SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANILI PEDİATRİK HASTALARDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ İLE RETİNA MİKROVASKÜLARİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Semih Bolat

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 1 DİABETES MELLİTUS TANILI PEDİATRİK HASTALARDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ İLE RETİNA MİKROVASKÜLARİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Semih Bolat

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hatice Nur Topuz

Yardımcı Tez Danışmanı: Op. Dr. Mehmet Özbaş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimde emeği geçen, sabırla tecrübelerini aktaran değerli hocam Doç. Dr. Hatice Nur TOPUZ'a,

Tezimin hazırlanışında ve mesleki yeterliliğimi kazandığım bu süreçte hep yanımda olan hocam Op. Dr. Mehmet ÖZBAŞ'a,

Asistanlık eğitimimde emeğini hiçbir zaman esirgemeyen bilgilerini ve tecrübelerini her zaman aktaran klinik eğitim sorumlumuz hocam Doç. Dr. Aslı VURAL'a,

Cerrahi yetkinliğiyle eğitimime katkısını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Yaşar KÜÇÜKSÜMER'e,

Cesaretiyle, özgüveniyle ve asistanlık sürecimde her an yanımda hocam Doç. Dr. O. Okan OLCAYSÜ'ye,

Kliniğimizde birlikte çalıştığımız ve beni yetiştiren uzman abi ve ablalarıma,

Asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve bu süreçte geceli gündüzlü birlikte çalıştığımız personellerimize,

Hep yanımda olduğu için aileme sonsuz ve en içten teşekkürlerimle.

Dr. Semih Bolat

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i
İÇİNDEKİLER……...ii
KISALTMALAR……...iii
TABLOLAR LİSTESİ……..iv
ŞEKİLLER LİSTESİ……....……..v
ÖZET……..vi
ABSTRACT…….viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ……...1
2. GENEL BİLGİLER……3
2.1. Vasküler Anatomi……...3
2.1.1 Retina Vasküler Anatomisi……..3
2.1.2 Koroid Vasküler Anatomisi…….6
2.1.3 Optik Disk Vasküler Anatomisi……...6
2.2 Diyabetes Mellitus……7
2.2.1 Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması…….8
2.2.2 Tip 1 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi……...9
2.2.3 Tip 1 Diyabetes Mellitus Etiyopatogenez……..10
2.2.4 Tip 1 Diyabetes Mellitusun Önceden Tespit Edilmesi ve Önlenmesi...14
2.2.5 Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tanı…….15
2.2.6 Tip 1 Diyabetes Mellitus Tedavisi…….16
2.2.7 Tip 1 Diyabetes Mellitusta Büyüme ve Gelişme Sorunları……...17
2.2.8 Tip 1 Diyabetes Mellitusta Sık Görülen Komplikasyonlar……18
2.3. Optik Koherens Tomografi……..35
2.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi…….36
3. GEREÇ VE YÖNTEM……38
3.1 Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi……...38
3.2 Oftalmolojik Muayene…….39
3.3 İstatistiksel Analiz……45
4. BULGULAR……..46
5. TARTIŞMA……...52
6. SONUÇLAR……..60
7. KAYNAKLAR……..62
8. EKLER……...70

KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Derneği
AGE: İleri glikolizasyon ürünleri
DKP: Derin kapiller pleksus
DMI: Diyabetik maküler iskemi
DN: Diyabetik nefropati
FFA: Fundus floresein anjiyografi
fovea-DD: Fovea damar dansitesi
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
ICA: Adacık hücresi antikorları
IGF-1: İnsüline benzer büyüme faktörü
IGFBP-1: IGF bağlayıcı protein
IAA: İnsülin otoantikorları
ILM: İnternal limitan membran
IPL: İç pleksiform tabaka
IVGTT: İntravenöz glukoz tolerans testi
İY-DD: İnferior yarı damar dansitesi
MC: Monokomponent
NEG: Nonenzimatik glikolizasyon
NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati
NV: Neovaskülarizasyon
OKT: Optik koherens tomografi
OKTA: Optik koherens tomografi anjiyografi
PDR: Proliferatif diyabetik retinopati
PFDD: Parafovea damar dansitesi
PKC: Protein kinaz-C
ROS: Serbest oksijen radikalleri
RPK: Radyal peripapiller kapiller
SMD: Senil makula dejenerasyonu
SY-DD: Superior yarı damar dansitesi
TA: Triamsinolon asetonid
ti-DD: Tüm imaj damar dansitesi
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ: Vücut kitle indeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
YKP: Yüzeyel kapiller pleksus

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitusta tanı kriterleri

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Retina Yüzeyel Kapiller Pleksus Damar Dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Retina Derin Kapiller Pleksus Damar Dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Radyal Peripapiller Kapiller Damar Dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Perfüze Olmayan Koryokapillaris Alan Yüzdesi değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların OKT kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnsüline bağımlı diyabetin gelişim evreleri

Şekil 2. Sorbitol yolu

Şekil 3. Biyokimyasal mekanizmaların mikroanjiyopati gelişimindeki rolü

Şekil 4. Optovue cihazı ile çekilen OKT görüntüsü

Şekil 5. HD Angio Retina modunda 6 x 6 mm tarama boyutunda elde edilen OKTA görüntüsünde yüzeyel (üst) ve derin kapiller pleksus yoğunluğunun değerlendirilmesi.

Şekil 6. Foveal avasküler zon

Şekil 7. 6x6 mm OKTA görüntülemesinde, koryokapiller segmentin çeşitli yarıçaplarda akım alanlarının gösterimi.

