



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNOPATİ ŞİDDETİNİN KOROİDAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Utku DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul - 2022





T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNOPATİ ŞİDDETİNİN KOROİDAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Utku DEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya Güngel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul - 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve cerrahi tecrübelerimin gelişmesinde büyük katkıları olan, emeğini ve desteğini hiç esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hülya Güngel'e,

İyi bir göz hekimi olarak yetişmem amacıyla destekleri ve bilgileri ile katkı sunan kliniğimizin değerli tüm uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

Bu süreçte birlikte çalıştığım hastanemizin tüm hemşire, sekreter ve personele,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, bu zorlu eğitim sürecinde yanımda olan, yol gösteren değerli anneme, babama ve kardeşime,

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Utku DEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **I**
İÇİNDEKİLER ..... **II**
KISALTMALAR ..... **III**
TABLO LİSTESİ ..... **IV**
RESİM LİSTESİ ..... **V**
ÖZET ..... **VI**
ABSTRACT ..... **IX**
1.GİRİŞ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1.Koroid Anatomisi **3**
2.2.Diyabetes Mellitus **6**
2.3.Diyabetik Retinopati **7**
2.3.1.Epidemiyoloji **7**
2.3.2.Risk Faktörleri **7**
2.3.3.Patogenez **10**
2.3.4.Sınıflandırma **14**
2.3.5.Klinik Bulgular **20**
2.3.6.Tanı Yöntemleri **21**
2.3.7.Tedavi **24**
3.GEREÇ VE YÖNTEM **27**
4.BULGULAR **33**
5.TARTIŞMA **42**
6.SONUÇ **46**
7.KAYNAKLAR **47**

KISALTMALAR

ACCORD	Action to Control Cardiovaskuler Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation
AFL	Aflibercept
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri
AU	Aksiyal Uzunluk
BCZ	Bevacizumab
DM	Diyabetes Mellitus
DMÖ	Diyabetik Makuler Ödem
DR	Diyabetik Retinopati
EDI	Enhanced Depth Imaging
EİDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FA	Fundus Anjıografi
GIB	Göz içi Basınç
ILM	İç Limitan Membran
KK	Koroid Kalınlığı
KVI	Koroidal Vaskuler İndeks
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NPDR	Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
NVD	Optik Disk Neovaskülarizasyonu
NVE	Optik Disk dışı Neovaskülarizasyon
NVI	İris Neovaskülarizasyonu
OKT	Optik Koherans Tomografi
OKT-A	Optik Koherans Tomografi Anjıografi

PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PRP	Pan Lazer Fotokoagülasyon
RBZ	Ranibizumab
PKC	Protein Kinaz C
RPE	Retina Pigment Epiteli
SDH	Sorbitol Dehidrogenaz
SD	Spektral Domain
SMK	Santral Makula Kalınlığı
SS	Swept Source
TNF	Tümor Nekrozis Faktör
VEGF	Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKI	Vucut Kitle İndeksi
UKPDS	The UK Prospective Diabetes Study
USG	Ultrason
WESDR	The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Diyabetik retinopati sınıflandırması
Tablo 2 Grupların demografik özellikleri
Tablo 3 Grupların EİDGK düzeyleri ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 4 Grupları GIB ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 5 Grupları AU ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 6 Grupları SMK ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 7 Grupları subfoveal KK ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 8 Grupları nazal 500 μm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 9 Grupları nazal 1000 μm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 10 Grupları nazal 1500 μm uzaklıktaki KK ortalamaları ve İstatiksel analizi
Tablo 11 Grupları temporal 500 μm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 12 Grupları temporal 1000 μm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 13 Grupları temporal 1500 μm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo 14 Grupları KVI ortalamaları ve istatiksel analizi
Tablo-15 Grupları total koroidal alan, luminal alan ve stromal alan ölçümlerinin ortalamaları
Tablo 16 KVİ'nin Yaş, GIB, AU, SMK,KK değerleri arasındaki kolerasyonu

RESİM LİSTESİ

Resim 1 Koroidin Histoloji Kesiti
Resim 2 Hafif Non-proliferatif Diyabetik Retinopati Fundus Fotoğrafı
Resim 3 Orta Non-proliferatif Diyabetik Retinopati Fundus Fotoğrafı
Resim 4 Ağır Non-proliferatif Diyabetik Retinopati Fundus Fortoğrafı
Resim 5 Proliferatif Diyabetik Retinopati Fundus Fotoğrafı
Resim 6 Santral Makula Kalınlığının Ölçülmesi
Resim 7 OKT cihazında Koroid Kalınlığının Ölçülmesi
Resim 8 Koroidal Vaskuler İndeksin Hesaplanması

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA RETİNOPATİ ŞİDDETİNİN KOROİDAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Daha önce intraoküler tedavi almamış diyabetik retinopatisi olan ve olmayan diyabetik hastalarda, diyabetik retinopati şiddetinin koroid kalınlığı ve koroidal vaskuler indeks üzerindeki değişimlerini ve aralarındaki kolerasyonu incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 2020 ocak – 2021 mart tarihleri arasında kliniğimize başvuran 72 diyabetik hastanın 115 gözüne ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşlarına, cinsiyetlerine, en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerine, göz içi basınçlarına, refraksiyon bozukluklarına, aksiyal uzunluklarına, biyomikroskobik ön ve arka segment bulgularına dosyalarından ve sistemde kayıtlı verilerden ulaşıldı. Tüm hastaların fundus fotoğrafları sistem üzerinden değerlendirildi. Hastalar ETDRS'ye göre DM olan ama DR'si olmayan, hafif-orta NPDR, ağır NPDR, PDR ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Diyabetik hastalarda koroid kalınlığı ve koroidal vaskuler indeks değişimleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza 72 diyabetik hastanın 115 gözü ve 17 sağlıklı hastanın 30 gözü dahil edildi. Tüm gruplarda koroid kalınlığı en fazla subfoveal alanda ölçüldü. Ortalama subfoveal koroid kalınlığı sağlıklı, DM olan ancak DR olmayan, hafif-orta NPDR, ağır NPDR ve PDR gruplarında sırası ile 255±13.4 μm, 245±19.9 μm, 248±36.4 μm, 235±35.8 μm ve 226±35.4 μm idi. Kontrol grubuna göre PDR'li hastalarda subfoveal, temporal 500 μm, 1000 μm, 1500 μm ve nazal 500 μm, 1000 μm, 1500 μm uzaklıktaki koroid kalınlığı anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). DM olan ancak DR olmayan ve ağır NPDR grubunda kontrol grubuna göre koroid kalınlıkları temporal 500 μm, 1000 μm ve 1500 μm uzaklıkta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Ortalama koroidal vaskuler indeks sağlıklı, Dm olan ancak DR olmayan, hafif-orta NPDR, ağır NPDR ve PDR grubunda sırası ile %67,4±1.0, %66,7±0.9, %66.0±1.0,

%64,1± 1.1, %63,3±0,9 olarak bulundu. Diyabetik retinopatinin şiddeti arttıkça koroidal vaskuler indeks azaldı ve bu istatiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Sonuç: Koroidal vaskuler indeks, diyabetik retinopatinin şiddetinin artması ile anlamlı olarak azalmıştır. Koroidal vaskuler indeks; diyabetik retinopati hastalarında erken tanıda, hastalığın progresyonunu ve prognozunu saptamakta güvenilir bir belirteç olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Retinopati, Koroidal Vaskuler İndeks, Koroid Kalınlığı

EFFECT OF RETINOPATHY SEVERITY ON COROIDAL MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

SUMMARY

Purpose: We aimed to investigate the changes in the severity of diabetic retinopathy on choroidal thickness and choroidal vascular index and the correlation between them In diabetic patients with and without diabetic retinopathy who have not received prior intraocular therapy.

Materials and Methods: In our study, the data of 115 eyes of 72 diabetic patients who applied to our clinic between January 2020 and March 2021 were evaluated retrospectively. Age, gender, best corrected visual acuity, intraocular pressure, refractive error, axial length, biomicroscopic anterior and posterior segment findings of the patients were obtained from their files and data recorded in the system. Fundus photographs of all patients were evaluated through the system. The patients were divided into 5 groups according to ETDRS as DM but no DR, mild-moderate NPDR, severe NPDR, PDR and healthy control group. Choroidal thickness and choroidal vascular index changes in diabetic patients were investigated.

Results: 115 eyes of 72 diabetic patients and 30 eyes of 17 healthy patients were included in our study. In all groups, choroidal thickness was measured mostly in the subfoveal area. The mean subfoveal choroidal thickness was found to be 255±13.4 μm, 245±19.9 μm, 248±36.4 μm, 235±35.8 μm and 226±35.4 μm in healthy, DM but not DR, mild-moderate NPDR, severe NPDR and PDR groups, respectively. Choroidal thickness at subfoveal, temporal 500 μm, 1000 μm, 1500 μm and nasal 500 μm, 1000 μm and 1500 μm distances was significantly lower in patients with PDR compared to the control group ($p < 0.05$). Choroidal thicknesses were found to be significantly lower at 500 μm, 1000 μm, and 1500 μm temporal distances in the DM but non-DR and severe NPDR group compared to the control group ($p < 0.05$).

The mean KVI was found to be %67.4±1.0, %66.7±0.9, %66.0±1.0, %64.1±1.1, %63.3±0.9 in the healthy, Dm but not DR, mild-moderate NPDR, severe NPDR and

PDR groups, respectively. As the severity of diabetic retinopathy increased, KVI decreased, which was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: KVI decreased significantly with increasing severity of diabetic retinopathy. KVI; It stands out as a reliable marker in early diagnosis, in determining the progression and prognosis of the disease in diabetic retinopathy patients.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Choroidal Vascular Index, Choroidal Thickness

1.GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisizliği ile oluşan, hiperglisemi ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır. DM tüm dünyada prevelansı artan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda 2013 yılı itibariyle dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken 2035 yılında bu sayının 592 milyona ulaşacağı varsayılmaktadır (1). DM ve eşlik eden komplikasyonları tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.

Diyabetik retinopati (DR), DM'nin önemli bir komplikasyonu olmakla beraber gelişmiş ülkelerdeki körlüğün en önemli sebebidir (2). DM'nin prevelansının artması ile birlikte DR'nin görülme sıklığı da artacaktır. Yapılan çalışmalarda 40 yaş üzeri DM hastalarında DR prevelansı %34, görmeyi tehdit eden ileri DR prevelansı da %10,2 olarak bulunmuştur (3,4).

DR'nin gelişimi ve ilerlemesi, retina ve çevresindeki dokularda yapısal değişikliklere yol açan bir dizi biyokimyasal ve hemodinamik bozukluğun sonucudur. Bu bozuklukların altında yatan mekanizmalar uzun süredir çalışılıyor olmasına rağmen tam olarak açıklanamamıştır. Kronik hipergliseminin tetiklediği biyokimyasal ve metabolik yolaklar koroid üzerinde değişikliklere neden olmaktadır. Koroidin fonksiyonları düşünüldüğünde bu yapısal değişiklikler DR patogenezinde rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda koryokapilleriste atrofi, kapiller oklüzyon, kapiller lümenlerin daralması, anevrizmalar, koroid kan akımının azalması gibi patolojiler rapor edilmiştir (5,6).

Retina hastalıklarının tanı, tedavi ve takibinde rutin olarak kullanılan optik koherans tomografi (OKT) retina ve çevre dokuların yüksek çözünürlüklü ve gerçek zamanlı görüntülemesine imkân vermektedir. Ancak retina pigment epitelinin hiperreflektivitesi nedeni ile koroidin görüntülenmesi sınırlı kalmıştır. Günümüzde OKT cihazlarında geliştirilen ‘’enhanced depht ımaging (EDI)’’ görüntüleme metodu ve optik koherans tomografi anjıografi (OKT-A) gibi cihazların kullanımının yaygınlaşması ile koroid hakkında daha net ve daha fazla bilgi edinmemizi sağlamıştır.

Koroidal değişikleri göstermede en yaygın kullanılan ve üzerinde en fazla çalışılan belirteç koroid kalınlığıdır. Ancak literatürde DR hastalarında koroid kalınlığının (KK) değişimini inceleyen çalışmalarda fikir birliği sağlanamamıştır. Koroid kalınlığının arttığını, azaldığını ve değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (7,8,9,10).

Koroid vaskuler indeks (KVİ); koroidin stromal ve vaskuler alanlarını gösterebilir, koroiddeki değişimleri nicel olarak değerlendirir. Agrawal ve ark. OKT görüntüleri aracılığıyla koroidin vaskuler yapısını değerlendirmek için KVI'i tariflemişlerdir (11). KVI bize KK'na göre koroiddeki vaskuler yapıların değişimi hakkında daha objektif bilgiler sunmaktadır. Tan ve ark da KVI'in DR'de koroid değişimlerini incelemek için bir OKT parametresi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (12).

Bu çalışmada diyabetli olgularda DR şiddetinin KK ve KVI değişimleri üzerine etkisini ve aralarındaki kolerasyonu incelemeyi amaçladık. Bu amaçla daha önce oküler tedavi almamış olan DR'si olan ve olmayan olgular çalışmaya dahil edildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KOROİD ANATOMİSİ

Koroid, retina ve sklera arasında, arkada optik sinirden önde siliyer cisme kadar uzanan yoğun vaskuler yapıya sahip olan üveal bir dokudur. Retinanın dış segmentlerinin beslenmesinden sorumludur. Arka kutupta yaklaşık 0.22mm olup perifere doğru kalınlığı azalmaktadır (13).

İç yüzeyi retina pigment epiteline sıkı bağlanırken dış yüzeyi skleraya daha gevşek şeklinde tutunmaktadır. Özellikle siliyer arter ve sinirlerin globa giriş yerlerinde, optik sinir etrafında ve vortex venlerinin globtan çıkış yerlerinde skleraya sıkı yapışıklık göstermektedir (13).

Koroid dıştan içe doğru 4 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar; suprakoroid tabakası, stroma, koryokapillaris ve bruch membranıdır (14).

