda daha güçlü olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yaş ile *MCD*, *MxCD*, *MRNFLT* ve *RNFLcsA* parametreleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır (47).

Literatürden farklı olarak çalışmamızda, diyabetik retinopatili grupta MKK ile HRT'nin HVC parametresi arasında istatistiksel anlamlı ancak zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptadık. Daha geniş seriler ile yapılan çalışmalar ile diyabetin ve diyabetik retinopatinin MKK üzerine etkileri hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilebileceği düşüncesindeyiz.

Diyabetik retinopati, kabaca non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere sınıflandırılabilir (34). Gittikçe artan kanıtlar, diyabetik retinal vaskülopatinin en erken klinik bulgusunun, fonksiyonel bozulma olduğunu göstermektedir. Kontrast duyarlılıkta azalma, renk görmede bozulma, elektroretinografi (ERG) ve vizüel evok potansiyel (VEP) testlerinde bozulmalar diyabetik retinopati tablosu yerleşmeden önce bize bilgi verebilmektedir (48,49).

Kurtenbach ve arkadaşları diyabetik retinopatisi olmayan DM hastalarında, iç retinal bölgenin fonksiyonel bozulmasının sonucu olarak mavi-yeşil renk ayırımında bozulma olduğunu göstermişlerdir (5).

Bengtsson ve arkadaşları, toplam 59 diyabetik olgunun dahil edildiği çalışmalarında, ileri evre DR olgularında daha belirgin olmak üzere görme alanı kaybı tespit etmişlerdir. Görme alanı ışık hassasiyeti kaybının, diyabetik retinopatinin şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (50).

Yapılan diğerk birçok çalışmada, diyabetik retinopatili hastalarda görme keskinliği normal iken kontrast duyarlılıklarında azalmanın olduğu gösterilmiştir (51,52). Bu bulgular DR patogeneğinde yaygın nöroglial elemanların tutulumuna işaret etmektedir (7). Çalışmamızda olguların renk görme fonksiyonları Ishihara renk görme kartları ile değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Retina sinir lifi tabakasının yapısına bakıldığında, baskın olarak retinal gangliyon hücrelerinin myelinsiz aksonlarından oluştuğu görülmektedir. Retina sinir lifi tabakasının ölçümü bize akson sayısını vermektedir (53). RSLT kalınlığını etkileyen birçok neden mevcuttur. Parikh ve arkadaşları RSLT'nin yaşla incelmeğini ve 50 yaş sonrası bu incelmenin en üst düzeye ulaştığını bildirmişlerdir (54). Ayrıca RSLT'deki bu incelmenin superior kadranlarda daha belirgin olduğunu ve inferior kadranın RSLT kaybına daha dayanıklı olduğunu vurgulamışlardır (54).

Diyabet hastalarında iskemi, azalmış protein sentezi ve yüksek sorbitol seviyelerinin periferik nöron hasarına neden olduğu bildirilmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak birçok çalışmada diyabetin RSLT ve optik sinir üzerine etkileri araştırılmıştır (7).

Çalışmalarda, diyabetli hastalarda RSLT hasarının daha sık olduğu ve diyabetin glokomatöz sinir hücre hasarından farklı bir yolla optik nöropati tablosuna neden olduğu gösterilmiştir (55,56). Diyabetik hastalarda RSLT hasarına bağlı optik nöropati patogenezi oldukça karışıktır. Amano ve arkadaşları artmış glikozilasyon ürünlerinin optik sinir içindeki damar yapılarına zarar vererek optik nöropatiye neden olduğunu bildirmişlerdir (57). Hayvan çalışmalarında, diyabetin retinal gangliyon hücrelerinde retrograd aksonal transportu progresif olarak etkileyerek optik nöropati tablosuna neden olduğu gösterilmiştir (35).

Diyabetin retinal gangliyon ve Müller hücrelerinin apoptosisini indüklediği bildirilmiştir (7,35). Deneysel bir çalışmada diyabetik ratlarda aksonal transportta bozulma ve optik sinir lif çaplarında azalma gösterilmiştir. Ayrıca apoptosis başlatıcı faktörlerin retinal gangliyon hücre ölümüne neden olduğu bulunmuştur. Diyabetin

erken safhalarında nöroglial hücrelerin apoptosisinin arttığı ve RSLT kaybına neden olduğu özel boyama teknikleri ile ispatlanmıştır (58).

Retinada kan glikozunun alınması, işlenmesi ve enerji üretimi gibi birçok metabolik fonksiyon Müller hücrelerinin kontrolü altındadır. Artmış kan glikozu ve vasküler geçirgenlik Müller hücre hasarına ve retina sinir lifi fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Klinik diyabetik retinopati tablosu yerleşmeden önce, Müller hücrelerindeki bozukluğun neden olduğu RSLT hasarının saptanabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (7). Bu bulgular diyabetik hastalarda DR olmadan da RSLT değişiklikleri olabileceğini düşündürmektedir (35).

Retina sinir lifi tabakası hasarı, artmış optik disk solukluğu, değişmemiş rim alanı ve parapapiller atrofi diyabetin nonglokomatöz optik atrofiye neden olduğunun göstergesi olabilir (55). Diyabete bağlı optik nöropatinin topografik özellikleri incelendiğinde, glokomatöz optik nöropatiden farklılık gösterdiği saptanmıştır. Diyabetli hastalarda, belirgin RSLT hasarı olmasına karşın optik diskte çukurlaşma (*cup*) belirgin değildir (56). Chihara ve Zhang, diyabetik retinopatili olguların optik disk topografilerinde, klinik olarak retina sinir lifi hasarı saptanmış olmasına karşın, optik diskte *cup* alanında (*CA*) artış saptamamışlardır (59).