Şekil 8. 4.5 x 4.5 mm optik disk taramalarında kapiller pleksus dansitesi

Şekil 9. Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi küçük damarlar ve tüm damarlar hasta ve kontrol grubu kıyaslaması

Şekil 10. Perfüze olmayan koryokapillaris alan yüzdesi hasta ve kontrol grubu kıyaslaması

ÖZET

Amaç: Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) tanılı pediatrik hastalarda retina mikrovaskülaritesinin Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) yöntemi ile değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, T1DM tanısı almış 77 pediatrik hasta ve 77 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 154 birey incelendi. Her olgunun bir gözü çalışmaya dahil edildi. OKTA cihazı ile her iki gruptaki bireylerin retina yüzeyel ve derin kapiller pleksus damar dansiteleri, foveal avasküler zon alanları, radyal peripapiller kapiller damar dansiteleri, koryokapillaris akım defektleri, OKT cihazı ile foveal kalınlık ve subfoveal koroidal kalınlık ölçümleri yapıldı, bulgular kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Veriler istatistiksel analizler ile değerlendirildi.

Bulgular: T1DM tanılı grup ile kontrol grubunun arasında retina yüzeyel kapiller pleksus damar dansitesi ve foveal avasküler zon alanı parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Retina derin kapiller pleksus damar dansitesi parametrelerinde hasta grubunun superior yarı alan damar dansitesinde istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik tespit edildi ($p<0.05$). Radyal peripapiller kapiller damar dansitesinde hasta grubunun intrapapiller alanda küçük damarlarda ve tüm damarlar parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüklük saptandı ($p<0.05$). Koryokapillaris akım defekti, hasta grupta yüksek saptanmış olup, bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$). İstatistiksel açıdan anlamlı bulunan bir diğer parametre ise foveal kalınlık idi ($p<0.05$). Hasta grupta foveal kalınlık daha yüksek saptandı. Subfoveal koroidal kalınlık parametrelerinde hasta grup ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda retinopatisi olmayan T1DM tanılı grup ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında OKTA incelemelerinde hasta grubun koryokapillaris perfüzyonunda anlamlı bozulma olduğu izlendi. Bu çalışmanın sonuçları, T1DM tanılı pediatrik hastalarda retina mikrovaskülaritesindeki değişikliklerin erken dönemde bile OKTA ile tespit edilebileceğini göstermektedir. OKTA, retina damar

yapılarındaki bozulmaların non-invaziv bir şekilde izlenmesini sağlayarak diyabetik retinopati riskinin erken tanısına katkı sağlayabilir. Çalışma, OKTA'nın diyabetin retina üzerindeki etkilerinin izlenmesinde güvenilir bir yöntem olduğunu ve klinik uygulamalarda önemli bir görüntüleme yöntemi olduğunu vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koryokapillaris, optik koherens tomografi anjiyografi, tip 1 diyabetes mellitus.

ABSTRACT

Aim: To evaluate retinal microvascularity in pediatric patients diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) using Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA).

Materials and Methods: A total of 154 individuals, including 77 pediatric patients diagnosed with T1DM and 77 healthy children as a control group participated in this study. One eye from each participant was analyzed. Using an OCTA device, measurements were taken for superficial and deep capillary plexus vessel densities, foveal avascular zone (FAZ) areas, radial peripapillary capillary vessel densities, and choriocapillaris flow deficits. Additionally, foveal thickness and subfoveal choroidal thickness were measured using an OCT device, and the findings were noted and compared between the pediatric patient group and the control group. The data were analyzed using statistical methods.

Results: There was no statistically significant finding between the T1DM group and the pediatric patient group concerning superficial capillary plexus vessel density and FAZ area parameters ($p>0.05$). In the deep capillary plexus vessel density parameters, an increase was observed which was statistically significant in the superior hemi-area vessel density in the pediatric patient group ($p<0.05$). In the radial peripapillary capillary vessel density measurements, the T1DM group exhibited notably lower results in the intrapapillary area, small vessels, and total vessel parameters ($p<0.05$). The choriocapillaris flow deficit was measurably higher in the patient group ($p<0.05$). Foveal thickness was also substantially higher in the patient group ($p<0.05$). However, no statistically meaningful difference was found between the two groups regarding subfoveal choroidal thickness ($p>0.05$).

Conclusion: Our study demonstrated a marked impairment in choriocapillaris perfusion in the T1DM group without retinopathy compared to the healthy pediatric group based on OCTA evaluations. These findings suggest that changes in retinal microvascularity in pediatric patients with T1DM is detectable even in the early

stages of disease progression using OCTA. By enabling non-invasive monitoring of retinal vascular changes, OCTA may be a useful diagnostic tool for the early diagnosis of diabetic retinopathy risk. This study highlights OCTA as a trustworthy method for monitoring the effects of diabetes on the retina and emphasizes its potential role as a valuable tool in clinical practice.

Keywords: choriocapillaris, optical coherence tomography angiography, type 1 diabetes mellitus.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), pankreasta bulunan ve görevi insülin üretmek olan β hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı olarak yükselen kan şekeri seviyeleri ile karakterizedir. Çocuklarda ve ergenlerde üçüncü en sık görülen kronik hastalıktır [1].

Diyabetik retinopati (DR), T1DM'nin mikrovasküler komplikasyonları arasında en sık görülendir ve fundus muayenesinde mikroanevrizmalar saptanarak klinik olarak tanı koyulur [2]. T1DM'li bir pediatrik popülasyonda yapılan çok merkezli bir çalışmada, DR prevalansının %11 olduğu bildirilmiştir [3]. Çocuklarda DR komplikasyonunun gelişme riski ile ilişkili en güçlü faktörler; diyabet süresi, ergenlik, tanı yaşı ve önceki 12 aydaki medyan HbA1c düzeyidir [3]. Etkilenen hastaların çoğu, ergenlik yıllarına kadar görmeyi tehdit eden retinopati geliştirmese de, bazı ergen hastalar hızla ilerleyen DR geliştirir ve bu da geri dönüşü olmayan körlüğe neden olur [4].