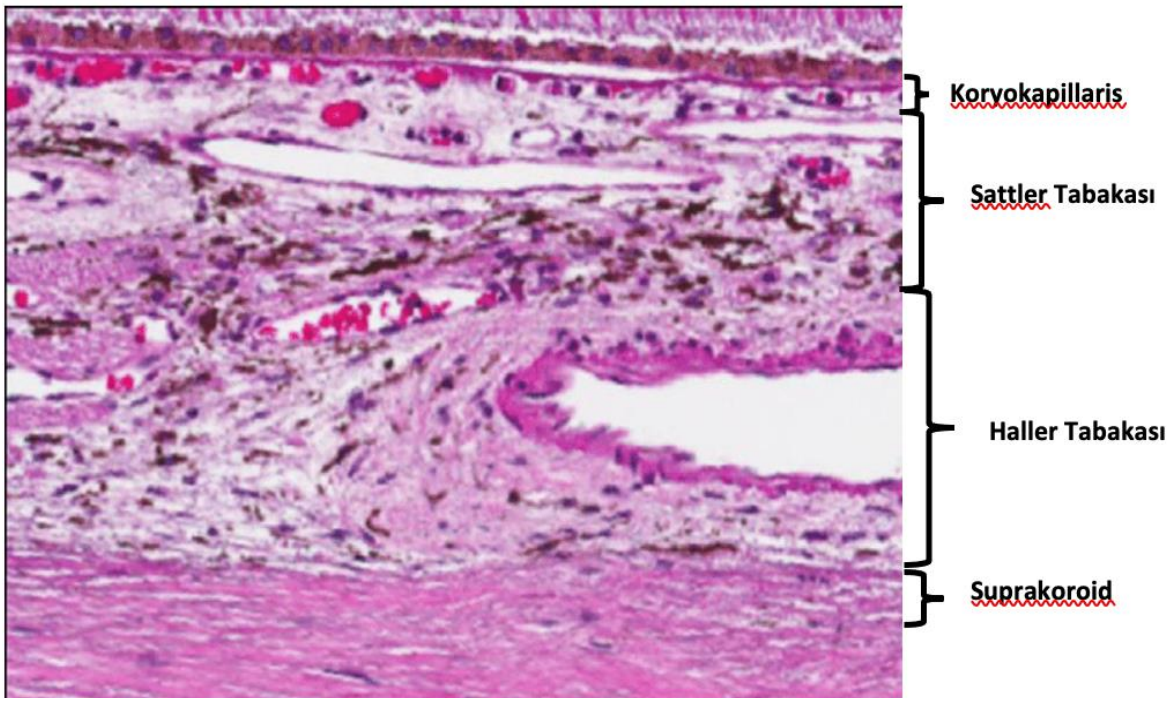
Suprakoroidal tabaka koroidin en dışındaki tabaka olup yaklaşık 30 mikron kalınlığındadır. Elastik ve kollajen fibriller, fibroblastlar, melanositler ve sinir pleksusu tarafından oluşturulur.

Koroid stroması; fibroblastları, mast hücrelerini, melanositleri ve lenfositleri de içeren vaskularize gevşek bağ dokusudur. Dış tabakadaki büyük lümenli vaskuler yapılar Haller Tabakası olarak adlandırılırken iç tabakadaki orta büyüklükteki lümenli vaskuler yapılar Sattler Tabakası olarak adlandırılır. Stromadaki vaskuler yapılar koryokapillaristen farklı olarak fenestra içermezler.

Koryokapillaris; bruch membranına komşu, vaskuler yapıların yoğun anastomoz yaptığı kapiller bir ağ sistemidir. Koryokapillaris en yoğun olarak makulada bulunur, kalınlığı foveada yaklaşık 10 μm, periferde yaklaşık 7 μm kadardır. Koryokapillarisdeki kapiller vaskuler yapılar maddelerin geçişlerine izin veren fenestralara sahiptir. Buradaki fenestralar proteinlere karşı yüksek geçirgenlik

göstererek ekstra vaskuler stromanın onkotik basıncının artmasına aracılık eder. Böylelikle retinadan koroide sıvı geçişi kolaylaşır (15).

Bruch membranı merkezinde elastik liflerin bulunduğu histolojik olarak 5 tabakadan oluşan bir yapıdır. Optik sinirden başlayarak ora serrataya kadar uzanmaktadır. İçten dışa doğru; retina pigment epitelinin bazal laminası, iç kollajen tabaka, kalın elastik tabaka, dış kolajen tabaka ve koryokapillerisin bazal laminasından oluşmaktadır.



Resim 1: Koroidin Histoloji Kesiti

Koroidal Dolaşım

Koroid tabakası kan akımının en yüksek olduğu dokulardan biridir. Koroidin arteriyal dolaşımı anterior ve posterior siliyer arterler tarafından sağlanmaktadır. Uzun posterior siliyer arterler koryokapillarisin ön kısmının kanlanmasını sağlarken kısa posterior siliyer arterler arka kısmının kanlanmasını sağlamaktadır. Kan

koryokapillarise geçtikten sonra venüller aracılığıyla vortex venlerine dökülürler. Vortex venleri de üst ve alt oftalmik veni oluşturturarak venöz sisteme katılırlar (13).

Koroid İnnervasyonu

Koroidin innervasyonu büyük oranda kısa posterior siliyer sinirler tarafından sağlanmaktadır. Kısa posterior siliyer sinirler siliyer gangliyondan çıktıktan sonra optik sinirden yaklaşık 3-4 mm mesafede suprakoroidal alana girerek çok sayıda dal verirler. Koroide girdikten sonra miyelin kılıflarını kaybederler. İki adet uzun posterior siliyer sinir de koroidin ön kısmının innervasyonuna katılmaktadır (16).

Koroidin Fonksiyonları

Koroidin temel fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacını diffüzyon yoluyla sağlamaktadır. Bunun yanında yüksek kan akımı sayesinde termoregülasyonda önemli bir rol oynar. Işık absorbsiyonu sağlar, büyüme faktörlerinin salgılanması ve uveaskleral yol ile aköz humorun drenajını da sağlamaktadır.

2.2.DİYABETES MELLİTUS

DM, insülin sekresyonunda azalma veya insülin direnci nedeni ile oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Uzun süreli hiperglisemi özellikle göz, böbrek, kan damarları başta olmak üzere çeşitli organlarda uzun süreli hasara ve işlev bozukluğuna yol açmaktadır (17). Temel olarak DM makrovaskuler ve mikrovaskuler komplikasyonlara neden olmaktadır. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları inme, iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı şeklinde ortaya çıkabilirken mikrovasküler komplikasyonları da retinopati, nöropati ve nefropati şeklinde ortaya çıkabilir (18).

Amerikan Diyabet Derneği DM'yi aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır (19) :

1.Tip 1 DM

2.Tip 2 DM

3.Gestasyonel DM

4.Diğer Özel Tipler

4.A. β-Hücresinin genetik kusurları

4.B.İnsülin salgılanmasındaki genetik kusurlar

4.C.Endokrinopatiler

4.D. İlaç veya Kimyasal madde kaynaklı diyabet

4.E.Enfeksiyonlar

4.F.Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar

4.G.İmmun aracılı diyabetin yaygın olmayan formları

2.3.DİYABETİK RETİNOPATİ

DR; arterleri, venleri ve kapilleri etkileyen diyabetin sık görülen mikrovasküler bir komplikasyonudur. Diyabetin artan prevelansı ile birlikte birçok ülkede görmeyi tehdit eden önemli bir halk sağlığı problemidir.

2.3.1.Epidemiyoloji

Tüm dünyada 20-65 arası yaş grubunda görülen en önemli körlük nedenlerinden biri DR'dir. Yapılan çalışmalarda 2013 yılı itibariyle dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken 2035 yılında bu sayının 592 milyona ulaşacağı varsayılmaktadır. DM'nin prevelansının artması ile birlikte DR'nin görülme sıklığı da artacaktır. Dünya nüfusunun resmi olarak %1,5–2'sinde diyabet hastası vardır. Bu nüfusun %25'inde herhangi bir seviyede DR mevcuttur. DR gelişiminde hastalığın süresi öncelikli kriterdir. Buna ek olarak nefropati varlığı, hipertansiyon, kronik hiperglisemi gibi diğer faktörler de DR riskini arttırırlar.

Winconsin Epidemiyolojik Retinopati çalışmasında (WESDR) 30 yaş altında diyabet tanısı alan hastalarda diyabet süresi 5 yıldan az ise DR prevelansı %17 , 15 yıldan fazla ise %97,5; 30 yaş üzerinde diyabet tanısı konulun hastalarda DR prevelansı sırasıyla %28.8 ve %77.8'dir (20).

Framingham çalışmasında da 52-85 yaş arasındaki hastalarda DR prevalansı; 52-64 yaş arasında %2.1, 65-74 yaş arasında %2.9 ve 75-85 yaş arasında %7.0 olarak bulunmuş tüm gruplarda prevalans %3.1 olarak bulunmuştur (21).

Ülkemizden yapılan çalışmalarda da DR prevalansının, tip 1 DM'de %20,2 tip 2 DM'de%21,3 olduğunu bildirilmiştir (22).

2.3.2.Risk Faktörleri

Diyabet Süresi: DR için en önemli risk faktörü diyabetin süresidir. Hastalığın süresi arttıkça DR ve diyabetik makuler ödem (DMÖ) görülme sıklığı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyabet hastalarının 4. yıl, 10. yıl ve 25. yıl sonuçları incelendiğinde diyabet süresi arttıkça DR insidansı artmaktadır. Aynı zamanda diyabet

süresinin artması DR'nin şiddetlenmesine ve DMÖ görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır. (23,24,25).

Cinsiyet: Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olmakla beraber DR'de cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunamamıştır (26).

Genetik Faktörler: Monozigotik ikizlerde dizogitik ikizlere göre DR'nin ortaya çıkış süreci ve progresyonu daha benzer olması genetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca DR patogenezinde rol oynayan aldoz redüktaz, vaskuler endotelyal büyüme faktörü, tümör nekrozis faktör - beta 1, anjıotensin dönüştürücü enzim genlerindeki polimorfizimlerin DR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27,28,29,30).

Irk ve Etnik Köken: DR'nin prevelansı toplumlar arasında farklılık gösterebilir. Avrupa, Yeni Zellanda ve Pasifik bölgesindeki DR prevelansını karşılaştıran bir çalışmada bölgeler arasında anlamlı bir fark bulunmazken Polinezyalı popülasyonda Avrupa popülasyonuna göre prevelansın arttığı ortaya koyulmuştur (31).

Birleşik Krallıkta yapılan başka bir çalışmada Asya kökenli insanlarda Avrupa kökenli insanlara göre DR prevelansı yüksek bulunmuştur (32).

Glisemik Kontrol: Diyabetli olgularda sıkı kan şekeri regülasyonu komplikasyon riskini azalttığı bilinmektedir. Diyabetin sıkı kontrolü ve HbA1c'nin %6-7 arasında tutulması DR gelişimini önemli oranda azaltır (33). Yapılan bir çalışmada iyi glisemik kontrolü olan ve olmayan tip 1 DM'li hastalar karşılaştırıldığında iyi glisemik kontrolün DR gelişme riskini %23,3'den %6,2'ye azalttığı bulunmuştur (34).

ACCORD (Action to Control Cardiovaskuler Risk in Diabetes) çalışmasında HbA1c düzeyi %6'dan az olan grupta DR prevelansı %7,3 iken, HbA1c düzeyi %7-7,9 olan grupta DR prevelansı %10,4 olarak bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Diyabetik hastaların hedef HbA1c düzeyi konusunda bir konsensüs olmamakla birlikte ACCORD çalışmasında HbA1c düzeyinin %6,0, ADVANCE (Action in

Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) çalışmasında %6,5, Amerikan Diyabet Birliği ise %7'nin altında olmasını önerilmektedir.

Sistemik Kan Basıncı: Sistemik tansiyonun normal seviyelerde olması DR progresyonunu ve kötü görsel sonuçları azalttığı gösterilmiştir. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında sistemik kan basıncının 140/70'in altında olması DR progresyonunda %35 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sistemik tansiyonun kontrolü kötü görsel sonuçları %47 oranında azalttığı gösterilmiştir (35). Yapılan başka bir araştırmada sistolik kan basıncınının 10mmhg artışı DR gelişimini 1,23 kat, ciddi DR gelişmesini ise 1,19 kat attırdığı gösterilmiştir (36). Ancak ADVANCE ve ACCORD çalışmalarında sıkı sistemik tansiyon kontrolü ile standart tedavi arasında DR progresyonunda anlamlı fark olmadığı da gösterilmiştir.

Hiperlipidemi: Yüksek kolesterol ve lipit seviyelerinin sert eksuda oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir. Kolesterol seviyesi 200 mg/dl altında olan diyabetik hastalarda kolesterol seviyesi 240 mg/dl ve üzerinde olan hastalara göre daha az sert eksuda ile karşılaşıldığı gösterilmiştir. Aynı şekilde LDL (Low Density Lipoprotein) düzeyi 130 mg/dl'nin altında olan hastalarda LDL düzeyi 160 mg/dl'den yüksek olan hastalara göre daha az sert eksuda ile karşılaşılmıştır (26).

Obezite: Obezite ve DR arasındaki ilişki çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Vucut kitle indeksi (VKI) 30 kg/m2'den fazla olan hastalarda diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında obezite varlığı DR gelişimi için risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (37). Başka çalışmalarda da VKI 20 kg/m2'den düşük olan hastalarda VKI'si normal olan hastalara göre DR riskinin 3 kat fazla olduğu da gösterilmiştir (38).

Sigara Kullanımı: Sigara kullanımı ile DR gelişimi arasında ilişki net ortaya koyulamamıştır. Sigara kullanımının trombosit agregasyonunu artırması ve vazokonstruksiyona neden olması ile retinopati gelişimini tetikleyebilir.