Çalışmamızda, diyabetik retinopatili grupta, *MCD* parametresinin diyabetik retinopati saptanmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Literatüre baktığımızda benzer bir bilgiye rastlamadık. *MCD* değerindeki azlık, optik diskin ortalama çukur derinliğinin azlığını yansıtmaktadır. Oysaki çalışmalarda RSLT hasarı olmasına karşın, *cup* alanında artma olmadığı bildirilmiştir (56,59). Elde ettiğimiz sonuçlar, diyabetin optik diskte çukurlaşmaya yol açmadığı yönündeki görüşleri desteklemektedir. Ancak diyabetik retinopatide ortalama çukur derinliğinde azalma olduğunu söyleyebilmek için, bu bilginin ek çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Diyabetik hastalarda RSLT hasarını ve optik nöropati gelişimini etkileyen risk faktörleri, çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir. Örneğin diyabetik hastalarda metabolik kontrolün optik sinir fonksiyonları ve RSLT üzerinde olumlu etkileri olduğu



gösterilmiştir. Yeni tanı Tip 1 DM olgularının VEP testlerinde, metabolik kontrolün iyileştirilmesi ile düzelen P100 latansında uzama gösterilmiştir (35). Diyabetik ketoasidozda ani bilateral görme kaybı olması, optik sinirin diyabetin hemodinamik ve metabolik komplikasyonlarına duyarlı olduğunun bir göstergesidir. Göz içi basıncı kontrol altında olan diyabetik glokom hastalarında, RSLT’de bozulmalar metabolik kontrolün bozulmasının bir göstergesi olabilir (35).

Chihara ise ileri DR evresi, sistemik hipertansiyon (HT) ve ileri yaşın RSLT defekti gelişimi için risk teşkil ettiğini ancak görme düzeyi, disk büyüklüğü, aksiyel uzunluk ve HbA1c düzeyinin RSLT kaybı ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (56).

Çalışmamızda, Chihara’nın çalışmasından farklı olarak diyabet süresi  $\geq 120$  ay olan olgularda ve HbA1c düzeyi yüksek ( $\geq 7\%$ ) olan olgularda *MRNFLT* değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Bu bulgular, ileri diyabet süresi ve yüksek HbA1c değerlerinin RSLT kalınlığında incelme ile ilişkili olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Günümüzde RSLT ve optik sinir başının üç boyutlu topografik analizini yapan görüntü analizatörleri yaygınlaşmıştır. Tarayıcı lazer polarimetri (*Scanning Laser Polarimetry, SLP*), retinal kalınlık analizatörü (*Retinal Thickness Analyzer, RTA*), optik koherans tomografi (*Optical Coherence Tomography, OCT*) ve tarayıcı lazer oftalmoskopi (*Scanning laser ophthalmoscopy, SLO*) gibi görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesiyle subklinik patolojilerin erken tespiti mümkün olabilmektedir (60,61).

Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskoplar ile bir fokal planda tek bir kesit alınmaktadır ve birbirini izleyen doku derinlikleri taranarak elde edilen kesitler üst üste getirilir. Böylece optik sinir başı, çukurlaşma, nöroretinal rim ve RSLT’nin üç boyutlu görüntüleri elde edilmektedir. Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskoplar arasında HRT (I, II, III) sık ve yaygın kullanılmaktadır (61). Araştırmamızda konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop olarak HRT II kullanılmıştır.

Akar ve arkadaşları disk alanının (*DA*) optik sinir başı topografisini etkileyen en önemli faktör olduğunu belirtmişlerdir. Yayımlanan diğer çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir (6).

Diyabetin retina sinir lifi tabakası ve optik disk topografisi üzerine etkilerini araştırmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Königsreuther ve Jonas diyabet ve kontrol grupları arasında yaptığı karşılaştırmada optik disk büyüklüğü, optik disk şekli, rim alanı ve parapapiller atrofi yönünden farklılık saptamamışlardır (55).

Berker ve arkadaşları PDR ve NPDR olmak üzere iki diyabetik retinopatili grubun HRT parametrelerini karşılaştırmışlardır. Proliferatif diyabetik retinopatinin büyük optik diskli olgularda daha sık saptandığını ancak NVD'li gözlerde HRT ölçümünün etkilenebileceğini vurgulamışlardır (61).

Bizim yaptığımız çalışmada ise optik disk morfolojisini bozan PDR olguları çalışma dışında bırakıldı. Diyabetli olguların HRT ile yaptığımız optik disk topografik analizlerinde disk alanı (*DA*) ile DR varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Optik diskin topografik parametreleri arasında, canlı sinir dokusunun bir göstergesi olan rim alanı (*rim area, RA*) büyük önem taşımaktadır. Normal popülasyon çalışmalarında büyük diske sahip gözlerde rim alanının da geniş olduğu gösterilmiştir (61).