T1DM, mikroglial hücre aktivasyonuna ve ganglion hücre kaybına yol açar. Bununla birlikte çeşitli retina katmanlarında mikrovasküler hasar gibi nöronal apoptoz gelişir [5, 6]. Bu bulgular, DR'ye eşlik eden vaskülar patolojilerin yanı sıra nörodejeneratif hadiselerin de olduğunu göstermektedir [6]. Fundus muayenesi veya fundus fotoğrafçılığı yoluyla DR belirginleşmeden önce mikrovasküler ve nörodejeneratif hasar tespit edilebilmektedir [7, 8]. Bu yüzden, DR'yi erken tespit etmek üzere kullanılabilecek olan tarama programları, T1DM'li çocuk ve ergenlerde görmeyi korumak ve sürdürmek için çok önemlidir [3].

Fundus floresein anjiyografi (FFA), paramaküler bölgelerde foveal avasküler zonun (FAZ) genişlemesi ve/veya kapiller non perfüzyonla karakterize edilen DR ve diyabetik maküler iskemiyi (DMI) saptamak için bir görüntüleme tekniği olarak kabul edilmiştir. Avantajlarına rağmen, FFA intravenöz boya enjeksiyonu gerektirir ve özellikle çocuklarda önemli rahatsızlık ve strese neden olabilir. Bir başka invaziv olmayan görüntüleme yöntemi olan optik koherens tomografi (OKT), otomatik retina tabakası segmentasyon yazılımı ile, erken DR'si olan veya hiç DR'si olmayan hastalarda bile retina nöral değişikliklerinin erken tespitine olanak sağlamıştır [9].

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retina tabakalarının ve koroid tabakalarının içindeki farklı vasküler pleksusların incelemesini kolaylaştıran invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir [10]. Hem maküler hem de optik disk bölgelerinde diyabete bağlı mikrovasküler hasar OKTA ile kantitatif olarak değerlendirilebilir [2, 10]. Ayrıca diğer bir invaziv olmayan görüntüleme yöntemi optik koherens tomografi (OKT) ile nörodejenerasyona bağlı gelişebilen retina sinir lifi tabakası ve retina tabakası incelmesi detaylı olarak incelenebilir [2, 7, 11].

Çalışmamızın amacı, T1DM'deki anormal glukoz metabolizmasının, iyi kontrol edilen T1DM (glisemik kontrol) ve bilinen T1DM süresi olan çocukların retina mikrosirkülasyonunu etkileyip etkilemediğini araştırmak ve bu sonuçları sağlıklı çocuklardan elde edilenlerle karşılaştırmaktır. OKT ve OKTA yardımıyla elde edilen retina ve koroid mikrovasküler yapılarının kantitatif değerleri ile diyabet süresi, günlük insülin dozu, vücut kitle indeksi (VKİ), yıllık medyan HbA1c düzeyi arasındaki varsayılan ilişkiler de araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Vasküler Anatomi

2.1.1 Retina Vasküler Anatomisi

Embriyolojik gelişimi sırasında nöroektodermden köken alan retina, optik vezikülün invajinasyonu sonucu gelişmeye başlar. Optik vezikül intrauterin yaşamın ilk ayında, yüzeyel ektoderme yaklaşır ve bu süreçte lens vezikülü ortaya çıkar. Optik vezikülün içe doğru gömülmesi, ikinci bir optik vezikülün oluşumuna yol açar. Bu ikinci optik vezikülün dış ince tabakası retina pigment epitelini oluştururken, nöral retinayı meydana getiren ise iç kalın tabakadır. İntrauterin 4. aya kadar vasküler gelişimini tamamlayamayan retina, 4. ayda hyaloid arterin ortaya çıkmasıyla vasküler gelişimine başlar. Hyaloid arter, vitreus boyunca ilerlemeden önce papilladan çıkar ve lensin arkasına uzanır. Bu arterin çıkış noktasındaki hücreler, papilla çevresinde ve retina iç katmanlarına yayılarak vasküler sistemin oluşumunu sağlar. İntrauterin 6. ve 7. aylarda, arterler, venler ve kapiller ağ retina ekvatoruna uzanır. Ora serrataya kadar damarların ve primitif kapiller ağın oluşması ise intrauterin 8. ayda gerçekleşir. Postnatal 3. ayda retina vaskülaritesi yetişkin seviyesine ulaşır ve tam gelişimini tamamlar [12].

Retina, yüksek oksijen tüketimine sahip bir nöral doku olarak, bu gereksinimin karşılanması için iki adet dolaşım sistemine bağlıdır. Retinanın dış 1/3 kısmı koroid dolaşımından beslenir. Bu dolaşımın özelliği yüksek akım hızına sahip olmasıdır, böylece metabolitlerin çevre dokulara transferinin sağlanması gerçekleşir. Retinanın iç 2/3'lük kısmı ise santral retinal arter tarafından sulanır. Retina dolaşımı, koroid dolaşımının aksine düşük akımlı fakat sabittir ve bu özellik, birim alanda daha fazla oksijen sağlanmasını mümkün kılar. Böylece retina, yoğun oksijen ihtiyacını iki farklı dolaşım sisteminin özelliklerinden yararlanarak karşılar. Santral retinal arter, globun yaklaşık 8-15 mm gerisinde optik sinire girer ve göz küresinin içerisine doğru ilerler. Arter lamina kribrozaya

ulaştığında üst, alt, temporal, nazal dallara ayrılır. Bu dallar retinanın beslenmesinden sorumludur. Ana dallar, perifer retinada daha da dallanır ve üçüncü ve dördüncü bifurkasyonlar sonucunda prekapiller (terminal) arteriyoller olarak sonlanır. Bazı normal gözlerin %25'inde siliyoretinal arter varyasyonu bulunmaktadır. Bu arter posterior siliyer arterlerden kaynaklanır ve koroid dolaşımından beslenir. Retina arterleri, uç arter yapısına sahiptir; kapiller düzey dışında aralarında anastomoz bulunmaz. Bu durum, retina dolaşımında kesintisiz bir kan akışını sürdürmenin önemini vurgular [13].