Fiziksel Aktivite: Fiziksel aktivitenin metabolik etkilerinden dolayı DR prevelansında azalmaya yol açacağı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada kadınlardaki günlük aktivitelerinde 10 dakikalık bir atışın olması DR gelişimini %75 oranında azalttığı bulunmuştur. Ancak bu etki erkeklerde görülmemiştir (39).

2.3.3.Patogenez

DR retinal vaskuler yapıları etkileyen bir mikroanjıopati tablosudur. Hipergliseminin etkisi ile prekapiller arterioller, kapiller ve venüllerde yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. DR'deki en erken histolojik vaskuler değişiklik perisitlerin kaybıdır. Perisitler; kontraktil yapıda olup kapiller endotelinin çevresinde yer alır ve mikrovaskuler otoregulasyondan sorumludurlar. Perisitlerin kaybı ve perisit endotel arasındaki bağlantının bozulması ile perisitlerin endotel hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkinin bozulması sonucunda endotel hücre proliferasyonu ve hiperselüler mikroanevrizma görülmektedir (40).

DR'de kapiller bazal membranda fibriller kollejen birikimi ile birlkte kapiller bazal membran kalınlaşması görülmektedir. Bu durum endotel hücreleri ile perisitler arasındaki iletişimin bozulmasına neden olur. Bu vaskuler değişiklikler kapiller disfonkisyonuna neden olarak sızıntı ve mikrovaskuler okluzyona sebep olur. Mikrovaskuler okluzyon sonucunda retinal iskemi ve arteriovenöz şantlar meydana gelebilir. İskemik retinadan salgılanan vaskuler entotelyal büyüme faktörü salınımına neden olarak vaskuler permabilite artabilir, neovaskularizasyon gelişebilir.

Diyabetik hastalarda retinopati gelişimden sorumlu olan belli başlı biyokimyasal değişiklikler de şu şekilde incelenebilir.

İleri Glikasyon Son Ürünleri

İleri glikasyon son ürünleri (AGE); proteinlerin, lipitlerin ve nükleik asitlerin serbest amino grupları ile glukoz ve früktoz gibi indirgeyici şekerlerin non-enzimatik reaksiyonu ile oluşan heterojen bir moleküldür (41). Bu reaksiyonun ilk ürünü schiff bazıdır ve bu baz spontan bir şekilde amadori ürününe dönüşür. Oksidasyonun olaya eşlik etmesi ile birlikte amadori ürünü AGE'ye dönüşür. AGE birikimi perisitlerin kaybı, oksidatif hasara ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna yol açmaktadır (42). Yüksek düzeyde AGE'ye maruz kalmanın vaskuler komplikasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir. Ratlarla yapılan çalışmalarda diyabet gelişiminden 26 hafta sonra retina kapillerinde AGE birikiminde artış ve perisit kaybı görülmüştür. Bir AGE inhibitörü olan Aminoguadin ile tedavi sonrasında AGE birikiminin büyük ölçüde azaldığı, mikroanevrizma ve perisit kaybının önlendiği gösterilmiştir (43). Yine ratlarla yapılan başka bir çalışmada 29 haftalık diyabetten sonra aselüler kapillerde artış ve bazal membranda kalınlaşma tesbit edilmiştir. AGE inhibitörü olan pridoksamin ile tedavi ile retina kapiller kayıba karşı korunmuş ve bazal membran protein üretimi sınırlandırılmıştır (44). AGE'ler özelikle perisit kaybı ile ilişkilendirilse de hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak transkripsiyon faktörlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna yol açarak inflamasyona da katkıda bulunur (45).

Polyol Yolu

Diyabette polyol yolu fazla glukozu metabolize eder. Retinal hücrelerde bulunan aldoz redüktaz enzimi nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'ın kofaktör olarak kullanıldığı bir reaksiyon ile glukozu sorbitole indirger. Sorbitol daha sonra sorbitol dehidrogenez (SDH) ile fruktoza dönüştürülür (46). Ancak ikinci reaksiyonun daha yavaş olması sorbitolün zamanla hücre içinde birikmesine neden olur. Hücre içinde biriken sorbitol mitokondriyal ozmotik hasara neden olur. Bu reaksiyonlarda NADPH ve NADH'ın kofaktör olarak kullanılması hücre için önemli bir antioksidan olan glutatyonun yenilenmesini azaltır. Dolasıyla hücrelerin antioksidan kapasitesi azalır ve hücreler oksidatif strese açık hale gelir.

Polyol yolu ile oluşan früktoz ve früktoz-3-P ileri glikasyon ürünlerinin üretimine de neden olabilir (47).

DR patogenezinde polyol yolunu araştıran çalışmalar ilk olarak galaktoz ile beslenen diyabetik hayvanlarda yapılmıştır. Bu çalışmalarda aldoz redüktaz inhibitörlerinin DR bulgularının insidansını ve şiddetini azaltabildiği ancak uzun dönemde vaskuler hasarları önleyemediği gösterilmiştir (48). Aldoz redüktaz aktivitesinin artması retinal hücrelere hasar verdiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda aldoz redüktaz aktivitesi ile perisit ve endotel hücrelerinin sağ kalıtımı azalttığı ancak aldoz redüktaz inhibitörlerinin bu durumu tersine çevirdiği gösterilmiştir (49,50).

Polyol yolu DR sırasında başka patofizyolojik değişiklerle de ilişkilendirilmiştir. Bunlardan birisi de kapiller bazal membran kalınlaşmasıdır. Çalışmalarda aldoz redüktaz inhibitörlerinin kullanılması bazal membranın kalınlaşmasını önleyebildiğini göstermiştir (51). Son kanıtlar DR gelişiminin engellenmesi için hem sorbitolün hem de früktozun inhibisyonunun yararlı olabileceğini gösterir.

Protein Kinaz C Aktivasyonu

Protein Kinaz C **(**PKC)**,** 12 izoformdan oluşan bir serin/treonin kinazdır. DR patofizyolojisinde PKC-α, -β, -δ, ve -ε aktive olan izoformlarıdır. Özellikle PKC β1/2 DR gelişimi ile yakından ilişkilidir (52). Hiperglisemik ortamda temel aktivatörü olan diaçilgliserolün (DAG) sentezinin artması ile aktifleşir. PKC sayısız fizyolojik sürecin düzenlenmesinde rol alan bir enzimdir. PKC'nin aktivasyonu ile endotel geçirgenlik artışı, endotel hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, VEGF ekspresyonunda artışa neden olur (53). Ayrıca endotel hücreleri, düz kas hücreleri, perisitler ve mezanjiyal hücrelerde reaktif oksijen ürünlerinin üretimini destekleyen NADPH oksidazın aktivasyonuna da neden olur (52).

Oksidatif Stres

DR patofizyolojisinde reaktif oksijen ürünleri kritik bir rol oynar. Retinada hipergliseminin neden olduğu oksidatif hasarda 4 klasik metabolik yolun rol oynadığı bildirilmiştir. Bunlar; PKC yolunun aktivasyonu, polyol yolu aktivasyonu, heksozamin yolunun aktivasyonu, AGE'lerin hücre içi oluşumudur (54,55). Bu yolların yanı sıra düzensiz epigenetik modifikasyonlar, yüksek düzeyde aktive nükleer faktör-κB aktivitesi de dahil olmak üzere nükleer faktörlerin anormal aktivitesi DR'de reaktif oksijen ürünleri ile ilişkilendirmiştir (56,57). Özelikle oksidatif stresin neden olduğu epigenetik modifikasyonlar kan glukoz düzeyleri normale dönse bile etkilerini uzun bir süre devam ettirebilir (58). Ek olarak, hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres, DR'de; mitokondriyal defektler, hücresel apoptoz, inflamasyon, lipid peroksidasyonu, yapısal ve fonksiyonel değişiklikler (mikro dolaşım anormallikleri ve nörodejenerasyon) meydana getirir. Hiperglıseminin tetiklediği oksidatif stres ve aktive ettiği yolaklar kapiller bazal membranda kalınlaşma, endotel ve perisit kaybına ve kan retina bariyerinde hasara da yol açmaktadır (59).

İnflamasyon ve Lökostaz

DR'de inflamasyonun rolü belirgin olmakla birlikte karmaşık bir süreçtir. Hiperglisemi, oksidatif stres, AGE oluşumu ve hipertansiyon inflamasyonu tetikleyip sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, VEGF'in, nitrik oksit regülasyonunda değişikliklere ve NF-KB sinyalinin oluşmasına neden olmaktadır. Hücre içi sinyal yolaklarının aktifleşmesi ve sitokin ekspresyonu lökosit adezyonu ve lökostaz ile sonuçlanır (60,61). DR patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir.

Yapılan çalışmalarda lökositlerin yüzeyindeki karbonhidrat zincirlerinin ekspresyonundaki değişiklikler lökosit aktivasyonuna yol açtığı ve endotel hücrelere yapışmasını büyük ölçüde artırdığı gösterilmiştir.Bu değişimi sağlayan C2GNT enzimi hiperglisemi ve TNF-α ile indüklenip diyabetik hastalarda yüksek aktivite göstermektedir. Ayrıca bu enzim diyabette noröpati ile de ilişkilendirilmiştir (62).

Mikroglia, makrofaj ve immun hücrelerin aktivasyonu ile lokal inflamasyon tetiklenmektedir. Mikrogliaların aktivasyonu proinflamatuvar sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, matriks metalloproteinazlarının ve nitrik asit üretiminin artmasına yol açabilir. Mikroglia aktivasyonunu bloke eden minosiklin kullanımı diyabetik retinopatiyi önlemek için faydalı olabilir (63,64). İntravitreal triamsinolon asetonoid ve nepafenak gibi antiinflamatuvar ilaçların kullanımı VEGF ekspresyonunu, hücre ölümünü ve vaskuler permabiliteyi azalttığı gösterilse de diyabetik retinopati gelişimini engelleyememiştir (65,66).

2.3.4.Sınıflandırma

DR için günümüzde kabul edilen sınıflandırma Modifiye Airlie House sınıflamasını ve fundus görünüm evrelenmesi ile gerçekleştirilen "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) grubunun geliştirdiği sınıflamadır. ETDRS DR'nin evrelendirilmesinde altın standarttır (67).

DR'de hastalığın takip sıklığını belirlemek, progresyonunu analiz etmek ve tedavi yöntemlerini belirlemek için sınıflandırma önemlidir. Sınıflandırma, takip ve tedavi yönetimi ETDRS çalışması ile büyük ölçüde belirlenmiştir (67).

ETDRS çalışmasında DR, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

Neovaskularizasyonun görülmediği evre NPDR evresidir. Hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 evreye ayrılır.

Hafif NPDR

DR'nin başlangıç evresidir ve genellikle ilk bulgu olarak makula temporalinde mikroanevrizma gözlenir. Bu evrede sadece seyrek mikroanevrima görülür.



Resim 2: Hafif Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

Orta NPDR

Mikroanevrizmalara ek olarak retinal hemorajiler, sert eksudalar, venöz boncuklanma, hafif intraretinal mikrovaskuler anomaliler ve yumuşak eksuda görülebilir.



Resim 3: Orta Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

Ağır NPDR

4-2-1 kuralı mevcuttur. Buna göre aşağıdaki özeliklerden birinin olması ağır NPDR olarak adlandırılır.

- 4 kadranda yoğun retinal hemorajiler ve mikroanevrizma
- 2 veya daha fazla kadran venöz boncuklanma
- 1 veya daha fazla kadranda intraretinal mikrovaskuler değişiklikler (IRMA)

Çok Ağır NPDR**:** 4-2-1 kuralına göre yukarıda sayılan özeliklerden en az ikisinin olmasıdır.



Resim 4: Ağır Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

Proliferatif Diyabetik Retinopati

Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumunun ve fibröz doku çoğalmasının görüldüğü evredir.



Resim 5: Proliferatif Diyabetik Retinopati

Erken PDR

Retina yüzeyinde NVE ve/veya optik disk'te 1/3 disk çapından küçük NVD görülür.

Yüksek Riskli PDR

Optik disk başında 1/3 disk çapından büyük NVD veya NVD ile birlikte vitreus hemorajisi veya 1/2 disk çapından büyük NVE ile birlikte vitreus hemorajisi görülmesidir.

İleri PDR

Neovaskularizasyona fibröz prolifreasyonun eşlik etmesidir. Fibrotik membranlar, traksiyonel retina dekolmanı ve yoğun vitreus hemorajisi görülmesi ile karakterizedir.

Hastalığın Evresi		Fundus Muayene Bulgusu
NPDR	Hafif	Sadece mikroanevrizmalar
	Orta	• 1-3 kadranda şiddetli retinal hemoraji • Hafif IRMA • Bir kadrandan fazla olmamak şartı ile venöz boncuklanma • Yumuşak eksuda
	Ağır	4-2-1 kuralına göre aşağıdakilerden biri veya daha fazlası • 4 kadranda şiddetli hemoraji • 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma • 1 veya daha fazla kadranda orta IRMA
	Çok Ağır	Ağır NPDR bulgularından 2 veya daha fazlası
PDR	Erken	NVE ve 1/3 disk alanından küçük NVD
	Yüksek Riskli	• 1/3 disk alanından büyük NVD • Herhangi boyutta NVD ile birlikte vitreus hemorajisi • 1/2 disk alanından büyük NVE ile birlikte vitreus hemoraji
	İleri Evre	Traksiyonel retina dekolmanı,Rubeozis iridis,Yoğun Vitreus hemorajisi bulunması

Tablo 1: Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

Diyabetik Makulopati

DR'nin her aşamasında görülebilen diyabetik makulapati non-proliferatif evrede görme kayıplarının %80'inden sorumludur. Diyabetik makulopati; diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve iskemik makulopati olmak üzere iki başlıkta incelenebilir.

Diyabetik Makula Ödemi

DR evrelerinin herhangi birinde görülebildiği gibi retinopatinin şiddeti arttıkça görülme sıklığı da artmaktadır. DMÖ görülme oranı hafif NPDR'de %3, orta-ağır NPDR'de %38 ve PDR'li hastalarda %71 olarak bulunmuştur (68).