Ancak, bazı durumlarda disk alanı ve rim alanı gibi optik disk topografik parametrelerinin yanlış olarak yüksek ölçülebildiği gösterilmiştir. Örneğin trabekülektomi sonrası optik disk topografik parametrelerdeki değişimlerin, özellikle erken postoperatif dönemde gelişen optik disk ödemeine bağlı olabileceği vurgulanmıştır (6). Yine psödötümör serebri gibi optik disk ödemi olan olgularda rim alanının daha geniş ölçülebildiği ancak bu gibi durumların gerçek canlı sinir dokusunu yansıtmadığı gösterilmiştir (61).

Yücel ve arkadaşları “*rim area (RA), RNFL cross sectional area (RNFLcsA), rim volume (RV) ve mean RNFL thickness (MRNFLT)*” HRT parametrelerinin glokomatöz gözlerde optik sinir lifi sayısı ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu parametrelerin kullanılmasıyla RSLT kalınlığı hakkında bilgi edinilebilmektedir (34).

Daha önce belirtildiği gibi, diyabetik hastalardaki retina sinir lifi tabakasında incelleme, optik disk çukurunun progresif genişlemesi, disk ödemi, kıymık kanama ve disk rim çentiklenmesi gibi optik disk yapısal değişikliklerinin gelişimiyle sonuçlanmamaktadır (59). İlave olarak diyabetik olgularda RSLT kalınlığındaki azalma vasküler retinopati gelişiminden önce ortaya çıkmaktadır (7).

Çalışmamızda ise vasküler diyabetik retinopati bulguları mevcut olan ve olmayan olgular arasında yaptığımız karşılaştırmada, RSLT kalınlığı bakımından anlamlı farklılık saptamadık.

Lopes de Faria Tip1 DM’li hastalar (12 olgu) üzerinde yaptığı çalışmada, oftalmoskopik görünür retinopati olmamasına karşın superior kadranda belirgin asimetrik RSLT inceliği olduğunu SLO ile göstermiştir (7). Skarf ise bu çalışmadaki olgu sayısının yetersiz olduğunu ve ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini vurgulamıştır (62).

Tekeli ve arkadaşlarının 47 diyabetli olgu ve 50 sağlıklı kontrol olgusu arasında yaptıkları karşılaştırmada HRT parametreleri açısından fark saptamamışlardır. HbA1c düzeyinin ve DM süresinin HRT parametreleri üzerine etkisinin anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (34). İleri çalışmalarla ve geniş bir grupta DM hastalarının optik disk topografilerinin incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (34).

Parravano ve arkadaşları görünür diyabetik retinopatisi olmayan 30 Tip 1 DM’li olgunun retina sinir lifi analizatörü ile RSLT kalınlık ölçümlerini yapmışlardır. HbA1c değeri % 7 den yüksek olan olgularda superior ve ortalama peripapiller RSLT kalınlığının anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir (63).

Araştırmamızda, diyabetli hastalarda (78 olgu) kontrol grubuna (50 olgu) göre *MRNFLT* ve *RNFLcsA* topografik parametrelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Retina sinir lifi tabakasındaki bu inceltme, diyabetin sinir lifi hasarına yol açtığı bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bulduğumuz sonuç, Tekeli ve arkadaşlarının çalışmasındaki diyabetik olgu sayısından daha fazla sayıda diyabetik olguyu çalışmamıza dahil etmemizden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca PDR evresindeki diyabetik retinopatili olguların çalışmamızda yer alması sonucu etkileyen diğer bir faktör olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda ayrıca diyabetik olgularda ileri diyabet süresi ( $\geq 120$  ay) ve yüksek HbA1c düzeyi ( $\geq \% 7$ ) ile RSLT kalınlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptadık. Bu bulgu RSLT kalınlığı ile metabolik kontrol arasında ilişki olduğunun bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Takahashi ve arkadaşları 128 diyabetli olgu ve 50 sağlıklı kontrol olgusunu dahil ettikleri çalışmalarında, RSLT kalınlık ölçümlerinin DR şiddeti ile orantılı olarak azaldığını belirtmişlerdir (64).

Çalışmamızda diyabetik retinopatili olgular NPDR ve PDR olmak üzere iki ana gruba ayrılarak değerlendirildi. Proliferatif diyabetik retinopatili olgularda (n=12) *RV*, *MRNFLT* ve *RNFLcsA* değerlerinin, NPDR evresindeki olgulara (n=26) göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Ancak olgu sayısının artırılması ile aradaki ilişkinin daha güçlü bir şekilde saptanabileceği kanısındayız.

Oshitari ve arkadaşları 45 diyabetik retinopatisi olmayan DM olgusu, 24 PDR olgusu ve 31 normal sağlıklı olguyu dahil ettikleri çalışmalarında, RSLT kalınlığı üzerine etkili faktörleri araştırmışlardır. Diyabetik retinopatisi olmayan kadınlarda, diyabetik retinopatisi olmayan erkeklere ve kontrol grubundaki kadınlara göre RSLT'nin daha ince olduğunu, preproliferatif DR grubundaki erkeklerin kontrol grubuna göre RSLT kalınlığının daha ince olduğunu saptamışlardır (65). Ayrıca diyabetik retinopatinin erken safhasında maküla ve RSLT kalınlığında bozulmalar olabildiğini bildirmişlerdir (65).

Çalışmamızda diyabetik retinopatili grup ile DR olmayan grup arasında *MCD* parametresi dışındaki HRT topografik parametreleri açısından anlamlı fark saptamadık. Diyabetik retinopatili grup ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda, diyabetik retinopatili grupta *MRNFLT* ve *RNFLcsA* parametrelerinin anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık. Oysa DR olmayan diyabetikler ile kontrol grubu arasında HRT parametreleri açısından anlamlı fark yoktu. Bu bulgular diyabetik retinopatinin RSLT kalınlığında incelmeye neden olduğunun bir göstergesi olabilir.