Terminal arteriyoller periferik retinada bulunur, kapiller pleksuslar sayesinde venüllere bağlanırlar. Bu arteriyoller, yaklaşık 20 mikron çapında olan 15-20 adet kapiller pleksus ile sonlanır. Bu kapiller ağ, retina dokusunun oksijen ve besin ihtiyaçlarını karşılar.

Retinada kapiller damarların bulunmadığı bölgeler:

1. **Ora serrata ile 1,5 mm gerisi arasındaki alan**: Bu alan, retina periferi ile koroid arasındaki geçiş bölgesindedir ve kapiller damarlarla beslenmez.

2. **Fovea merkezindeki ortalama 0,5 mm boyutundaki alan**: Bu, "foveal avasküler zon" olarak bilinir ve retina merkezi olarak en yoğun görsel algılama bölgesidir. Fovea, görme keskinliğinin en yüksek olduğu alandır, bu nedenle burada damarlar bulunmaz.

3. **Büyük arterlere ve venlere komşu bölgeler**: Bu bölgelerde de kapiller damarlar bulunmaz ve retina damarlarının yapısı farklılık gösterebilir.

Kapiller duvarları, endotel hücre tabakasını çevreleyen perisit dokusu ve bazal membrandan oluşur. Endoteldeki hücreler, birbirleriyle sıkıca bağlantılar yaparak iç kan-retina bariyerininin anatomisini oluşturur. Bu bariyer, madde geçişini düzenler, böylece retina hücrelerinin korunmasını sağlar. Ayrıca, mitoz bölünme yapabilen endotel hücreleri, hasar sonrası bariyer tamirinde rol oynar. Kapiller ağ, afferent (giren) arteriyol, efferent (çıkan) venül ve bu iki damar arasında kalan kanaldan oluşur. Bu yapılar, retina dolaşımının düzenli bir şekilde devam etmesini sağlar [14].

Retina dolaşımında, retina damarlarının sağladığı oksijen ve besin akışı, görme işlevini sürdürebilmek için kritik öneme sahiptir. Retina içerisinde **iki**

farklı kapiller ağ bulunur:

1. **Yüzeyel kapillerler**: Bu ağ, **gangliyon hücre tabakası** ve **sinir lifleri** arasında yer alır ve daha çok retina dış kısmında yer alır. Yüzeyel kapiller ağ, retina yüzeyinde damarların daha yoğun olduğu bir alan sağlar.
2. **Derin kapillerler**: Bu ağ, **iç nükleer tabaka** içinde yer alır ve retina dokusunun daha derin bölgelerine kan sağlar. Derin kapillerler, retina iç yapısına oksijen taşınmasında önemli bir rol oynar.

Bu iki kapiller ağ, **postkapiller retinal venüllere** kan gönderir, bunlar da **retinal ven dallarına** ve son olarak **santral retinal vene** drenaj sağlar. Santral retinal ven, optik sinir gövdesinde, santral retinal arter temporalinde konumlanmıştır.

Santral retinal ven, **direkt olarak veya superior oftalmik ven aracılığıyla kavernöz sinüse** drene olur. Kavernöz sinüs, baş ve göz çevresindeki venöz kanın biriktiği bölge olarak bilinir.

Retinada, özellikle oksijen ve besin taleplerinin farklı olduğu bazı alanlar, **fizyolojik avasküler alanlar** olarak bilinir. Bunlar:

1. **Foveal avasküler zon (FAZ)**: Fovea merkezindeki kan damarları içermeyen bölgeyi ifade eder. Fovea, retina merkezindeki en keskin görmeyi sağlayan alan olup, burada kan damarları yoktur. FAZ'ın çapı genellikle 600 μm civarındadır ve sınırları **floresein anjiyografi** ile kesin olarak belirlenebilir. FAZ'ın büyüklüğü, yaşa ve bazı hastalıklara bağlı olarak değişebilir.
2. **Retinal arteriyollerin etrafı**: Bu bölge, retinal arteriyoller tarafından çevrelenen ve kapiller ağ ile beslenen bir alandır.
3. **Ora serratanın etrafındaki 1.5 mm boyutundaki bölge**: Bu bölge de avasküler olup, retina periferisinde yer alır ve koroid tarafından beslenir.

Bu avasküler alanlar, retina yapılarına zarar vermemek ve görsel işlevi korumak için önemli adaptasyonlardır [15]. Koroidal dolaşım foveal avasküler zon ve periferdeki avasküler retinayı sularken, arteriyollerin etrafındaki avasküler bölgeler ise duvardan difüzyon yardımı ile beslenir.