DMÖ makula yerleşimine göre fokal, diffüz ve mikst dip olmak üzere incelenebilir.

Fokal DMÖ: Makula merkezinden 1500 mikron (yaklaşık bir disk çapı) ve daha yakın bölgede retinal kalınlaşma ve sert eksuda varlığıdır. Mikroanevrizma kümelerinden sızıntı sonucunda oluşur. Sıklıkla lipid ve lipoprotein yapıda olan sert eksudalar ödem çevresinde görülmektedir.

Diffüz DMÖ: Makula merkezinden iki veya daha fazla disk çapındaki retinal kalınlaşmalardır. İç kan retina bariyerin yaygın şekilde bozulması ile oluşmaktadır. Retinal kapillerden ve arteriollerden diffüz sızıntı vardır. İleri dönemlerde retinada kistoid boşluklar oluşur.

Mikst DMÖ: Fokal ve diffüz DMÖ bulgularının birlikte görüldüğü durumdur.

İskemik Makulapati

DR'de görme prognozunu etkileyen önemli antitelerden birisi de iskemidir. Perifoveal kapillerin tıkanması sonucunda makulada perfüze olmayan alanlar ve foveal avasküler zonda genişleme, düzensizleşme, kapiller halkalarda devamsızlık ve foveal avaskuler zon çevresinde mikroanevrizmalar görülebilir. Özellikle foveal avaskuler zonun 1000 mikronun üzerine çıkması görme prognozunu olumsuz etkilemektedir (69).

2.3.5.Klinik Bulgular

Mikroanevrizma**:** DR'de ilk bulgu olarak görülebilir. Kapiller perisit kaybı ve intralüminal basınç artışı sonucunda gelişmektedir. Genellikle arka kutupta, iç kapiller pleksusta (ganglion hücre tabakasında) yer alıp başlangıç döneminde kırmızı parlak olarak görülürken zamanla hyalinizasyona bağlı sarı renge döner. FFA'da erken dönemde küçük hiperflorasans noktalar olarak görülürken geç evrede sızıntı nedeni ile diffüz hiperflorasans olarak görülmektedir.

İntraretinal Hemorajiler: Kapiller, venüller ve mikroanevrizmaların rüptürü sonucunda oluşan yuvarlak veya pençe şekilli oluşumlardır. Genellikle dış pleksiform ve iç nükleer tabakaya yerleşmektedir.

Sert Eksuda: Serum lipid ve lipoproteinlerinin dış pleksiform tabakada birikmesi ile oluşan sarı-beyaz renkte görülebilen oluşumlardır. Hiperlipidemi varlığında sert eksudalar artabilir. FFA'da genellikle büyük yoğun eksudalar hipofloresans şeklinde kendini gösterebilir.

Yumuşak Eksuda: Retina sinir lifi tabakasındaki infarktlar ile oluşan tipik atılmış pamuk görünümde sınırları düzensiz oluşumlardır. FFA'da lokal iskemiye bağlı fokal hipofloresans şeklinde kendini göstermektedir.

Venöz değişikler: Venüllerin duvarlarındaki incelme nedeni ile venöz dilatasyon alanları, tortuosite ve kıvrımlanma artışı görülebilir.

IRMA: Arterioller ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı, telenjektazik, patolojik vaskuler yapılardır. Kapiller yatak by-pass edildiğinden kapiller hipoperfüzyon alanlarına komşu bölgede görülebilir.

Neovaskularizasyon: Retina iç yüzeyi ile internal limitan membran (ILM) arasında iskemiye sekonder gelişen patolojik vaskuler yapılardır. Zamanla ILM'yi delerek vitreus boşluğuna ilerleyebilir. Lokalizayona göre 3 grupta incelenebilir.

NVD: Optik sinir başında veya optik sinir başının bir disk mesafesi kadar uzağında görülen neovaskularizayonlardır.

NVE: Optik diskten uzakta herhangi bir noktada görülen neovaskularizasyonlardır.

NVI: İris yüzeyinde görülen neovaskularizasyonlardır.

Vitreus Hemorajisi: İskemiden kaynaklanan neovaskuler doku nedeni ile preretinal ve vitreus hemorajisi görülebilir. Ani görme kaybı ile prezente olabilir.

2.3.6.Tanı Yöntemleri

DR tanısında rutin göz muayenesi görme keskinliğinin tespit edilmesi, göz içi basınç ölçümü, biyomikroskobik muayene ve dilate pupıllada fundus muayenesinin yapılması ile başlanmalıdır. Tanıya yardımcı görüntüleme yöntemleri ise evreleme, prognoz tayini ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde yardımcı olur.

Oftalmoskopi

Direkt ve indirekt oftalmoskopi yapılabilir. Direkt oftalmoskopi yüksek büyütmeli görüntü sağlarken steroskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biyomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Pupilla dilatasyonu yapılarak yapılan fundus muayenesi DR'nin tesbit edilmesinde %50 oranında duyarlılığı arttırdığı saptanmıştır (70).

Fundus Floresein Anjıografi (FFA)

DR tanısında altın standart tanı yöntemidir. Sodyum floresein 376 dalton molekül ağırlığında, suda çözünebilen bir moleküldür. Floresein molekülleri belirli bir dalga boyu ışık ile uyarıldığında floresans vermektedir. Bu floresansı görmek için özel filtreler ve bariyerler kullanılmaktadır.

5 ml %10'luk Sodyum floresein periferik bir venden sistemik dolaşıma verilir. %70-85'i plazma proteinlerine bağlanırken geri kalan kısmı serbest floresein olarak dolaşımda kalır. Plazma proteinlerine bağlı olan floresein floresans vermez. Kan retina

bariyeri sağlam olan normal gözlerde serbest floresein damar dışına çıkmaz ancak kan retina bariyeri bozulduğunda floresein kaçakları meydana gelir.

DR'de evreleme, prognoz ve tedavi planlamasında önemli bir yere sahiptir. FFA'da mikro anevrizmalar hiperfloresans noktalar şeklinde gözükürken sızıntı olup olmadığı anlaşılabilir. NVD ve NVE'den kaynaklanan yoğun sızıntı hiperfloresans şeklinde görülür. Kapiller non-perfüze alanlar ve iskemik bölgeler tesbit edilebilir.

Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT; retina, koroid, ön segment, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının yüksek çözünürlüklü tomografik kesitler alarak görüntüleme yapan, tekrarlanabilirliği kolay, non-kontakt ve gerçek zamanlı bir görüntüleme yöntemidir. Dokulara gönderilen ve geri yansıyan yaklaşık 800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma ve gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek dokuların yüksek çözünürlüklü kesit görüntülerini sunan bir cihazdır.

OKT çalışma prensibi olarak ultrasonografiye (USG) benzer. USG'de ses dalgalarının yansıma özellikleri kullanılırken OKT'de ışık dalgalarının yansıma özellikleri görüntüleme işleminde kullanılmaktadır. OKT cihazlarında 840 nm diod lazer ışını kullanılır. 840 nm dalga boyundaki lazer ışını ışın ayıracı ile ikiye ayrılır. İlk demet oküler ortama girerek farklı katmanlarda geri yansırken ikinci demet referans ışın olarak görev yapar ve bilinen değişken bir mesafedeki referans aynadan geri yansır. Geri yansıyan ışınlar birbiri ile karşılaşarak interferans sinyalini ortaya çıkarırlar. Referans ışın yolundaki referans aynanın hareket etmesi ile farklı derinlikteki yapılar analiz edilir. Yansıyan ışığın şiddetinin farklı olması ile dokuların reflektivitesi belirlenir. Referans aynanın hareketi sırasında detektördeki sinyallerin boyu ölçülür. 500 ayrı noktanın optik yansıtıcılıklarının dokudaki uzaklıklarına göre işaretlenmesi ile A-tarama, 100 tane ardışık A-taramanın birleştirilmesi ile B-tarama görüntü elde edilir.

OKT, DR'de makula ödemi, eksuda, kistoid makula dejenerasyonu, seröz makula dekolmanı, retinal kanamalar, retina içi hiperreflektif noktalar, elipsoid zon

bozuklukları ve vitreomakuler yüzey patolojilerin tesbitinde yardımcı olmaktadır. DR'nin tanı, tedavi ve prognozu hakkında yol göstericidir.

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A)

Belli bir retina alanının ardışık OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareket kontrastını elde ederek ve bunları işleyerek retinal ve koroidal damar ağının detaylı görüntülenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Retina ve koroidin mikrovasküler yapısının yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu değerlendirilmesini sağlayan teknik yüzeyel ve derin retinal kapiller pleksusun haritalanmasına ve damar yoğunluğunun belirlenmesine izin verir ve aynı zamanda foveal mikrovasküler ağda patolojik değişiklikleri göstermede fayda sağlamaktadır. Non invaziv ve tekrarlanabilirliğinin kolay olması nedeni ile kullanımı yaygınlaşmıştır.

OKTA; 3×3, 4.5×4.5, 6×6, 9×9 ve 12×12 mm'lik küçük alanların analizini yapmaktadır. Cihaz içerisinde yer alan yazılımlar ile retinal vasküler dolaşımı yüzeysel vasküler pleksus, derin vasküler pleksus, dış retina ve koryokapillaris olmak üzere dört segmentte analiz edebilir. Özelikle daha çok yüzeyel vaskuler yapıyı gösteren FFA'ya nazaran peripapiller ve derin retinal kapiller pleksus görüntülenmesi ile retinal vaskuler yapılar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır.

OKT-A ile DR'de mikroanevrizmalar, non-perfüze alanlar, mikrovaskuler anomaliler, faz düzensizlikleri, damar yoğunukları tesbit edilebilir, DR'nin tanı, tedavi ve prognozu hakkında yol gösterici olabilir.

2.3.7.Tedavi

DR tedavisinde öncelikli hedef sıkı kan şekeri regülasyonudur. HBA1C'de %1'lik bir azalma DR riskini %31 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (71).

Hastalığın ilerlemesini ve komplikasyonlarını engellemek, tedavi başarısını sağlamak için kan şekeri regülasyonun yanında özelikle tansiyon regülasyonu başta olmak üzere sistemik yandaş hastalıkların kontrolü de önemlidir.

Lazer Fotokoagülasyon

DR de lazer fotokoagülasyonun etkinliği ve güvenilirliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve tedavide altın standart olarak kabul edilmiştir (72,73). Lazer tedavisinde retinaya ulaşan enerjinin dokuda oluşturduğu termal etki ile doku koagülasyonu hedeflenmektedir. İskemik dokuların destrüksiyonu, iskemik dokudan anjıogenik faktörlerin ve sitokinlerin ekspresyonunda azalma beklenmektedir. Böylelikle neovaskularizasyon gelişiminin önlenmesi ve sitokinlerin oluşturduğu makula ödeminin önlenmesi hedeflenmektedir.

DR de lazer tedavisi; sızdıran mikroanevrizma, neovaskularizayon ve makula ödemin varlığında yapılması endikedir. Yapılan çalışmalarda DMÖ'de lazer uygulamasının hastalarda görme kaybını %50 oranında azalttığı ortaya konulmuştur (73).

Günümüzde klasik lazer uygulamalarının yanında eşik altı lazer uygulamalarının sıklığı da artmaktadır. Konvansiyonel lazerin komplikasyonları olan renk ve kontrast görmede azalma, lazer skarının genişlemesi, sekonder koroid neovaskularizasyonu ve görme alanında kayıp gibi sorunlar eşik altı lazer uygulamalarında daha az görülmektedir. Her iki yöntemi karşılaştıran çalışmalarda eşik altı lazer uygulamalarının konvansiyonel lazer tedavisi kadar da etkin oluğu gösterilmiştir (74).

Anti VEGF

Hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF üretimini arttırdığı ve DR'li hastalarda aköz humor ve vitreusta VEGF ekspresyonun artığı bilinmektedir. VEGF; kan retina bariyerinin hasarlanmasına, damar geçirgenliğinin artmasına ve neovaskularizasyonların gelişmesine neden olmaktadır. VEGF inhibisyonu DR ve DMÖ tedavisinde önemli bir yere sahiptir.

Bevacizumab (BCZ) 149 kDa'luk moleküler kütleye sahip olup VEGF'in tüm izoformlarını bağlayabilen rekombinant bir insan antikorudur. Kolon ve over kanseri gibi metastatik malignitelerin tedavisinde onay almasına rağmen DMÖ'de endikasyon dışı olarak 1,25mg/0,05 dozda kullanılmaktadır. DMÖ tedavisinde bevacizumabın görme keskinliği kazanımı açısından lazer fotokoagülasyona üstülüğü gösterilmiştir (75).

Ranibizumab (RBZ) 48 kDa'lık molekül ağırlığına sahip monoklonal bir antikordur. VEGF-A'nın tüm izoformlarını bağlayabilir. DMÖ tedavisinde 0,3mg veya 0,5 mg olarak DMÖ tedavisinde kullanılmaktadır. Ranibizumabın santral tutulumlu makula ödemi tedavisinde fokal/grid lazere göre görme keskinliğinin korunmasında ve artışında daha etkili olduğu ortaya konulmuştur (76).

Aflibercept (AFL) 115 kDA ağırlığında bir füzyon proteinidir. Tüm VEGF proteinlerini bağlayabilir. DMÖ tedavisinde 2mg olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda afliberceptin santral tutulumlu makula ödemi tedavisinde lazer fotokoagülasyona göre görme keskinliğinin korunmasında ve artışında daha etkili olduğu ortaya konulmuştur (77).

Diyabetik makuler ödemli hastalarda intravitreal anti VEGF'lerin etkinliğinin karşılaştırdığı Protokol T çalışmasında başlangıç görme keskinliği iyi olan hastalarda sonuç en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından birinci yıl sonuçlarında RBZ,AFL ve BCZ arasında anlamlı bir fark tespit edilmese de başlangıç görme keskinliği düşük olan hastalarda AFL diğer iki ajana göre daha etkili bulunmuştur. Aynı çalışmanın

ikinci yıl sonuçlarında başlangıç görme keskinliği iyi olan hastalarda anlamlı fark gözlenmezken başlangıç görme keskinliği düşük olan hastalarda AFL ve RBZ'nin BCZ'ye göre daha etkili olduğu bulunmuştur (78).