Ayrıca çalışmamızda diyabetik olgularda (78 olgu) cinsiyet ile HRT parametreleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Sadece diyabetik retinopatili olgular (38 olgu) cinsiyet yönünden gruplandığında, erkeklerde (21 olgu) *RA* ve *RV* değerlerinin kadınlara (17 olgu) oranla anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit ettik. Diyabetik retinopatili erkeklerde, diyabetik retinopatili kadınlara göre nöroretinal rim dokusunun daha fazla etkilendiği yorumu yapılabilir. Bu sonuçlar Oshitari ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdir (65). Çalışmalardaki olgu sayılarının artırılması ile diyabetin RSLT hasarı oluşumundaki rolü ve etkileyen faktörler hakkında ayrıntılı bilgiye ulaşılabileceği düşüncesindeyiz.

Bazı çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Zangwill ve arkadaşları oküler hipertansiyon tedavi grubundaki diyabetik olan ve olmayan olguların topografik parametreleri arasında fark saptamamışlardır (66). Çalışmada DR açısından bir ayırım yapılmadığı belirtilmiştir (66).

Chiahara ve Zhang ileri diyabetik retinopatili olguları dahil ettikleri bir çalışmada SLO ile yapılan ölçümlerde, optik disk çevresindeki nöroretinal rim hacminde (*RV*) ve optik sinir başı kontur değişiminde (*HVC*) artış saptamışlardır (59).

Klein ve arkadaşları 2085 kişilik diyabetik bir grupta yaptıkları topografik analiz sonrası rim alanını DR şiddetiyle uyumsuz bir şekilde yüksek ölçmüşlerdir. Dört yıl sonra yapılan tekrarlanan ölçümlerde rim alanının arttığını görmüşlerdir. Bunu da artmış HbA1c seviyesinin artmış endonöral sıvı basıncına neden olması olarak açıklamışlardır (67).

Diyabetik hastalarda RSLT hasarı, retinanın her kadranında eşit düzeyde olmamaktadır. Diyabetik retinopatide, inferior retinaya göre superior retinada mikroanevrizmaların ve asellüler kapillerlerin iki kat daha sık bulunduğu bilinmektedir. Superior-temporal retinada, inferior retinanın aksine kan akımının hiperkapni ile arttığını ancak hiperoksi ile azalmadığı gösterilmiştir. Superior bölgedeki bu duyarlılığın, normal vazokonstrüktör yanıtın bu bölgedeki eksikliğinden kaynaklanabileceği tahmin edilmektedir (7).

Sugimoto ve arkadaşları diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik olgularda, sağlıklı olgulara göre retinal kalınlıkta artış, RSLT kalınlığında superior kadranda anlamlı azalma saptamışlardır (60).

Çalışmamızda olguların segmental RSLT değerlendirmeleri *Moorfields* regresyon analizi sonuçlarına göre sınıflandırılarak yapıldı. Wollstein ve arkadaşları global olarak ve optik diskin altı segmentinde optik disk alanı ile nöroretinal halka (rim) alanının logaritması arasında lineer regresyon analizini aynı yaş normal grup ile karşılaştırarak *Moorfields* Regresyon Analizini HRT ölçüm parametreleri arasına sokmuşlardır. Hastanın nöroretinal halka oranı bu karşılaştırmaya göre, normal sınırlar içinde, sınırda, normal sınırlar dışında şeklinde gruplandırılmıştır (32). Çalışmamızda *Moorfields* analizine göre gruplar arasında segmental RSLT incelenmesi lehine yorumlanabilecek anlamlı fark saptanmadı.

Panretinal fotokoagülasyon (PRP) tedavisinin 1967 yılından başlayarak yaygın klinik kullanıma girmesi, diyabetik retinopati ve makülopatinin tedavisinde önemli bir adım olmuştur. Proliferatif diyabetik retinopatide, PRP tedavisinin ciddi görme kaybı (görme keskinliği  $<2/200$ ) riskini anlamlı olarak (%50) azalttığı gösterilmiştir (6).

Retina lazer fotokoagülasyonunun, çeşitli mekanizmalarla normal retina fonksiyonlarını değiştirdiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (6). Yoğun lazer yanıklarının etkisi ile iç retinal katman etkilenecek, peripapiller RSLT'de azalma görülebilmektedir (68). Ayrıca çok yoğun lazer yapılması ve eski lazer skarlarının üzerine lazer uygulanmasının görme alanını daraltabileceği bildirilmiştir (6).

Düşük veya orta şiddette lazer fotokoagulasyonu uygulaması sonrasında oluşan termal hasarın, çoğunlukla hücre dışı düzeyde olduğu ve hücreler arası sıvı emiliminden sonra görme kaybının düzeleceği ileri sürülmüştür (6). Tek gözüne PRP uygulanan hastaların her iki gözlerinin incelenmesiyle elde edilecek optik sinir başı topografik sonuçlarının karşılaştırılacağı prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (6).