2.1.2 Koroid Vasküler Anatomisi

Koroid, optik diskten başlayıp pars planaya kadar ilerleyen üvea tabakasının arka bölümüdür. Embriyonik gelişim sırasında kraniyal nöral krest hücrelerinden ve mezodermden türetilir. Postnatal dönemde kalınlığı yaklaşık 200 mikron civarındadır, ancak yaşla birlikte bu tabakada incelme izlenir. Koroidin maksimum kalınlıkta olduğu alan arka kutupta yer alırken, en ince kısmı ora serratada izlenir [16]. Koroidal dolaşımın anterior ve posterior kısımları oftalmik arterin dalları olan sırasıyla uzun ve kısa posterior siliyer arterlerden köken alır. Venlerde toplanan kan, vorteks venleri sayesinde superior ve inferior oftalmik vene geçer. Bu venler de kavernöz sinüse boşalır.

Koroid, histolojik olarak beş tabakaya ayrılır (içten-dışa):

- **Bruch Membran ,Koryokapillaris, Sattler Katmanı, Haller Katmanı, Suprakoroidal Bölge**

Bruch membranı, vasküler sisteme sahip olmayan 3 mikron kalınlığında olduğu düşünülen ince bir tabakadır. Retina pigment epitel hücreleri ile çevre koroid dokuları arasında metabolit transferi sağlayan bu membran koryokapillaris damar dansitesinin maksimum yoğunlukta olduğu tabakadır. [17]. Bu membran, Haller ve Sattler katmanları ile birleşip koroid stromasını meydana getirir. Koroid stromasının iç katmanı Sattler tabakasından oluşur ve bu tabaka koryokapillarisi sulayan orta ve küçük çaplı damar yapılarını içerir. Stromanın dış katmanında ise Haller tabakası bulunmaktadır ve bu tabaka daha büyük çaplı damarları içerir. Suprakoroidal bölge ise sklera tabakası ve koroid arasında kalan bir alan olup uzun ve kısa posteriyor siliyer arter ve sinirleri barındırır.

2.1.3. Optik Sinir Vasküler Anatomisi

Optik sinir, uzunluğu 40-55 mm arasında değişen ve retina ganglion hücrelerinin aksonlarıyla oluşan kritik bir yapıdır. Anatomi açısından dört ana bölüme ayrılır. Optik sinirin en kısa bölümü olan intraoküler kısım, yaklaşık 1 mm derinliğinde ve 1.5 mm çapında olup, retinaya doğrudan bağlantı sağlar. İntraorbital segment ise göz

küresinden orbita apeksindeki optik foramen'e kadar uzanır ve uzunluğu 25-30 mm arasında değişir. Optik sinirin sfenoid kemikte yer alan optik kanal boyunca ilerleyen kısmı intrakanaliküler olarak adlandırılır ve yaklaşık 6 mm uzunluğundadır. Son olarak, intrakraniyal segment kiyazmaya katılır ve bu bölüm yaklaşık 10 mm civarındadır. Gelişimsel açıdan, optik sinir, embriyonik dönemde optik vezikül ile ön beyin arasında yer alan optik saptan türetilir.

Optik sinirin beslenmesi, büyük ölçüde internal karotid arterin dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterin dalları arasında yer alan santral retinal arter ile iki uzun posterior siliyer arter, Zinn halkasına girdikten sonra damar ağlarını oluşturur. Posterior siliyer arterler, uç arterler olarak kabul edilir ve her birinin beslediği kapiller alanlar, "watershed zone" olarak bilinir. Göz içi perfüzyon basıncının düştüğü durumlarda, bu alanlar iskemiye karşı en hassas bölgeler olarak dikkat çeker [18]. Uzun posterior siliyer arterler, skleraya girmeden önce 6 ila 20 adet kısa posterior siliyer arter dalı verir [19].

İntraoküler bölgedeki kanlanma, retrolaminar bölge pial damarlar, kısa siliyer arterler, santral retinal arter, septal arterler ve rekürren koroidal arterler tarafından sağlanır. Laminar bölgedeki kan akışı, kısa posterior siliyer arterlerin anastomozlarıyla kurulan Zinn-Haller halkasından gelen dallarla sağlanır. Prelaminer bölge, kısa siliyer arterler tarafından beslenirken, sinir lifi tabakası ise santral retinal arterle beslenir. Bazı araştırmalarda, koroidal dolaşımın prelaminer bölgenin kanlanmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir [20].

İntraorbital segment, pial pleksus ve santral retinal arter ile beslenirken, intrakanaliküler kısmı oftalmik arterin dallarından faydalanır. İntrakraniyal kısmın kanlanmasında ise anterior serebral arter, anterior komunikans arter, superior hipofizer arter ve oftalmik arter gibi birden fazla damar etkin rol oynar.

2.2 Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus (DM) kronik hiperglisemi ile karşımıza çıkan ve daha sonrasında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olabilecek metabolik hadiseler içeren hastalık grubudur. İnsülin hormonunun fonksiyonunda, insülin hormonunun sekresyonunda ya da her ikisinde yetersizlik nedeniyle

oluşmaktadır. DM'de izlenen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki patolojiler hedef doku üzerinde insülin hormonunun etkisinin yetersizliğine bağlı olarak gelişir [21]. DM, çocuk ve adölesan dönemde sık görülen endokrin metabolik hastalıklardandır. DM, tek bir hastalık olmayıp etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılık gösteren hastalıklar grubudur. Çocuklarda ve gençlerde görülen DM'un büyük kısmını tip 1 DM oluşturmaktadır.