Steroid

Son yıllarda yapılan çalışmalarda DR'nin ve DMÖ'nün gelişiminde ve progresyonunda inflamasyonun önemi daha iyi bir şekilde anlaşılmıştır. Düşük dereceli subklinik inflamasyon kan retina bariyerinin hasarlanmasına ve lökositlerin retinal dokulara göçüne neden olmaktadır. Kortikosteroidler güçlü anti-inflamatuvar etkileri ile lökostazı ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı inhibe eder. Fosfolipaz A inhibisyonu ile araşidonik asit yolağını bloke ederek tromboksan, lökotrien ve prostoglandin sentezini azaltırlar. VEGF ekspresyonunu da inhibe ederek DMÖ gelişmesini engeller. DMÖ tedavisinde; triamsinolon asetonid, deksametazon implant ve flosinolon asetonid implant gibi steroid preparatları kullanılabilir (79).

Cerrahi Tedavi

DR'de cerrahi tedavinin amacı medya opasitelerinin temizlenmesi ve traksiyonel kuvvetlerin azaltılmasıdır. Neovaskularizasyondan kaynaklanan vitre içi hemorajiler DR'de cerrahi yapılmasının en sık nedenidir. Vitreus hemorajisi olan hastaların 4 hafta boyunca izlenmesi ve sübjektif bir iyileşmenin olmaması durumunda vitrektomi yapılması önerilmektedir (80).

Fibrovaskuler dokuların oluşturduğu traksiyonel retina dekolmanı DR'de vitrektominin sık endikasyonlarından biridir. Foveayı tehtid etmeyen ve lokalize dekolmanlar yakın takip edilebileceği gibi aksi durumlar vitrektomi endikasyonu oluşturur. Anormal vitreomakuler adezyonlarla birliktelik gösteren DMÖ'ler ve medikal tedaviye dirençli DMÖ'de de vitrektomi yapılabilir. Makula üzerindeki traksiyonların genişletilmesi DMÖ tedavisinde fayda sağlamaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 19.03.2021 tarihli 2783 no'lu kararı ile etik onayı alındıktan sonra İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğine Ocak 2020-Mart 2021 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek yapılmıştır. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalınmıştır. Çalışmamıza polikliniklerimize başvuran ve endokrinoloji polikliniği tarafından yönlendirilen 55-82 yaş arası tip 2 DM hastaları ve aynı yaş grubundaki sağlıklı bireyler alındı.

Hastaların yaşlarına, cinsiyetlerine, DM sürelerine ve ek hastalıklarına hasta dosyalarından ve sistemde kayıtlı verilerden ulaşıldı. Olguların hepsinde Snellen eşeli kullanılarak EİDGK'leri ondalık olarak alındı ve LogMAR'a çevrildi. Göz içi basınçları havalı tonometri (CT-80 non-contact tonometer, Topcon Corp., Tokyo, Japan) ile kaydedildi, refraksiyon bozuklukları otorefraktometre (KR-8900; Topcon, Tokyo, Japan) ile ölçüldü, aksiyel uzunlukları (AU) optik biyometri ile ölçüldü (IOL Master 500,Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany), biyomikroskobik ön segment muayenesi ve pupil dilatasyonu sonrası 90 D'lik non kontakt lens ile fundus muayenesi kayıtları dosya üzerinden ulaşılarak değerlendirildi. Tüm hastaların OKT (3D OCT-2000 Topcon, Tokyo, Japan) ve fundus fotoğrafları sistem üzerinden değerlendirildi. Fundus fotoğrafları ve FFA bulgularının ışığında hastalar ETDRS'ye göre DM olan ama DR'si olmayan, hafif-orta NPDR, ağır NPDR, PDR ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Çalışmamıza; DM olup DRP bulgusu olmayan 18 hastanın 30 gözü, hafif-orta NPDR olan 20 hastanın 30 gözü, ağır NPDR olan 18 hastanın 30 gözü ve PDR olan 16 hastanın 25 gözü olmak üzere toplam 72 hastanın 115 gözü; kontrol grubunda ise sağlıklı 17 hastanın 30 gözü dahil edildi.

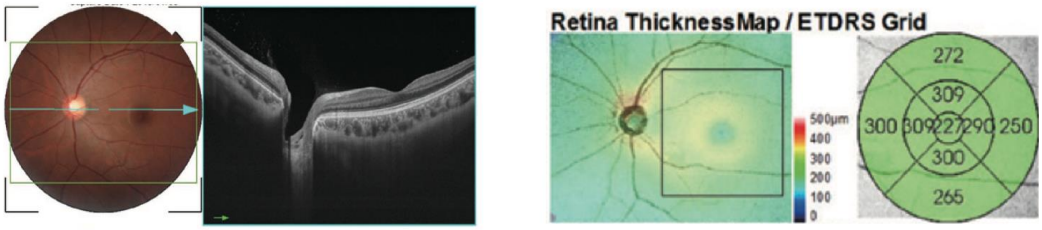
Daha önce anti-VEGF yapılmamış, lazer fotokoagülasyon yapılmamış, vitreoretinal cerrahi işlem geçirmemiş, ±3 diyoptriden yüksek refraktif kusuru olmayan tip 2 DM'si olan hastalar çalışmamıza dahil edildi.

Kontrolsüz hipertansiyonu olan, DR dışında başka hastalığı bir retina hastalığı olanlar, vitreoretinal cerrahi geçirmiş olanlar, daha öncesinde lazer fotokoagülasyon ve anti-VEGF yapılanlar, fundus görüntülemesini etkileyen kornea ve lens opasitesi olanlar, ±3 diyoptri dışında refraksiyon kusuru olanlar, optik nöropati ve glokom öyküsü olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Ölçüm Parametreleri

Santral Makula Kalınlığının Ölçümü

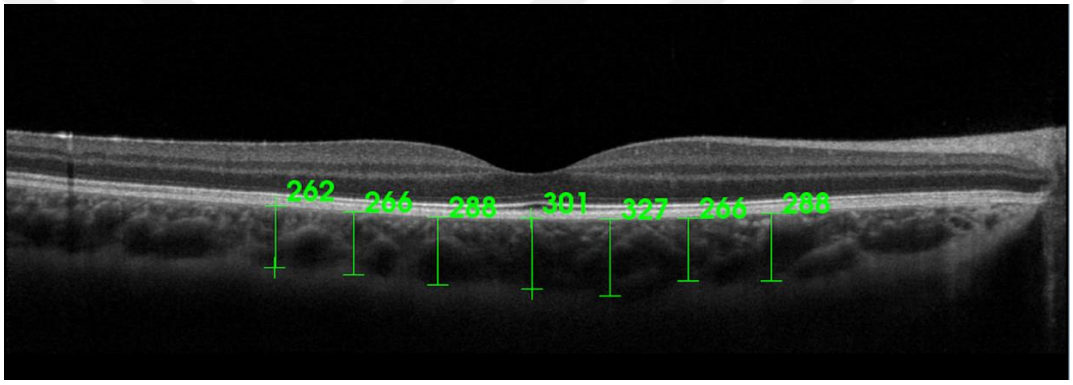
Santral makula kalınlığının (SMK) ölçümü OKT cihazı (3D OCT-2000 Topcon, Tokyo, Japan) tarafından otomatize bir şekilde ölçüldü. ETDRS tarafından belirlenen zon haritası merkezi fovea olacak şekilde cihaz tarafından otomatize edilerek ölçüm alındı (Resim 1).



Resim 6: Santral makula kalınlığının ölçülmesi

Koroid Kalınlığının Ölçümü

OKT cihazında Enhanced Choroidal Mode seçilerek retina ve koroid görüntüleri alındı. Bu görüntülerden cihazın yazılımı kullanılarak KK subfoveal ve subfoveal bölgeye 500 µm, 1000 µm, 1500 µm uzaklıktaki nazal ve temporal bölgelerden manuel olarak ölçüldü. KK ölçümü, hiperreflektif retina pigment epitelinin dış kenarı ile koroid-sklera sınırı arasında yapıldı. Ölçüm, cihazın içindeki yazılımın ölçüm aracı kullanılarak retina pigment epitelinin dış kenarından başlayan ve bu kenara dik bir çizginin koroid-sklera sınırına getirilmesiye yapıldı (Resim 2).



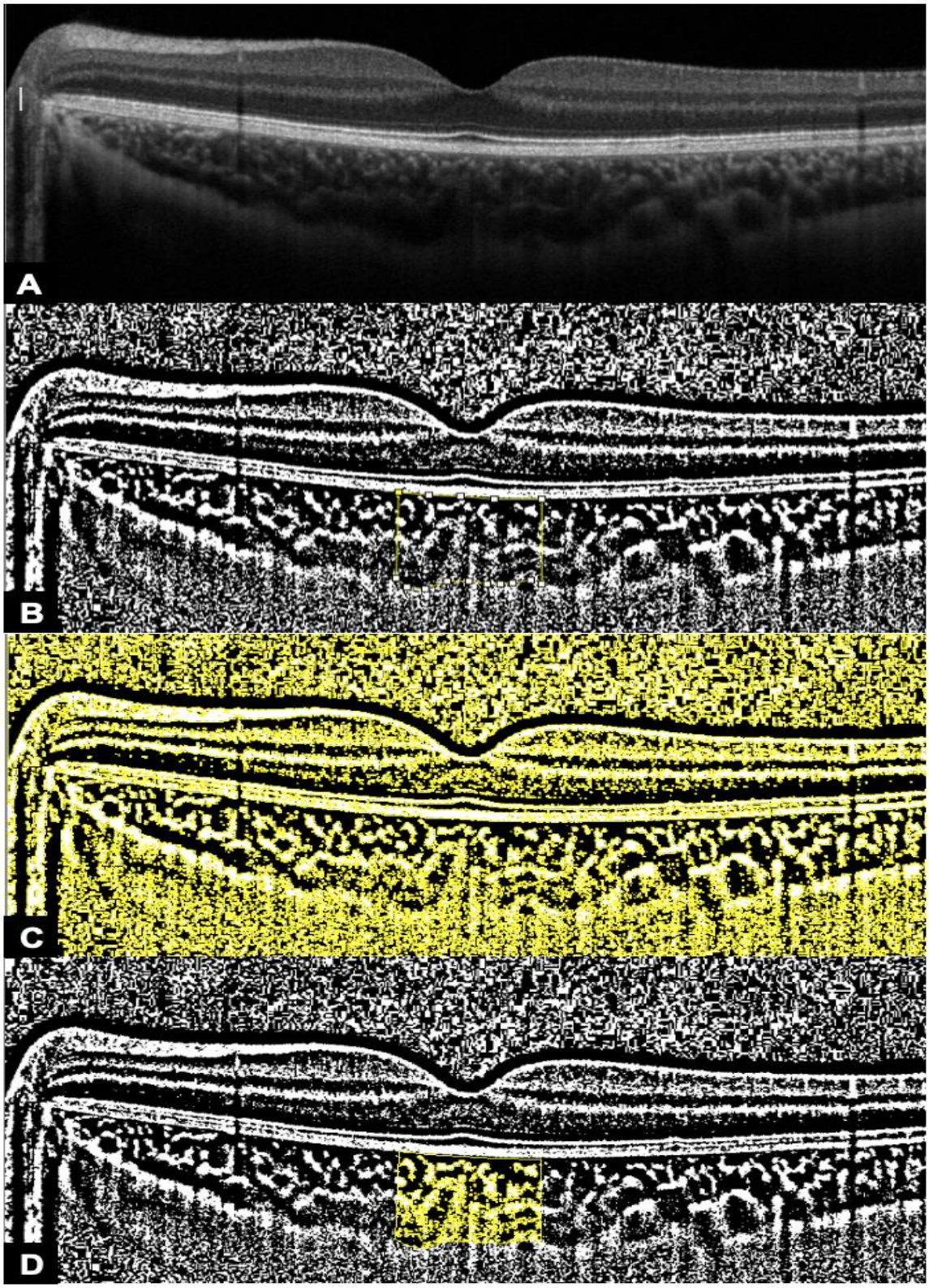
Resim 7: Subfoveal ve foveaya 500 µm, 1000 µm, 1500 µm uzaklıktaki nazal ve temporal bölgelerden koroid kalınlığının ölçülmesi

Koroidal Vaskuler İndeksin Ölçülmesi

Hiperreflektif RPE dış kenarı üst sınır, koroidoskleral bileşke alt sınır ve arasında kalan bölge koroidal alan olarak kabul edildi. Fovea merkez olmak üzere 750 µm nazal ve 750 µm temporal uzaklıkta toplam 1500 µm'luk subfoveal alan incelenecek alan olarak belirlendi. Uzunluk ölçümleri için cihazın içinde bulunan ölçek kullanıldı.

OKT görüntüsündeki koroid alanının binarizasyonu, literatürde bildirilen şekilde yapıldı (81). KVİ'yi analiz etmek üzere halka açık bir yazılım olan ImageJ

(ImageJ versiyon 1.47, National Health Instute, Bethesda, Maryland, ABD) programı kullanıldı. İlk olarak OKT görüntüleri programa yüklendi. İkilileştirme işleminin yapılabilmesi için görüntü tipinin 8-bit gri tonlamalı olarak ayarlanması gerekmektedir. Görüntü 8 bitlik forma dönüştürüldükten sonra yerel eşik ayarlarından Niblack seçilerek ikilileştirme işlemi yapıldı. Burada koyu pikseller lümen alanlarını temsil ederken, açık pikseller koroid stromasını temsil etmektedir. Seçilen alan ROI yöneticisine kaydedildi. Daha sonra renk eşiğinde parlaklık ayarlandı. Renk eşiği, seçilen alandaki damarlanma görüntüsünü ortaya çıkarmak için parlaklık bölümünde bulunan ilk çubuk sıfıra, ikinci çubuk 250'ye ayarlandı. Seçim işleminden sonra ikinci ölçüm de ROI yöneticisine yüklendi. Bu işlemde ROI yöneticisine kaydedildi. Ardından ROI yöneticisinde kompozit alanı ölçmek için iki ölçüm seçildi ve birleştirildi. Luminal alanı, koroidal alana bölmek için ROI yöneticisinde üçüncü alan birinci alana bölündü. Böylelikle KVİ hesaplandı (Resim 3).