Kim ve arkadaşları panretinal lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanan diyabetik retinopatili olgular ile sağlıklı kontrol olgularını karşılaştırmışlardır. Tedavi grubunda (118 göz) PRP öncesi ve PRP sonrası 6. ayda, kontrol grubunda (164 göz) ise başlangıçta ve 6. ayda OCT ile RSLT ölçümleri yapmışlardır. İki grup arasında yaptıkları karşılaştırmada, RSLT kalınlıkları bakımından anlamlı istatistiksel fark saptamamışlardır (68). Ancak HbA1c değeri yüksek olan gözlerde RSLT'deki incelenin anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Tedavi edilen grupta DM süresinin daha uzun olduğu ve başlangıç görme keskinliğinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (68).

Lim ve arkadaşları PRP uygulanmış ve uygulanmamış diyabetik retinopatili gözlerde RSLT'nin kontrol grubuna göre daha ince olduğunu saptamışlardır. Bu incelenin inferior ve nasal kadrantlarda istatistiksel anlamlı düzeyde olduğunu ancak optik diskte glokomatöz bir çanaklaşmanın oluşmadığını OCT ve fundus fotoğrafları ile göstermişlerdir (69).

Çalışmamızda 38 diyabetik retinopatili olgunun 12'sine PRP uygulanmıştı. PRP uygulanan gözlerde, PRP uygulanmamış olan diyabetik retinopatili gözlere göre *RV*, *MRNFLT* ve *RNFLcsA* değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Bu bulgular PRP'nin RSLT'de hasara ve dolayısıyla RSLT kalınlığında incelemeye neden olduğu yönündeki görüşleri desteklemektedir.

Çalışmamıza disk morfolojisini bozan NVD'si olan olguların dahil edilmemiş olması, HRT parametrelerinin etkilenme olasılığını azaltırken, olgu sayısının bu grupta az olması bir dezavantaj teşkil etmektedir. Optik disk morfolojisinin

bozulmamış olduğu PDR olgularının dahil edileceği ek çalışmalar ile PRP tedavisinin RSLT kalınlığı üzerine etkileri hakkında ayrıntılı bilgiler elde edilebilir.

Çalışmamızda diyabetin retina sinir lifi tabakası ve optik sinir üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca RSLT değişikliklerinin diyabetik retinopati ile ilişkisi ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi çalışmanın diğer bir amacıydı. Çalışmamızda ek olarak PRP tedavisinin RSLT kalınlığı üzerine etkileri araştırıldı. Panretinal lazer fotokoagülasyon uygulanan gözlerde (12 göz), PRP tedavisi uygulanmamış olan gözlerle (26 göz) göre RSLT kalınlığının anlamlı olarak daha ince olduğu görüldü.

Çalışmamızda diyabetin RSLT’de incelmeye neden olduğunu saptadık. Diyabetik retinopatili olgular ile diyabetik retinopati saptanmayan olgular arasında RSLT kalınlığı açısından anlamlı fark bulunmaması, buna karşın DR’li olgularda sağlıklı kontrollere göre belirgin RSLT inceliğinin saptanması DR tablosunun RSLT hasarında etkili olabileceğini düşündürdü. Diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik olgular ile sağlıklı kontroller arasında RSLT kalınlığı açısından fark saptanmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak bu bulgular, klinik diyabetik retinopati tablosu yerleşmeden önce RSLT hasarının başladığı ve RSLT hasarının diyabetik retinopatinin erken bir bulgusu olabileceği düşüncemizi desteklememektedir.

Diyabetik retinopati evresi ile RSLT hasarı arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere diyabetik retinopatili olguları NPDR ve PDR olarak iki gruba ayırdık. Yaptığımız analizde PDR olgularında, nöroretinal rim hacminin ve RSLT kalınlığının anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptadık.

Sonuç olarak çalışmamızda, Tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollere göre RSLT kalınlığının daha ince olduğu, diyabetik retinopati varlığı, yüksek HbA1c düzeyi ve ileri diyabet süresi ile bu incelmenin ilişkili olduğu bulunmuştur. *Heidelberg* retina tomografisinin diyabetik hastalarda retina sinir lifi tabakası hasarının saptanmasında ve takibinde yarar sağlayabileceği düşüncesindeyiz.



## SONUÇLAR

1. Diyabetli olgular ve sağlıklı olgular arasında yaş, cinsiyet, göz içi basıncı, renkli görme testi ve merkezi korneal kalınlık değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı. Diyabetik olgularda görme keskinliği sağlıklı kontrol olgularına göre anlamlı olarak düşük saptandı.

2. Diyabetik hastaların HRT ile yapılan optik disk topografik analizlerinde sağlıklı olgulara göre *MRNFLT* ve *RNFLcsA* değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. İki grup arasında HRT'nin diğer parametreleri açısından anlamlı fark yoktu.

3. Diyabet süresi  $\geq 120$  ay olan olgularda HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

4. Diyabetli olgularda cinsiyet ile HRT parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Diyabet süresi  $\geq 120$  ay olan olgularda, diyabet süresi  $< 120$  ay olan olgulara göre *MRNFLT* ve *RNFLcsA* değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.

5. Diyabetik olgularda HbA1c düzeyi  $\geq \% 7$  olanların, HbA1c düzeyi  $< \% 7$  olan olgulara göre *MRNFLT* değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi.

6. Diyabetik retinopatili olgularda yaş, diyabet süresi ( $\geq 120$  ay ) ve HbA1c düzeyi ( $\geq \% 7$ ) DR olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diyabetik retinopatili olgularda görme keskinliği anlamlı olarak daha düşüktü.