2.2.1 Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması [21]

1) Tip 1 diyabet (beta hücre yıkımı sonucu tam insülin eksikliğine yol açan)
a) İmmün mekanizma aracılıklı
b) İdiyopatik

2) Tip 2 diyabet (daha ağır insülin sekresyon defekti ile birlikte olan göreceli insülin rezistansı veya daha ağır insülin rezistansı ile birlikte olan relatif insülin sekresyon defekti)

3) Gestasyonel diyabetes mellitus

4) Diğer spesifik tipler
a) Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri
- Kromozom 20, HNF-4 α (MODY-1)
- Kromozom 7, glukokinaz (MODY-2)
- Kromozom 12, HNF-1 α (MODY-3)
- Kromozom 13, insülin promotör faktörü (IPF)-1 (MODY 4)
- Kromozom 17, HNF-1 β (MODY-5)
- Kromozom 2, NeuroD1 (MODY-6)
- Mitokondriyal DNA mutasyonu
- Kromozom11, KCNJ11 (Kir6.2), ABCC8 sülfanilüre reseptör 1 (SUR1)

b) İnsülin fonksiyonundaki genetik defektler

- Rabson Mendenhall sendromu, Tip A insülin rezistansı, Leprechaunism, Lipoatrofik diyabet vb.

c) Endokrinopatiler

- Akromegali, Cushing hastalığı, Feokromositoma, Hipertiroidizm, Glukagonoma, Somatostatinoma, Aldosteronoma vb. örnekler

d) Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Pankreatit,Travma, pankreatektomi, Neoplazi, Kistik fibrozis, Hemokromatozis, Fibrokalkülozpankreatopati vb.

e) Enfeksiyonlar

- Konjenitalrubella
- Sitomegalovirus
- Coxsackie B4 vb.

f) İlaç veya toksik ajanlar

- Vacor, Nikotin asit, Pentamidin, Glukokortikoidler, Tiroid hormonları, Diazoksid, Beta adrenerjik agonistler 4, Tazinler, Dilantin (Alfa-interferon), vb.

g) İmmün mekanizma ile oluşan diyabetin nadir formları

- Stiff-man sendromu, Otoimmün poliglandüler sendrom eksiklikleri I ve II, Anti-insülin reseptör antikorları, vb.

2.2.2 Tip 1 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM) insidansı, çeşitli faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Yaş, etnik köken, coğrafi konum ve mevsimsel değişiklikler, hastalığın görülme sıklığını etkileyen önemli unsurlardır. Farklı ülkeler, hatta aynı ülkenin farklı bölgeleri arasında Tip 1 DM insidansında belirgin farklılıklar mevcuttur. Tip 1 DM her yaşta ortaya çıkabilir, ancak bu hastalık daha

çok çocukluk dönemine özgüdür ve genellikle yaşamın ilk altı ayında nadiren görülür. Hastalığın başlangıç yaşı değişken olmakla birlikte, en sık olarak 5-7 yaş ve 10-14 yaş arasında rastlanır. İlk artış dönemi, çocukların okula başlama dönemiyle ilişkilendirilirken, ikinci artış dönemi ise ergenlikte artan duygusal stres ve gonadal steroidlerin etkisiyle bağlantılı olabilir [22]. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1990 yılında gerçekleştirdiği "DiaMond" çalışması ve 'EURODIAB ACE' raporlarına göre, Tip 1 DM insidansı ülkeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Çin ve Venezuela'da insidans oranı 0,1/100.000 olarak bildirilirken, Sardunya ve Finlandiya'da bu oran sırasıyla 36,8-40/100.000'e kadar yükselmektedir. Avrupa'da yıllık insidans oranı 7-24/100.000 arasında değişirken, Doğu Avrupa'da bu oran daha düşük seviyelerdedir. Asya'da ise, İsrail ve Kuveyt hariç, Tip 1 DM insidansı Avrupa'ya kıyasla belirgin şekilde daha düşüktür; İsrail ve Kuveyt'te bu oran sırasıyla 6-18/100.000 arasındadır [25]. Türkiye'deki Tip 1 DM prevalansını inceleyen ilk büyük çaplı çalışma 1993 yılında Ankara'da 330.246 öğrenci üzerinde yapılmıştır ve bu çalışmada prevalans 0,27/1.000 olarak tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan başka bir çalışmada, Türkiye genelinde 0-16 yaş arasındaki 46.813 çocuk üzerinde yapılan tarama sonucunda prevalansın 0,40/1.000 olduğu belirlenmiştir. 2010 yılında İstanbul'da yapılan daha kapsamlı bir çalışmada ise 1.630.751 okul çocuğu taranmış ve prevalans 0,67/1.000 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, 1993 yılında Ankara'da yapılan çalışmaya göre Tip 1 DM sıklığının 2,6 kat arttığını ortaya koymuştur. Özellikle ilkokul çağındaki çocuklar arasında dikkate değer bir artış gözlemlenmiş, bu yaş grubunda prevalans 0,16/1.000'den 0,57/1.000'e çıkmıştır. Bu bulgular, son 10-20 yıl içinde Tip 1 DM insidansındaki artışı gösteren uluslararası araştırmalarla uyumludur ve bu artışın nedenlerine dair daha derinlemesine araştırma yapma ihtiyacını vurgulamaktadır [23, 24].

2.2.3 Tip 1 Diyabetes Mellitus Etiyopatogenez

Hastalığın etyopatogenezinde etkili olan faktörler üç ana grupta incelenmektedir: otoimmünite, genetik ve çevresel nedenler. Bu faktörler Tip 1 Diyabetes Mellitus'un gelişiminde önemli rol oynar ve hastalığın oluşum mekanizmalarını anlamada kritik bir yere sahiptir.