Resim 8: A: OCT görüntüsünün İmage J'de görünümü B: Niblack eşik ayarı C: Renk eşik ayarlamasında parlaklık ayarlaması sonrası D: B ve C görüntülerinin birleştirilmesi

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem T test, Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza; DM olup DR bulgusu (Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati (-)) olmayan 18 hastanın 30 gözü, hafif-orta NPDR olan 20 hastanın 30 gözü, ağır NPDR olan 18 hastanın 30 gözü ve PDR olan 16 hastanın 25 gözü olmak üzere toplam 72 hastanın 115 gözü; kontrol grubunda ise sağlıklı 17 hastanın 30 gözü dahil edildi.

Kontrol grubu, Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati (-), hafif-orta NPDR, ağır NPDR, PDR grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

Tablo-2: Grupların demografik özellikleri

	Yaş			p	
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss		
[1]Kontrol	50.0 - 80.0	56.0	59.8 ± 8.0		
[2]DM (+) / DR (-)	51.0 - 67.0	58.0	56.4 ± 7.3		
[3]Hafif-Orta NPDR	50.0 - 79.0	64.0	64.0 ± 7.8	0.709	K
[4]Ağır NPDR	51.0 - 75.0	60.0	59.5 ± 7.4		
[5]PDR	52.0 - 82.0	55.0	55.0 ± 8.4		
			Kadın/Erkek	p	
[1]Kontrol			16/14		
[2]DM (+) / DR (-)			17/13		
[3]Hafif-Orta NPDR			20/10	0.119	X^2
[4]Ağır NPDR			16/14		
[5]PDR			12/13		

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [X^2] Ki-kare test

PDR grubunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kontrol grubu, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ağır NPDR grubunda EİDGK kontrol grubu, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Hafif-Orta NPDR grubunda EİDGK kontrol grubu, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati grubunda EİDGK kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha

düşüktü. Ağır NPDR ile PDR grupları arasında EİDGK anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Tablo-3: Grupların EİDGK düzeylerinin ortalamaları ve istatiksel analizi

	EİDGK (LogMAR)			Analiz	p	
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss			
[1]Kontrol	0.10 - 0.00	0.00	0.05 ± 0.02	5432		
[2]DM (+) / DR (-)	0.20 - 0.00	0.10	0.07 ± 0.04	543		
[3]Hafif-Orta NPDR	0.40 - 0.00	0.10	0.18 ± 0.06	54	***0.000***	K
[4]Ağır NPDR	0.70 - 0.10	0.30	0.32 ± 0.12			
[5]PDR	1.00 - 0.10	0.30	0.34 ± 0.11			

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

5 PDR grubu ile fark p <0.05

4 Ağır NPDR grubu ile fark p <0.05

3 Hafif-Orta NPDR grubu ile fark p <0.05

2 DM (+) / DR (-)grubu ile fark p <0.05

Kontrol grubu, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR, PDR grupları arasında göz içi basıncı (GIB) değeri anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Tablo-4: Grupları GIB ortalamaları ve istatiksel analizi

	GIB			p	
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss		
[1]Kontrol	12.0 - 23.0	15.5	16.7 ± 3.2		
[2]DM (+) / DR (-)	13.0 - 21.0	17.0	16.7 ± 2.4		
[3]Hafif-Orta NPDR	11.0 - 20.0	16.0	16.2 ± 2.6	0.778	K
[4]Ağır NPDR	11.0 - 22.0	16.0	16.4 ± 2.8		
[5]PDR	10.0 - 22.0	16.0	15.7 ± 3.0		

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Kontrol grubu, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR, PDR grupları arasında aksiyal uzunluk (AU) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Tablo-5: Grupları AU ortalamaları ve istatiksel analizi

	AU			p	
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss		
[1]Kontrol	21.5 - 24.5	22.8	22.8 ± 0.8		
[2]DM (+) / DR (-)	21.5 - 24.9	22.9	23.1 ± 0.9		
[3]Hafif-Orta NPDR	21.5 - 24.3	23.0	23.0 ± 0.8	0.809	K
[4]Ağır NPDR	22.0 - 24.4	22.9	23.0 ± 0.7		
[5]PDR	21.3 - 25.1	23.0	23.1 ± 1.0		

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

PDR grubunda SMK kontrol grubu, Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ağır NPDR grubunda SMK kontrol grubu, Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Hafif-Orta NPDR grubunda SMK kontrol grubu, Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati(-) gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati(-), grubunda SMK kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ağır NPDR ile PDR grupları arasında santral makula kalınlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Tablo-6: Grupları SMK ortalamaları ve istatiksel analizi

	SMK			Analiz	p
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss		
[1]Kontrol	205.0 - 267.0	233.5	232.7 ± 16.2	54 32	
[2]DM (+) / DR (-)	202.0 - 298.0	246.0	247.0 ± 24.3	54	
[3]Hafif-Orta NPDR	197.0 - 337.0	256.5	255.3 ± 31.0	54	***0.000*** K
[4]Ağır NPDR	224.0 - 551.0	306.0	341.2 ± 92.9		
[5]PDR	210.0 - 458.0	301.0	318.6 ± 74.5		

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

5 PDR grubu ile fark p <0.05

4 Ağır NPDR grubu ile fark p <0.05

3 Hafif-Orta NPDR grubu ile fark p <0.05

2 Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-) grubu ile fark p <0.05

PDR grubunda subfoveal KK kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati(-), Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR, PDR grupları arasında subfoveal KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Tablo-7: Grupları subfoveal KK ortalamaları ve istatiksel analizi

	Subfoveal KK			Analiz	p
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss		
[1]Kontrol	220.0 - 275.0	257.5	255.5 ± 13.4	5	
[2]DM (+) / DR (-)	210.0 - 300.0	245.5	245.4 ± 19.9		
[3]Hafif-Orta NPDR	188.0 - 321.0	245.0	248.6 ± 36.4		***0.003*** A
[4]Ağır NPDR	178.0 - 318.0	232.0	235.2 ± 35.8		
[5]PDR	175.0 - 306.0	225.0	226.2 ± 35.4		

A ANOVA (Tukey test)

5 PDR grubu ile fark p <0.05

PDR grubunda nazal 500 µm KK kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati(-) , Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR, PDR grupları arasında nazal 500 µm KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo-8: Grupları nazal 500 µm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi

	Nazal 500 µm KK			Analiz	p	
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss			
[1]Kontrol	216.0 - 267.0	254.5	250.4 ± 12.3	[5]		
[2]DM (+) / DR (-)	205.0 - 290.0	237.0	238.9 ± 19.2			
[3]Hafif-Orta NPDR	185.0 - 315.0	241.0	245.4 ± 36.3		***0.002***	[A]
[4]Ağır NPDR	175.0 - 310.0	227.0	231.7 ± 34.6			
[5]PDR	168.0 - 301.0	220.0	220.8 ± 34.9			

[A] ANOVA (Tukey test)

[5] PDR grubu ile fark p <0.05

PDR grubunda nazal 1000 µm kk kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati(-) , Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR, PDR grupları arasında nazal 1000 µm KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Tablo-9: Grupları nazal 1000 µm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi

	Nazal 1000 µm KK			Analiz	p	
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss			
[1]Kontrol	208.0 - 263.0	246.5	243.9 ± 13.1	[5]		
[2]DM (+) / DR (-)	186.0 - 285.0	229.0	230.3 ± 21.5			
[3]Hafif-Orta NPDR	181.0 - 301.0	236.5	239.3 ± 35.1		***0.002***	[A]
[4]Ağır NPDR	169.0 - 303.0	223.0	225.7 ± 34.5			
[5]PDR	156.0 - 295.0	211.0	214.0 ± 35.9			

[A] ANOVA (Tukey test)

[5] PDR grubu ile fark p <0.05

[2] Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-) grubu ile fark p <0.05

PDR grubunda nazal 1500 µm KK kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Diyabet (+) / Diyabetik Retinopati(-) , Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR, PDR grupları arasında nazal 1500 µm KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo-10: Grupları nazal 1500 µm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi

	Nazal 1500 µm KK				
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	Analiz	p
[1]Kontrol	199.0 - 250.0	238.0	233.9 ± 12.5	[5]	
[2]DM (+) / DR (-)	185.0 - 323.0	218.0	222.7 ± 29.9		
[3]Hafif-Orta NPDR	176.0 - 295.0	231.0	232.2 ± 34.2		***0.009*** [A]
[4]Ağır NPDR	168.0 - 295.0	214.0	219.4 ± 34.0		
[5]PDR	150.0 - 284.0	206.0	207.0 ± 34.5		

[A] ANOVA (Tukey test)

[5] PDR grubu ile fark p <0.05

PDR, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Ağır NPDR gruplarında temporal 500 µm KK kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR, PDR grupları arasında temporal 500 µm KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve Hafif-Orta NPDR grupları arasında Temporal 500 µm KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

Tablo-11: Grupları temporal 500 µm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi

	Temporal 500 µm KK				
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	Analiz	p
[1]Kontrol	214.0 - 270.0	255.5	252.5 ± 13.2	[54₂]	
[2]DM (+) / DR (-)	204.0 - 285.0	238.0	237.8 ± 19.0		
[3]Hafif-Orta NPDR	186.0 - 308.0	239.5	243.6 ± 35.1		***0.001*** [A]
[4]Ağır NPDR	175.0 - 315.0	228.5	229.7 ± 35.0		
[5]PDR	167.0 - 290.0	220.0	220.8 ± 32.5		

[A] ANOVA (Tukey test)

[5] PDR grubu ile fark p <0.05

[4] Ağır NPDR grubu ile fark p <0.05

[2] Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-) grubu ile fark p <0.05

PDR, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Ağır NPDR gruplarında temporal 1000 µm KK kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR, PDR grupları arasında temporal 1000 µm KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve Hafif-Orta NPDR grupları arasında temporal 1000 µm KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Tablo-12: Grupları temporal 1000 µm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi

	Temporal 1000 µm KK				
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	Analiz	p
[1]Kontrol	208.0 - 265.0	250.0	247.1 ± 13.1	[5][4][2]	
[2]DM (+) / DR (-)	190.0 - 278.0	231.5	231.8 ± 20.4		
[3]Hafif-Orta NPDR	180.0 - 289.0	234.5	236.2 ± 33.8		***0.001*** [A]
[4]Ağır NPDR	170.0 - 310.0	223.5	224.2 ± 35.0		
[5]PDR	163.0 - 281.0	217.0	214.8 ± 31.5		

[A] ANOVA (Tukey test)

[5] PDR grubu ile fark $p < 0.05$

[4] Ağır NPDR grubu ile fark $p < 0.05$

[2] Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-) grubu ile fark $p < 0.05$

PDR, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Ağır NPDR gruplarında temporal 1500 µm KK kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR, PDR grupları arasında temporal 1500 µm KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve Hafif-Orta NPDR grupları arasında temporal 1500 µm KK anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

Tablo-13: Grupları temporal 1500 µm uzaklıktaki KK ortalamaları ve istatiksel analizi

	Temporal 1500 µm KK			Analiz	p	
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss			
[1]Kontrol	201.0 - 254.0	244.0	241.5 ± 12.2	[54₂]		
[2]DM (+) / DR (-)	185.0 - 269.0	222.5	223.4 ± 20.6			
[3]Hafif-Orta NPDR	151.0 - 280.0	224.5	224.8 ± 35.5		***0.000***	A
[4]Ağır NPDR	168.0 - 298.0	217.0	218.0 ± 33.8			
[5]PDR	152.0 - 269.0	211.0	205.8 ± 30.7			

A ANOVA (Tukey test)

5 PDR grubu ile fark p <0.05

4 Ağır NPDR grubu ile fark p <0.05

2 Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-) grubu ile fark p <0.05

PDR grubunda KVI değeri kontrol grubu, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR, Ağır NPDR gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ağır NPDR grubunda KVI değeri kontrol grubu, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-), Hafif-Orta NPDR gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Hafif-Orta NPDR grubunda KVI değeri kontrol grubu, Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-) gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-) grubunda KVI değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 14)

Tablo-14: Grupları KVI ortalamaları ve istatiksel analizi

	KVI			Analiz	p	
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss			
[1]Kontrol	%65.2 - %69.2	%67.4	%67.4 ± 1.0	[54₃₂]		
[2]DM (+) / DR (-)	%64.4 - %69.5	%66.8	%66.7 ± 0.9	[54₃]		
[3]Hafif-Orta NPDR	%63.8 - %68.2	%66.0	%66.0 ± 1.0	[54]	***0.000***	K
[4]Ağır NPDR	%62.0 - %66.8	%64.0	%64.1 ± 1.1	[5]		
[5]PDR	%61.9 - %65.8	%63.2	%63.3 ± 0.9			

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

5 PDR grubu ile fark p <0.05

4 Ağır NPDR grubu ile fark p <0.05

3 Hafif-Orta NPDR grubu ile fark p <0.05

2 Diyabet(+) / Diyabetik Retinopati (-) grubu ile fark p <0.05

Tablo-15: Grupları total koroidal alan, luminal alan ve stromal alan ölçümlerinin ortalamaları