7. Diyabetik retinopatili olgular ile DR saptanmayan olguların MKK ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü.

8. Diyabetik retinopatili grupta, diyabetik retinopati saptanmayan olgulara göre *MCD* değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı.

9. Diyabetik retinopatili olgularda *MKK* ile *HVC* değeri arasında anlamlı ancak zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

10. Diyabetik retinopatili olgularda, erkeklerin *RA* ve *RV* değerlerinin kadınlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü.

11. Proliferatif diyabetik retinopatili gözlerde, NPDR'li gözlere göre *RV*, *MRNFLT*, *RNFLcsA* değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu bilgi PDR olgularında RSLT kalınlığının daha ince olduğunu göstermektedir.

12. Panretinal lazer fotokoagulasyon uygulanan gözlerde *RV*, *MRNFLT* ve *RNFLcsA* değerlerinin PRP uygulanmayan olgulara göre daha düşük olduğu saptandı.

13. Olguların segmental *Moorfields* optik disk analizlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda ileri yaş, ileri diyabet süresi ve yüksek HbA1c değerlerinin DR gelişimi için risk teşkil ettiği gösterildi. Diyabet ve MKK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Diyabetik hastalarda RSLT kalınlığının sağlıklı kontrollere göre daha ince olduğu görüldü. İleri diyabet süresi ve yüksek HbA1c düzeylerinin RSLT incelmesi ile ilişkili olduğu saptandı. Diyabetik retinopatili grup ile DR saptanmayan diyabetli olgular arasında RSLT kalınlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı. Ancak diyabetik retinopatili erkeklerde diyabetik retinopatili kadınlara göre nöroretinal rim alanı ve hacminin daha düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca proliferatif diyabetik retinopatili gözlerde ve PRP uygulanan gözlerde anlamlı olarak RSLT kalınlığında incelme olduğu gösterildi. Çalışmamızda diyabetin ve PRP tedavisinin RSLT hasarına neden olduğu ve HRT gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile bu hasarın tespit edilebileceği sonucuna varıldı.

## ÖZET

### **Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda, konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi ile retina sinir lifi tabakası analizi**

**Dr. İbrahim TOPRAK**

Diabetes Mellitus (DM) mikro ve makrovasküler sistemleri etkileyen sistemik bir hastalıktır. Diyabet hastalarında korneal değişiklikler de olabilmesine karşın, en sık rastlanan oküler komplikasyon diyabetik retinopatidir (DR). Diyabetik retinal vakülopatinin en erken önde gelen klinik bulgusunun fonksiyonel bozulma olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur ve DM retina sinir lifi tabakası (RSLT) hasarına ikincil non-glokomatöz optik nöropatiye neden olmaktadır. *Heidelberg* retinal tomografi (HRT) optik disk ve retina sinir lifi tabakası hakkında gerçek zamanlı ve niceleyici bilgi sağlamaktadır.

Çalışmamızın amacı, Tip 2 DM'si olan ve olmayan hastalarda RSLT ve optik diskin HRT II kullanılarak değerlendirilmesiydi.

Çalışma grubu 78 Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hasta [38 DR'si olmayan hasta (Grup-1) ve 40 DR'li hasta (Grup-2)] ve yaş-cins uyumlu 50 normal olgudan (kontrol grubu) oluşmaktaydı. Tüm hastalara ve kontrollere ayrıntılı oftalmolojik muayene, görme alanı testi, merkezi korneal kalınlık ölçümü ve HRT II ile optik disk topografisi uygulandı. Bu olguların sağ gözleri istatistiksel analiz için seçildi. Diyabetik olguların glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyleri kaydedildi.

Yaş, cinsiyet, göz içi basıncı ve merkezi korneal kalınlık ölçümleri diyabet ve kontrol gruplarında benzerdi ( $p>0,05$ ). *Mean retinal nerve fiber layer thickness* (MRNFLT) ve *retinal nerve fiber layer cross-sectional area* (RNFLcsA) parametrelerinin diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Diyabetik hasta grubunda MRNFLT parametresi ileri diyabet süresi ( $\geq 120$  ay) ve yüksek HbA1c düzeyleri ( $\geq \% 7$ ) ile anlamlı olarak ilişkiliydi ( $p<0,05$ ). Grup-1 ile karşılaştırıldığında; Grup-2'de, yaş, diyabet süresi ( $\geq 120$  ay) ve HbA1c ( $\geq \% 7$ )

değerlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Grup-1 ve Grup-2 grup arasında *Mean cup depth* (MCD) değeri bakımından anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.05$ ). *Rim volume* (RV), MRNFLT ve RNFLcsA değerleri proliferatif diyabetik retinopati grubunda ve panretinal lazer fotokoagulasyon tedavi grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak DM, DR ve uygulanan PRP tedavileri RSLT hasarına neden olmaktadır. RSLT hasarının ileri diyabet süresi ve yüksek HbA1c düzeyleri ile ilişkili olduğu saptandı. *Heidelberg* Retinal Tomografi diyabetik hastalarda RSLT hasarının saptanmasında ve takibinde bize yardımcı olabilir.