2.2.3.1 Genetik Faktörler

Beyaz ırkta diyabet gelişme riski, yaklaşık olarak %0,4 gibi düşük bir oranda gözlemlenmektedir. Ancak, ailede diyabet öyküsünün bulunması, bu riski önemli ölçüde artırır ve kalıtımın rolünü ortaya koyar. Örneğin, Tip 1 diyabetli bir bireyin kardeşinde bu risk %6 civarındayken, diyabetli tek yumurta ikizlerinden birinde hastalık varsa, diğer ikizde bu oran %30-50'ye kadar çıkmaktadır [26]. Babasında diyabet bulunan çocukların diyabet geliştirme riski, annelerindekinden daha yüksektir. Tip 1 diyabetli çocuklarda, babalarında diyabet görülme oranı tanı anında %5-6 civarında olup, annelerine kıyasla bu oran %2-3 daha fazladır [27, 28]. Ayrıca, Tip 1 diyabet insidansı, ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı bölgeler arasında çeşitlilik gösterir ve bu farklar, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle açıklanabilir.

Diyabetin gelişiminde tek bir genin etkili olmadığı, hastalığın çoklu genetik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsan genomunda, Tip 1 diyabetle ilişkilendirilen yirmiden fazla bölge olduğu tespit edilmiştir; ancak bunların çoğu, hastalığın gelişimine yalnızca sınırlı bir katkı sağlar [29]. Özellikle HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinin varlığı, Tip 1 diyabet riskini 2-3 kat artırırken, her iki antijenin bir arada bulunması, bu riski 7-10 katına çıkarmaktadır. HLA-DQ antijenindeki genetik değişiklikler de diyabet gelişimini etkileyebilir. HLA-DQ β zincirinin 57. pozisyonunda aspartik asidin homozigot yokluğu (non-Asp/non-Asp), Tip 1 diyabet gelişme riskini 100 kat artırmaktadır. Heterozigot yokluk (non-Asp/Asp) ise, homozigot yokluğa kıyasla daha düşük bir risk taşır. Araştırmalar, bir toplumda Tip 1 diyabetin insidansının, o toplumdaki non-Asp allellerinin gen frekansı ile orantılı olduğunu göstermektedir. DQ α zincirinde 52. pozisyondaki arginin varlığı da, Tip 1 diyabet riskini artıran bir faktördür. Bu nedenle, HLA molekülünün β zincirindeki 57. ve α zincirindeki 52. pozisyonlar, kritik bölgeler olarak kabul edilir ve bu bölgeler T hücre reseptörlerine antijen sunumunu ya engelleyebilir ya da kolaylaştırabilir. Beyaz popülasyonda, DR4-DQ8 ve DR3-DQ2 haplotipleri maksimum yatkınlığı sağlarken, DR2-DQ6 ve DR5 haplotipleri koruyucu bir etki göstermektedir [30, 31]. Kardeşler arasında Tip 1 diyabet gelişme olasılığı, kardeşlerin HLA haplotipleriyle de ilişkilidir. Eğer kardeş, hastalık gösteren

bireyle her iki HLA haplotipini paylaşıyorsa, diyabet riski %12-20 arasına çıkmaktadır [32].

2.2.3.2 Çevresel Faktörler

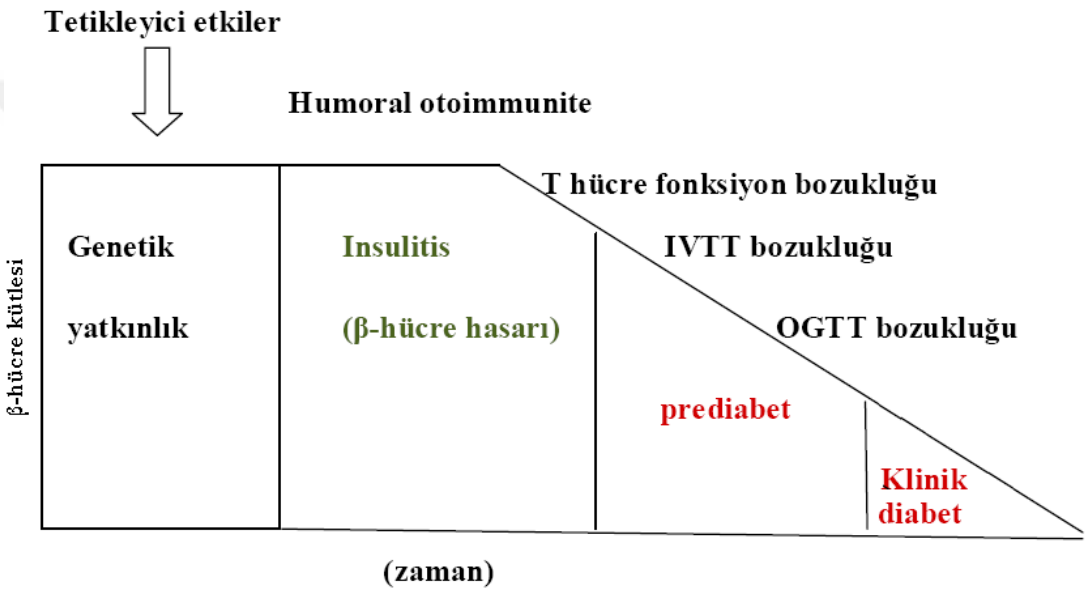
Kimyasal maddeler, virüsler ve gıdalar gibi çevresel faktörler, genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabet gelişimini etkileyebilmektedir. Tip 1 diyabetin ortaya çıkışında gözlemlenen mevsimsel farklılıklar, enfeksiyonların dolaylı etkisiyle ilişkilendirilmektedir. Virüsler, pankreasın β-hücrelerine zarar vererek veya otoimmün süreci tetikleyerek, hastalığın gelişiminde rol oynayabilirler [33]. Kabakulak, rubella, sitomegalovirüs, coxsackie ve retrovirüs gibi enterovirüslerin, Tip 1 diyabeti tetikleyebileceği bildirilmiştir. Özellikle konjenital rubella sendromu olan hastaların %10-20'sinde, enfeksiyonun ardından 5-25 yıl içinde otoimmün diyabet gelişimi gözlemlenmiştir. Ayrıca, süt çocuklarında 2 aydan sonra yapılan aşılamalarla Tip 1 diyabet riskinde artış gözlemlenmiş olsa da [34], bazı araştırmalar aşılama ile diyabet arasında belirgin bir ilişki kuramamıştır [35, 36]. Süt çocuklarında inek sütüne erken başlanmasının diyabet gelişimiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Genetik yatkınlığı olan çocuklarda, pankreas β-hücrelerini hasara uğratabilecek çevresel faktörlere karşı anne sütünün koruyucu bir rol üstlendiği ifade edilmektedir [37, 38]. İnek sütünde, pankreasın β-hücrelerine zarar verebilecek proteinlerin yer alabileceği veya sütteki sığır insülininin β-hücrelerine karşı antijen olarak işlev görebileceği belirtilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda [39, 40], kısa süreli (≤3 ay) anne sütü alıp erken dönemde inek sütüne geçiş yapan çocuklarda Tip 1 diyabet sıklığının yaklaşık 1.5 kat arttığı gözlemlenmiştir. Ancak, Finlandiya'da 1980 sonrasında anne sütü verme süresi ve sıklığı arttığı halde, Tip 1 diyabet insidansındaki artışın devam etmesi, bebek beslenmesi ve diyabet arasındaki ilişkinin kesin bir şekilde doğrulanmadığını göstermektedir. Diğer bir etken olarak, nitrozamin bakımından yüksek gıdaların (örneğin tütsülenmiş etler) sık tüketilmesi ve içme suyundaki nitrat düzeylerinin, Tip 1 diyabetle bağlantılı olduğu çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur [41-43]. Ayrıca, toprakta düşük çinko seviyeleri ile Tip 1 diyabetin artışı arasında bir ilişki bulunduğu ve çinkonun bağışıklık fonksiyonu için gerekli olduğu vurgulanmıştır [44]. Tip 1 diyabetli hastaların %5-10'unda çölyak