	TCA (mm^2)		LA (mm^2)		SA (mm^2)	
	Min-Mak	Ort.±ss	Min-Mak	Ort.±ss	Min-Mak	Ort.±ss
[1]Kontrol	0,71- 0.96	0.81 ±0.07	0,45- 0.64	0.54 ±0.05	0,23 -0,33	0,27 ±0,02
[2]DM (+) / DR (-)	0,65- 0.94	0.77 ±0.06	0,42- 0.62	0.50 ±0.04	0,23 -0,30	0,26 ±0,02
[3]Hafif-Orta NPDR	0,71- 0.92	0.80 ±0.06	0,44- 0.62	0.52 ±0.04	0,25 -0,31	0,28 ±0,01
[4]Ağır NPDR	0,69- 0.90	0.77 ±0.04	0,42- 0.57	0.48 ±0.03	0,25 -0,33	0.28 ±0,01
[5]PDR	0,71- 0.85	0.76 ±0.03	0,44- 0.53	0.47 ±0.02	0,26 -0,31	0.28 ±0,01

TCA: Total Koroidal Alan, LA: Luminal Alan, SA: Stromal Alan

KVİ değeri ile yaş, GIB, AU değerleri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. KVİ değeri ile vizyon, temporal 500 µm KK, temporal 1000 µm KK, temporal 1500 µm KK, subfoveal KK, nazal 500 µm KK, nazal 1000 µm KK, nazal 1500 µm KK değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. KVİ değeri ile SMK değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. (Tablo 16)

Tablo-16: KVİ'nin Yaş, GIB, AU, SMK,KK değerleri arasındaki kolerasyonu

		Yaş	Vizyon	GIB	SMK
KVI	r	0.134	0.693	-0.033	-0.525
	p	0.107	0.000	0.694	0.000
		Temporal (1.5)	Temporal (1.0)	Temporal (0.50)	Fovea (0)
KVI	r	0.287	0.272	0.259	0.260
	p	0.000	0.001	0.002	0.002
		Nazal (0.5)	Nazal (1.0)	Nazal (1.5)	AU
KVI	r	0.263	0.245	0.229	-0.039
	p	0.001	0.003	0.006	0.644

Spearman Korelasyon

5.TARTIŞMA

DR özellikle retinanın mikrovaskuler yapılarını etkileyen bir hastalık olarak kabul edilse de koroiddeki vaskuler yapıların değişimi retinopati gelişimine katkıda bulunabilir. Dış retina tabakalarının beslenmesi, termoregulasyon görevi, ışık absorbsiyonu, aköz humor drenajı gibi görevleri düşünüldüğünde koroidin biyokimyasal ve yapısal değişimi diyabetik retinopati patogenezinde önemli bir yere sahiptir (82,83).

Özellikle DR'de koroid düzeyinde koryokapillaris okluzyonu, koroidal anevrizmalar ve vaskuler dejenerasyonların geliştiği gösterilmiştir (84,85,86). Koroid düzeyinde gelişen bu vaskuler patolojiler retinal tabakalarının disfonksiyonu ve iskemisi ile sonuçlanabilir. Yapısal değişiklerin yanında koroidin inflamasyonu da DR patogenezine katkı sunmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında RPE hasarı nedeni ile retina-koroid arasında inflamatuvar hücre geçicinin kolaylaştığı subretinal alanda mikroglia/makrofaj birikimine neden olduğu gösterilmiştir (87). Koroidin görüntülenmesi DR patogenezini anlamamıza, hastalığın seyri hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayabilir.

RPE'nin yoğun pigmentasyonu nedeni ile görüntüleme güç olmakla birlikte son yıllarda kullanımı yaygınlaşan EDI-OKT ve OKT-A daha fazla bilgi edinmemize olanak sağladı. Bu görüntüleme yöntemlerinin tekrarlanabilirliğinin kolay, güvenilir ve non-invaziv olması diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha sık kullanılmasına yol açmıştır.

Koroidi değerlendirmek için bir çok biyobelirteç kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçlerden üzerinde en çok çalışılan ve en kapsamlı araştırılan KK'dır. RPE'nin dış kenarı ile skleranın iç kısmına kadar uzanan tek bir hatta ölçülen KK yaş, etnik köken, cinsiyet, kırma kusuru, aksiyal uzunluk, diürinal ritim, sistemik hastalıklar, retinal ve koroidal patolojileri gibi değişkenlerden etkilenebilir (88,89).

Literatürde DR hastalarının KK ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ohara ve ark. yapmış olduğu çalışmada hafif-orta NPDR, şiddetli NPDR, PDR ve PRP yapılmış olan hastaların KK karşılaştırılmış, şiddetli NPDR ve PDR si olan hastaların hafif-orta NPDR olan hastalara kıyasla KK'nın arttığı gösterilmiştir (90). Lee ve ark. DM olan ancak DR olmayan, hafif-orta NPDR, şiddetli NPDR ve PDR'si olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında farklı şiddette retinopatisi olan hastaların KK arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak sağlıklı kişilerle retinopatisi olan hastaları karşılaştırdıklarında ise retinopatisi olanların KK'nın anlamlı olarak az bulmuşlardır (91). Ünsal ve ark. yapmış oldukları çalışmada retinopatinin şiddeti arttıkça KK azaldığını göstermişlerdir (92).

Çalışmamızda KK foveanın nazal ve temporal 500 μm, 1000 μm, 1500 μm uzaklığından ve subfoveal alandan olmak üzere 7 bölgeden alınan ölçümler ile değerlendirildi. Tüm gruplarda literatür ile uyumlu bir şekilde KK en fazla subfoveal bölgede ölçüldü (93,94). Nazal ve temporal kadranların KK birbirlerine benzerdi. Kontrol grubu ile PDR'li hastalar karşılaştırıldığında PDR'li hastaların KK her kadranda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile DM olan DR olmayan ve ağır NPDR grubu karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre diğer iki grupta KK temporal 500 μm, 1000 μm ve 1500 μm uzaklıkta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Ambiya ve ark farklı evredeki DR hastaları ile kontrol grubunun subfoveal KK'lıklarını karşılaştırdıkları çalışmalarında kontrol grubu ile hafif ve orta NPDR'si olan hastaların KK'ları arasında fark bulmazken, PDR'si olan hastaların KK'larını kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (95). Bizde çalışmamızda benzer sonuçlar ile karşılaştık. Bu bulgular bize koroidal incelmenin DR'nin ileri evrelerinde gelişebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda her ne kadar retinopatinin şiddeti ile KK'nın azaldığını bulsak da bu bulgu istatiksel olarak anlamlı değildi. KK'ında azalma koryokapillaristeki atrofinin bir bulgusu olabilir. Koryokapillaristeki atrofi ve vasküler değişiklikler

damar direncini artırır ve koryokapillariste kan akımı azalır. Azalmış koroid kan akımı, DR kliniği ortaya çıkmadan önce oluşabilir (96).

Birçok faktörden etkilenen KK, koroid değişimlerinin incelenmesinde güvenilir bir belirteç olmaktan uzak görünmektedir. Literatürdeki çelişkili sonuçlarda bunu desteklemektedir. Bununla beraber KK; koroidin kan damarları, bağ dokusu, melanositleri, nöronal yapıları ve hücre dışı sıvısını da içerdiğinden hangi yapıların değiştiği hakkında net bilgi veremez. Bu değişimleri incelemek için KVI kullanılması daha güvenilir ve objektif sonuçlar verebilir.

İlk kez Tan ve ark KVİ'nin DR'de koroid değişimlerini incelemek için yeni bir OKT parametresi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada sağlıklı kişilerle diyabetik hastalar karşılaştırılmış ve KVİ değerinin sağlıklı kişilere göre diyabetik hastalarda anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır. Ancak DR'nin şiddetine göre KVİ değişimi analiz edilmemiştir. Ayrıca KVİ değerinin yaş, cinsiyet ve aksiyal uzunluktan etkilenmediği yapılan regresyon analizlerinde gösterilmiştir (97). Kim ve ark yapmış oldukları çalışmada KVİ değerinin DR ile negatif kolerasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (98). Grupta ve ark da benzer şekilde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla DR ve DME'li hastaların KVİ değerlerinde anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (99). Biz de benzer şekilde sağlıklı kontrol grubuna göre DR'li hastaların KVİ değerlerinin anlamlı olarak azaldığını bulduk ($p < 0.05$). Hastalığın şiddetinin artması ile KVİ anlamlı olarak azalırken koroid kalınlığında bu kolerasyonu görememiştik.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile DM olan ancak DR olmayan grubun KVİ değerlerini karşılaştırdığımızda DM olan ancak DR olmayan grupta KVİ anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). KK ile yapılan çalışmalarda, koroiddeki atrofi nedeni ile mi retina hipoksisi geliştiği yoksa retinal hipoksi nedeni ile mi koroidin atrofiye uğradığı tam olarak aydınlatılamamıştı. Retinopati gelişmeden KVİ değerinin azalması diyabetin koroiddeki küçük orta ve büyük lümenli damarları atrofiye uğrattığını düşündürmektedir. Koroid atrofisi nedeni ile de retina hipoksisinin geliştiğini düşünmekteyiz. Nitekim Nagaoka ve ark lazer doppler flowmetri ile yapmış oldukları çalışmalarında DM olan ancak DR olmayan hastaların sağlıklı kişilere göre koroid kan

akımının anlamlı olarak azaldığını bulması bizim bu görüşümüzü desteklemektedir (100).

Hastaların görme keskinlikleri ile KVİ değerleri arasında negatif kolerasyon vardı. Bu bulgunun koroidal atrofi nedeni ile mi geliştiği yoksa hastalığın seyri nedeni ile mi oluştuğu belirsizdir.

SMK, KVİ değeri ile negatif kolerasyon göstermekteydi. Bu durum koroidal atrofi nedeni ile gelişen hipoksik ortamda VEGF salımının artmış olabileceğini düşündürtmektedir. Literatürde hipoksi nedeni ile başta VEGF olmak üzere çeşitli sitokinlerin seviyelerinde artış saptanmıştır (101). Bununla birlikte, KVİ ve KK parametrelerindeki değişimin RPE/fotoreseptör hasarında aktif bir rol oynayıp oynamadığı veya dış retinada meydana gelen inflamatuvar sürece nasıl katıldığı hala belirsizdir. Dolayısıyla KVİ ve KK ile retina parametreleri arasında bir ilişki önermek de zor görünmektedir.

Çalışmamızda KVİ ile yaş, cinsiyet, göz içi basınç ve aksiyel uzunluk arasında kolerasyon bulunamadı. Literatürdeki çalışmalar da bizim bulgularımızla uyumlu idi. Her ne kadar KK'nın bu faktörlerle ilişkisine bakmamış olsak da KK'nın bu faktörlerden etkilendiği daha önceden rapor edilmişti (102). Dolayısıyla KVI, KK'ya göre daha stabil bir belirteç olarak öne çıkmaktadır.

KVI, DR hastalarında erken tanıda, hastalığın progresyonunu ve prognozunu saptamakta güvenilir bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Yapılacak geniş çaplı prospektif araştırmalar ile daha geniş bilgiler edinebiliriz.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Koroidal görüntüleme sabah 8'den akşam 5'e kadarki bir sürede rastgele yapılması nedeni ile ölçümler sirkadyen ritimden etkilenmiş olabilir. Literatürde KK ölçümlerinin günün farklı saatlerinde 20-30 μm'luk bir değişim gösterdiği bulunmuştur (103,104). Çalışmamızda koroidin görüntülenmesinde SD-OKT kullanılmış olup EDI modunda görüntüler elde edilmiştir. SS-OKT ve OKTA kullanılarak daha net görüntülemelerin yapılması koroidin daha iyi değerlendirmesini sağlayabilirdi.

6.SONUÇLAR

1.Görme keskinlikleri; PDR grubunda hafif-orta NPDR, DM olan ancak DR olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Ağır NPDR grubunda hafif-orta NPDR, DM olan ancak DR olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Hafif-orta NPDR grubunda DM olan ancak DR olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. DM olan ancak DR olmayan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

2.Gruplar arasında GIB ve AU arasında istatiksel bir fark saptamadık.

3.SMK; PDR grubunda hafif-orta NPDR, DM olan ancak DR olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ağır NPDR grubunda hafif-orta NPDR, DM olan ancak DR olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Hafif-orta NPDR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Hafif-orta NPDR grubunda DM olan ancak DR olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

4.KK; Kontrol grubu ile PDR grubu arasında 7 bölgeden yapılan ölçümlerin hepsinde PDR grubunda anlamlı düşüktü.Temporal 1500 μm, temporal 1000 μm, temporal 500 μm yapılan ölçümlerde kontrol grubuna göre DM olan ancak DR olmayan ve ağır NPDR grubundaki ölçümler anlamlı olarak düşüktü.

5. KVI değerleri; PDR grubunda kontrol, DM olan ancak DR olmayan, hafif-orta NPDR, ağır NPDR gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ağır NPDR grubunda kontrol grubu, DM olan ancak DR olmayan, hafif-orta NPDR gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Hafif-orta NPDR grubunda kontrol grubu, DM olan ancak DR olmayan gruplarından anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. DM olan ancak DR olmayan grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

7.KAYNAKLAR

1.Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551- 1556.

2. Yau, J.W, Rogers S.L, Kawasaki R, Lamoureux E.L, Kowalski J.W, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012, 35, 556–564.

3.Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye and Vision. 2015; 2:17.

4.Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. JAMA 2010; 304:649-56.

5. Hidayat AA & Fine BS (1985): Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. Ophthalmology 92: 512– 522.

6. T Nagaoka, R Sugawara, N Kitaya, H Yokota, F Mori, N Fujio,, et al. "Choroidal Blood Flow in Foveal Region in Type 2 Diabetes Mellitus." Investigative Ophthalmology & Visual Science 43.13 (2002): 548-548.

7. Regatieri, Caio V., et al. "Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography." Retina (Philadelphia, Pa.) 32.3 (2012): 563.

8. Xu J, Xu L, Du KF, Shao L, Chen CX, Zhou JQ et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2013; 120:2023-2028.

9. Rewbury R, Want A, Varugrese R, Chong V. Subfoveal choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. Eye. 2016; 30:1568-1572.