## SUMMARY

### **Retinal nerve fiber layer analysis in Type 2 Diabetes Mellitus patients with confocal scanning laser ophthalmoscopy** **İbrahim TOPRAK, MD**

Diabetes Mellitus (DM) is a systemic disease that affects micro and macro vascular systems. Although corneal changes may be seen in DM, the most common ocular complication is diabetic retinopathy (DR). There is evidence that functional impairment precedes the earliest clinical manifestations of diabetic retinal vasculopathy and DM causes non-glaucomatous optic neuropathy secondary to retinal nerve fiber layer (RNFL) damage. The Heidelberg retina tomograph (HRT) provides real-time and quantitative information about the optic disc (OD) and RNFL.

The aim of the our study was to evaluate the RNFL and the OD using HRT II in patients with or without type 2 DM.

The study group consisted of 78 patients with type 2 DM [38 patients without DR (Group-1) and 40 patients with DR (Group-2)] and age-sex matched 50 normal subjects (control group). All patients and controls underwent a detailed ophthalmological examination, automated perimetry, central corneal thickness (CCT) measurement and OD topography by using HRT II. Right eyes of these cases were selected for statistical analysis. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) levels of the diabetic patients were noted.

The age, gender, intraocular pressure and CCT measurements were similar in patients with diabetes and in the control group ( $p>0,05$ ). Mean retinal nerve fiber layer thickness (MRNFLT) and retinal nerve fiber layer cross-sectional area (RNFLcsA) parameters were found significantly lower in diabetic patients ( $p<0,05$ ). In the diabetic patient group, MRNFLT parameter was significantly associated with advanced duration of diabetes ( $\geq 120$  months) and higher HbA1c levels ( $\geq 7\%$ ). In Group-2, age, duration of diabetes ( $\geq 120$  months) and HbA1c levels ( $\geq 7\%$ ) were

found significantly higher compared with the Group-1 ( $p < 0,05$ ). There was a significant difference with respect to Mean cup depth between Group-1 and Group-2 ( $p < 0,05$ ). Rim volume, MRNFLT and RNFLcsA parameters were significantly lower in proliferative diabetic retinopathy group and panretinal laser photocoagulation (PRP) treatment group ( $p < 0,05$ ).

In conclusion DM, DR and PRP therapies cause RNFL damage. It is revealed that RNFL damage is associated with advanced duration of diabetes and high HbA1c levels. Heidelberg Retinal Tomograph may help us to detect and follow up the RNFL damage in diabetic patients.

## KAYNAKLAR

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 412–419.
2. Ciulla TA, Amador AG, Ztnman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26: 2653–2664.
3. Tang J, Mohr S, Du YD, Kern TS. Non-uniform distribution of lesions and biochemical abnormalities within the retina of diabetic humans. *Curr Eye Res* 2003;27: 7–13.
4. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14: 240–248.
5. Kurtenbach A, Flogel W, Erb C. Anomaloscope matches in patients with diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240: 79–84.
6. Akar Y, Apaydın KC, Özel A. Panretinal laser fotokoagulasyon tedavisinin optik sinir başı topografisi üzerine etkisinin belirlenmesi. *Retina-Vitreus* 2003;11: 273–279.
7. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type I diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 725–728.
8. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık, 1989.
9. Schubert HD. Nöral retinanın yapısı ve fonksiyonu. Editör: Yetik H, Yanoff *Oftalmoloji*. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 771–774.

10. Marmor MF. Retina pigment eipteli. Editör: Yetik H, Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 775–778.

11. Aydın P, Akova YA, editörler. Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001.

12. Özdek ŞC, Önel M. Retina sinir lifi analizatörü ile retina sinir lifi değerlendirmesi. Retina-Vitreus 1999;7: 12–17.

13. Ozan H. Ozan Anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004.

14. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Optic nerve head drusen associated with abnormally small optic discs. Int Ophthalmol 1987;11: 79–82.

15. Monteiro ML. Anterior ischemic optic neuropathy: a comparison of the optic disc area of patients with the arteritic and nonarteritic forms of the disease and that of normal controls. Arq Bras Oftalmol 2006;69: 805–810.

16. Minckler DS. The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. Arch Ophthalmol 1989;98: 1630–1636.

17. Özcura F, Helvacı MR. Diabetik retinopati ve medikal tedavisi. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2006;15: 132–139.

18. Bayraktar Z. Diabetik retinopati epidemiyolojisi. 2.Baskı. İstanbul: Dilek Ofset; 2000.

19. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102: 520–526.



20. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 527–532.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977–986.
22. Cai XL, Wang F, Ji LN. Risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)* 2006;119: 822–826.
23. Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M. A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 601–606.
24. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996;103: 1815–1819.
25. Wu M, Chen Y, Wilson K, Chirindel A, Ihnat MA, Yu Y, et al. Intraretinal leakage and oxidation of LDL in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49: 2679–2685.
26. Fulcher T, Griffin M, Crowley S, Firth R, Acheson R, O'Meara N. Diabetic retinopathy in Down's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1998;82: 407–409.
27. The ETDRS Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline. Report no: 19. *Arch Ophthalmol* 1995;13: 1144–1155.

28. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26: 275–278.

29. Dubey AK, Nagpal PN, Chawla S, Dubey B. A proposed new classification for diabetic retinopathy: the concept of primary and secondary vitreopathy. *Indian J Ophthalmol* 2008;56: 23–29.

30. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol* 2008;56: 78–88.

31. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, Hao J, Chan K, Lee TW, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy classifiers and stereophotograph evaluation for prediction of visual field abnormalities in glaucoma-suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45: 2255–2262.