10. Laíns I, Talcott KE, Santos AR, Marques JH, Gil P, Gil J, et al.CHOROIDAL THICKNESS IN DIABETIC RETINOPATHY ASSESSED WITH SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. Retina. 2018 Jan;38(1):173-182.

11. Agrawal R, Gupta P, Tan K-A, Cheung CMG, Wong T-Y, Cheng C-Y. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: measurements in healthy eyes from a population-based study. Sci Rep. 2016;6.

12.Tan KA, Laude A, Yip V, Loo E, Wong EP, Agrawal R. Choroidal vascularity index- a novel optical coherence tomography parameter for disease monitoring in diabetes mellitus? Acta Ophthalmol. 2016 Nov;94(7): e612-e616.

13.Snell RS, Lemp MA. Clinical Anatomy of the Eye. 2nd ed. USA: Blackwell Science, Inc; 1998.

14.Guyer D.R., Green WR. The choroid: structural considerations. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989: 17-31

15. Campos A, Campos EJ, Martins J, Ambrósio AF, Silva R. Viewing the choroid: where we stand, challenges and contradictions in diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. Acta Ophthalmol. 2017 Aug;95(5):446-459.

16. Nickla D.L., Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010 Mar; 29(2):144-68.

17.American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1 January 2004; 27

18. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. JCI Insight. 2017 Jul 20;2(14):e93751.

19.American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1 January 2014

20.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

21. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Ganley J, Dawber TR. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. Am J Ophthalmol. 1978 Jan;85(1):28-34.

22.Sonmez A, Haymana C, Bayram F, Salman S, Dizdar OS, Gurkan E, et al; TEMD Study Group. Turkish nationwide survey of glycemic and other metabolic parameters of patients with diabetes mellitus (TEMD study). Diabetes Res Clin Pract. 2018 Dec;146:138-147.

23.Klein R, Klein BK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IX. four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1989;107(2):237–43.

24.Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1994;112(9):1217–28.

25.Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wiscon- sin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology. 2008;115(11):1859–68.

26.Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. Ophthalmology. 1991;98(8):1261-5.

27.Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, et al. Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2011;92(3):57-60.

28.Kim HW, Ko GJ, Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim HK, et al. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. Nephrology (Carlton) 2009;14(7):681-8.

29.Beránek M, Kanková K, Benes P, Izakovicová-Hollá L, Znojil V, Hájek D, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGF-beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. Am J Med Genet 2002;109(4):278-83.

30.Kumaramanickavel G, Ramprasad VL, Sripriya S, Upadyay NK, Paul PG, Sharma T. Association of Gly82Ser polymorphism in the RAGE gene with diabetic retinopathy in type II diabetic Asian Indian patients. J Diabetes Complications 2002;16(6):391-4.

31.Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, Abraira C; Veterans Affairs Diabetes Trial Group. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. Diabetes Care. 2005 Aug;28(8):1954-8.

32.Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, Bush K, Sankaranarayanan S, Bellary S, et al. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study. Diabetes Care. 2009;32(3):410-5.

33.Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology. 1998 Oct;105(10):1801-15.

34.Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 14;2014(2):CD009122.

35.UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998 Sep 12;317(7160):703-13. Erratum in: BMJ 1999 Jan 2;318(7175):29.

36.Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, Wu R, Ikram MK, Wang JJ, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study. Ophthalmology. 2012 Oct;119(10):2119-24.

37. Price SA, Gorelik A, Fourlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. Obes Res Clin Pract. 2014 Mar-Apr;8(2):e178-82.

38.Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Arch Intern Med. 1997 Mar 24;157(6):650-6.

39.Loprinzi PD, Brodowicz GR, Sengupta S, Solomon SD, Ramulu PY. Accelerometer-Assessed Physical Activity and Diabetic Retinopathy in the United States. JAMA Ophthalmol. 2014;132(8):1017–1019.

40. Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. J Cell Biol. 1987;105(3):1455-62.

41.P. Ulrich and A. Cerami, "Protein glycation, diabetes, and aging," Recent Progress in Hormone Research, vol. 56, pp. 1–21, 2001.

42.Chiu, C.-J., ve Taylor, A. (2011). Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. Progress in retinal and eye research, 30(1), 18-53.

43.H. P. Hammes, S. Martin, K. Federlin, K. Geisen, and M. Brownlee. “Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy,” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 88, no. 24, pp. 11555–11558, 1991.

44.A. Stitt, T. A. Gardiner, N. L. Anderson et al., “The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes,” Diabetes, vol. 51, no. 9, pp. 2826–2832, 2002.

45. K. H. Gabbay, “Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus,” Annual Review of Medicine, vol. 26, pp. 521–536, 1975.

46. J. H. Kinoshita, “A thirty year journey in the polyol pathway,” Experimental Eye Research, vol. 50, no. 6, pp. 567–573, 1990.

47. B. S. Szwergold, F. Kappler, and T. R. Brown, “Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats,” Science, vol. 247, no. 4941, pp. 451–454, 1990.

48. R. L. Engerman and T. S. Kern, “Aldose reductase inhibition fails to prevent retinopathy in diabetic and galactosemic dogs,” Diabetes, vol. 42, no. 6, pp. 820–825, 1993.

49. R. L. Engerman and T. S. Kern, “Hyperglycemia and development of glomerular pathology: diabetes compared with galactosemia,” Kidney International, vol. 36, no. 1, pp. 41–45, 1989.

50. A. K. H. Cheung, M. K. L. Fung, A. C. Y. Lo et al., “Aldose reductase deficiency prevents diabetes-induced blood-retinal barrier breakdown, apoptosis, and glial reactivation in the retina of db/db mice,” Diabetes, vol. 54, no. 11, pp. 3119–3125, 2005.

51. S. E. Lee, W. Ma, E. M. Rattigan et al., “Ultrastructural features of retinal capillary basement membrane thickening in diabetic swine,” Ultrastructural Pathology, vol. 34, no. 1, pp. 35–41, 2010.

52.Kang, Qingzheng, and Chunxue Yang. "Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications." Redox Biology 37 (2020): 101799.

53.D. Koya and G. L. King, “Protein kinase C activation and the developmentof diabetic complications,” Diabetes, vol. 47, no. 6, pp. 859–866, 1998.

54.H.P. Hammes, Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond, Diabetologia 61 (2018) 29–38.

55.R.A. Kowluru, P.S. Chan, Oxidative stress and diabetic retinopathy, Exp. Diabetes Res. 2007 (2007) 43603.

56.R.A. Kowluru, Retinopathy in a diet induced type 2 diabetic rat model and role of epigenetic modifications, Diabetes 69 (2020) 689–698.

57.A. Sui, X. Chen, A.M. Demetriades, J. Shen, Y. Cai, Y. Yao, Y. Yao, Y. Zhu, X. Shen, B. Xie, Inhibiting NF-kappaB signaling activation reduces retinal

58.R.G. Miller, T.J. Orchard, Understanding metabolic memory: a tale of two studies, Diabetes 69 (2020) 291–299.

59.J. Li, J.J. Wang, Q. Yu, K. Chen, K. Mahadev, S.X. Zhang, Inhibition of reactive oxygen species by Lovastatin downregulates vascular endothelial growth factor expression and ameliorates blood-retinal barrier breakdown in db/db mice: role of NADPH oxidase 4, Diabetes 59 (2010) 1528–1538.

60.S. Schroder, W. Palinski, and G. W. Schmid-Schonbein, “Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy,” American Journal of Pathology, vol. 139, no. 1, pp. 81–100, 1991.

61.G. A. Lutty, J. Cao, and D. S. McLeod, “Relationship of poly- morphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid,” American Journal of Pathology, vol. 151, no. 3, pp. 707–714, 1997.

62.Ben-Mahmud BM, Mann GE, Datti A, Orlacchio A, Kohner EM, Chibber R. Tumor necrosis factor-alpha in diabetic plasma increases the activity of core 2 GlcNAc-T and adherence of human leukocytes to retinal endothelial cells: significance of core 2 GlcNAc-T in diabetic retinopathy. Diabetes. 2004 Nov;53(11):2968-76

63.T. Langmann, "Microglia activation in retinal degeneration," Journal of Leukocyte Biology, vol. 81, no. 6, pp. 1345–1351, 2007.

64.P. P. Sfikakis, V. Grigoropoulos, I. Emfietzoglou et al., "Infliximab for diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover, 32-week study," Diabetes Care, vol. 33, no. 7, pp. 1523–1528, 2010.

65.M. C. Gillies, F. K. P. Sutter, J. M. Simpson, J. Larsson, H. Ali, and M. Zhu, "Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Two-year results of a double-masked, placebo- controlled, randomized clinical trial," Ophthalmology, vol. 113, no. 9, pp. 1533–1538, 2006.

66.T. S. Kern, C. M. Miller, Y. Du et al. "Topical administration of nepafenac inhibits diabetes induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology," Diabetes, vol. 56, no. 2, pp. 373–379, 2007.

67.Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Report no:10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. Ophthalmol 1991;98(5):786-806.

68.Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology; 91:1464-1474 (1984).

69.Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. Retina; 13:125-128 (1993).

70.Pandit, RJ, Taylor, R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. A systematic review. Diabet. Med. 2000; 17: 693-699.

71. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? Diabet Med. 2008;25 Suppl 2:20-4.

72.The Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. Ophthalmology. 1981; 88:583-600.

73.7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. Ophthalmology. 1991; 98:767-785.

74.Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology 2010; 117(6): 1064–1077.e1035.

75. Fong DS, Luong TQ, Contreras R, Jimenez JJ, Custis PH, Patel V, et al. Treatment patterns and 2-year vision outcomes with bevacizumab in diabetic macular edema: an analysis from a large US integrated health care system. Retina (Philadelphia, Pa). 2018;38(9):1830.

76. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. Am J Ophthalmol. 2016; 172:72-9.

77. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014;121(11):2247-54.

78.Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampo lLM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. Ophthalmology. 2016;123(6):1351-9.

79. Zur D, Iglicki M, Loewenstein A. The Role of Steroids in the Management of Diabetic Mac- ular Edema. Ophthalmic Res 2019; 62:231-6.

80. El Annan j, Carvounis PE. Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. Int Ophthalmol Clin. 2014;54(2):141-53.

81.Agrawal R, Chhablani J, Tan KA, Shah S, Sarvaiya C, Banker A. CHOROIDAL VASCULARITY INDEX IN CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. Retina. 2016 Sep;36(9):1646-51.

82. Cermen E, Cekiç O. The thermoregulator the of retina: The choroid**.** Retina-Vitreus, 2014 march 22(1):79-83

83. Zhang Y, Wildsoet CF. RPE and Choroid Mechanisms Underlying Ocular Growth and Myopia. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015;134:221-40.

84.Cao J, McLeod S, Merges CA, Lutty GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. Arch Ophthalmol 1998; 116:589–97.

85.Fukushima I, McLeod DS, Lutty GA. Intrachoroidal microvascular abnormality: a previously unrecognized form of choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 1997; 124:473–87.

86.Lutty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. Am J Pathol 1997; 151:707–14.

87. Omri S, Behar-Cohen F, de Kozak Y et al. (2011): Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy: role of PKCzeta in the Goto Kakizaki rat model. Am J Pathol 179: 942– 953.

88. Singh SR, Vupparaboina KK, Goud A, Dansingani KK, Chhablani J. Choroidal imaging biomarkers. Surv Ophthalmol. 2019 May-Jun;64(3):312-333.

89. Aksoy, Yakup, et al. "Choroidal thickness is affected by more factors than estimated." Investigative Ophthalmology & Visual Science 55.3 (2014): 1311-1311.

90. Ohara Z, Tabuchi H, Nakakura S, Yoshizumi Y, Sumino H, Maeda Y, et al. Changes in choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. Int Ophthalmol. 2018 Feb;38(1):279-286.

91. Lee HK, Lim JW, Shin MC. Comparison of Choroidal Thickness in Patients with Diabetes by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. Korean J Ophthalmol 2013;27.6:433-439

92. Unsal E, Eltutar K, Zirtiloğlu S, Dinçer N, Ozdoğan Erkul S, Güngel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. Clin Ophthalmol. 2014;8:637-642

93. Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. Ophthalmic surgery, lasers & imaging. 2011; 42(4): 75-84.

94. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. Am J Ophthalmol. 2009; 147:811-5.

95. Ambiya V, Kumar A, Baranwal VK, Kapoor G, Arora A, Kalra N, et al. Change in subfoveal choroidal thickness in diabetes and in various grades of diabetic retinopathy. Int J Retina Vitreous. 2018 Sep 12;4:34.

96. Özçimen M, Sakarya Y, et al. "Tip 2 diyabet hastalarında spektral-domain optik koherans tomografi ile koroid kalınlığının değerlendirilmesi." MN Oftalmoloji 21.4 (2014): 262-266.

97. Tan KA, Laude A, Yip V, Loo E, Wong EP, Agrawal R. Choroidal vascularity index - a novel optical coherence tomography parameter for disease monitoring in diabetes mellitus? Acta Ophthalmol. 2016 Nov;94(7): e612-e616.

98.Kim M, Ha MJ, Choi SY, Park YH: Choroidal vascularity index in type-2 diabetes analyzed by swept-source optical coherence tomography. Sci Rep. 2018, 8:70.

99.Gupta C, Tan R, Mishra C, et al.: Choroidal structural analysis in eyes with diabetic retinopathy and diabetic macular edema-A novel OCT based imaging biomarker. PLoS One. 2018, 13:0207435.

100. Nagaoka, T., et al. "Choroidal Blood Flow in Foveal Region in Type 2 Diabetes Mellitus." Investigative Ophthalmology & Visual Science 43.13 (2002): 548-548.

101.Shima, David T., et al. "Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen." Molecular Medicine 1.2 (1995): 182-193.

102. Tan CS, Cheong KX. Macular choroidal thicknesses in healthy adults--relationship with ocular and demographic factors. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Sep 16;55(10):6452-8.

103. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jan 25;53(1):261-6.

104. Brown, J.S., Flitcroft, D.I., Ying, G., Francis, E.L., Schmid, G.F., Quinn, G.E., et al. 2009. In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 50, 5e12.