32. Yalvaç I, Altunsoy M, Kohen MC. Glokom tanısında Heidelberg Retinal Tomografi. *Glokom-Katarakt* 2009;4: 01–09.

33. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105: 1557–1563.

34. Tekeli O, Turaçlı ME, Atmaca LS, Elhan AH. Evaluation of the optic nerve head with the Heidelberg Retina Tomograph in Diabetes Mellitus. *Ophthalmologica* 2008;222: 168–172.

35. Ozdek S, Lonneville YH, Onol M, Yetkin I, Hasanreisoglu BB. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye* 2002;16: 761–765.

36. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2

diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000;320: 1373–1378.

37. Tikellis G, Wang S, Wong N, Wang JJ, Alex Harper C, Wong TY. Poor metabolic and blood pressure control in patients with diabetic retinopathy attending a tertiary ophthalmic hospital in Australia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80: 208–212.

38. Henricsson M, Berntorp K, Berntorp E, Fernlund P, Sundkvist G. Progression of retinopathy after improved metabolic control in type 2 diabetic patients. Relation to IGF-1 and hemostatic variables. *Diabetes Care* 1999;22: 1944–1949.

39. Keoleian GM, Pach JM, Hodge DO, Trocme SD, Bourne WM. Structural and functional studies of the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1992;113: 64–70.

40. Ohguro N, Matsuda M, Ohashi Y, Fukuda M. Topical aldose reductase inhibitor for correcting corneal endothelial changes in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1995;79: 1074–1077.

41. Ermiş SS, Ermiş F, Erşanlı D. İnsüline bağımlı diyabetes mellitusta santral kornea kalınlığı. *MN Oftalmoloji* 2001;8: 369–371.

42. Hawker MJ, Edmunds MR, Vernon SA, Hillman JG, MacNab HK. The relationship between central corneal thickness and the optic disc in an elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Eye* 2009;23: 56–62.

43. Busted N, Olsen T, Schmitz O. Clinical observation on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 687–690.

44. Larsson LI, Bourne WM, Pach JM, Brubaker RF. Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type 1 and type 2. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 9–14.
45. Altinok A, Sen E, Yazici A, Aksakal FN, Oncul H, Koklu G. Factors influencing central corneal thickness in a Turkish population. *Curr Eye Res* 2007;32: 413–419.
46. Ergin A, Güllü R, Çakmak Y. Diyabetes mellituslu olgularda santral kornea kalınlığı ve retina sinir lifi kalınlığı. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007;49: 91–95.
47. Cankaya AB, Elgin U, Batman A, Acaroglu G. Relationship between central corneal thickness and parameters of optic nerve head topography in healthy subjects. *Eur J Ophthalmol* 2008;18: 32–38.
48. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985;103: 51–54.
49. Lopes de Faria JM, Katsumi O, Cagliero E. Neurovisual abnormalities preceding the retinopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;9: 643–648.
50. Bengtsson B, Heijl A, Agardh E. Visual fields correlate better than visual acuity to severity of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2005;48: 2494–2500.
51. Arend O, Remky A, Evans D, Stüber R, Harris A. Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38: 1819–1824.
52. Harris A, Arend O, Danis RP. Hyperoxia improves contrast sensitivity in early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;80: 209–213.
53. De Seze J, Arndt CF, Stojkovic T, Lebrun T, Debruyne P, Hache JC, et al. Multiple sclerosis with normal neuro-ophthalmological work-up: results of focal

stimulations induced by a scanning laser ophthalmoscope. *Acta Neurol Scand.* 2000;101: 311–314.

54. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology.* 2007;114: 921–926.

55. Konigsreuther KA, Jonas JB. Optic disc morphology in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233: 200–204.

56. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1993;100: 1147–1151.

57. Amano S, Kaji Y, Oshika T, Oka T, Machinami R, Nagai R, et al. Advanced glycation end products in human optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 2001;85: 52–55.

58. Takahashi H, Chihara E. Impact of diabetic retinopathy on quantitative retinal nerve fiber layer measurement and glaucoma screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49: 687–692.

59. Chihara E, Zhang S. Analysis of diabetic optic neuropathy with a topographic laser scanning system (Abstract). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998;102: 431–435.

60. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in Type 2 Diabetes Mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005;219: 379–385.

61. Berker N, Özdemir Y, Çankaya AB. Diyabetik Retinopatide Heidelberg Retinal Tomografi ile Optik Disk Analizi. *Retina-Vitreus* 2008;16: 107–111.

62. Skarf B. Retinal nerve fibre layer loss in diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 709.

63. Parravano M, Oddone F, Mineo D, Centofanti M, Borboni P, Lauro R, et al. The role of Humphrey Matrix testing in the early diagnosis of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2008;92: 1656–1660.

64. 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.

65. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye* 2009;23: 884–889.

66. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Liebmann JM, et al. The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study: study design and baseline factors. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 219–227.

67. Klein BE, Moss SE, Klein R, Magli YL, Hoyer CH. Neuroretinal rim area in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31: 805–809.

68. Kim HY, Cho HK. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Change After Panretinal Photocoagulation in Patients With Diabetic Retinopathy *Korean J Ophthalmol* 2009;23: 23–26.

69. Lim MC, Tanimoto SA, Furlani BA, Lum B, Pinto LM, Eliason D, et al. Effect of diabetic retinopathy and panretinal photocoagulation on retinal nerve fiber layer and optic nerve appearance. *Arch Ophthalmol* 2009;127: 857–862.