hastalığı tespit edilmiş olup, çoğu hastada transglutaminaz antikorları bulunmuş ve bu durum buğdayın diyabetin patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir [44]. D vitamini, bağışıklık sistemini modüle eden etkisiyle birçok araştırmada ele alınmıştır. Avrupa'daki çok uluslu bir araştırma, süt çocukluğu döneminde verilen D vitamini desteğinin ilerleyen yaşlarda Tip 1 diyabet gelişimini engellediğini göstermiştir [45]; ayrıca gebelikte alınan D vitamini açısından zengin morina karaciğer yağı, çocukta diyabet riskini azaltabilir [46]. Farklı etnik gruplarda D vitamini reseptör polimorfizmlerinin Tip 1 diyabet yatkınlığı ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur [47, 48]. Çevresel faktörlerin etkisini inceleyen bazı çalışmalar, ikizler üzerinde yoğunlaşmıştır. Monozigot ikizlerden birinde diyabet bulunurken, diğerinde hastalık oranı %30-50 arasında değişmiştir, bu da çevresel ve/veya somatik etkilerin rolünü göstermektedir. Eğer ilk diyabetli ikizde tanı 5 yaşından önce konmuşsa, bu oran %65-70; 15 yaşından sonra tanı almışsa %18-38 arasında olmaktadır [26, 49]. Psikolojik stresin, özellikle erken yaşlarda diyabetin gelişiminde önemli bir etken olduğu ve stresli durumların diyabetin oluşumunu tetikleyebileceği bildirilmiştir [50].

2.2.3.3 Otoimmünite

Tip 1 diyabetli vakaların otopsilerinde pankreasın histolojik incelemelerinde insülitisin tespit edilmesi ve eş yumurta ikizleri ile aile ağaçlarının analizinde, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce immünolojik parametrelerin gözlemlenmesi, etyolojide otoimmün bir sürecin varlığını işaret etmektedir. Otoimmün etyolojinin bir diğer göstergesi ise, Tip 1 diyabetin hipotiroidi, Graves hastalığı, otoimmün poliglandüler sendrom I ve II, pernisiyoz anemi, Addison hastalığı ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte gözlemlenmesidir [51]. Tip 1 diyabetin gelişimi, farklı evrelerden geçer [52, 53]. Genetik yatkınlık, HLA tiplerinin belirlenmesiyle ortaya konulabilir. Çevresel faktörler, herhangi bir zamanda otoimmün süreci başlatabilir ve pankreas β-hücrelerinde insülitis adı verilen otoimmün hasar meydana gelir. İnsülitis, periferik kanda otoantikorların (ICA, IAA, GADA, IA-2) tespitiyle anlaşılabilir. Zamanla, intravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) ile insülin cevabı azalmaya başlar ve ardından oral glukoz tolerans testi

(OGTT) yanıtında bozulmalar görülür (glukoz intoleransı). Bu aşamada, açlık glukoz düzeyi yükselir (glukoz > 110 mg/dl ve OGTT'nin 2. saatinde yanıt > 140 mg/dl) ancak klinik diyabet seviyesine (açlık glukoz > 126 mg/dl, OGTT'nin 2. saatinde yanıt > 200 mg/dl) henüz ulaşılmamaktadır. Son aşamada, β-hücrelerin %80'inin kaybı ile klinik diyabet gelişir. Klinikte diyabetin başlangıcında, glukagon ve C-peptid yanıtları, β-hücre rezervinin tamamen kaybolmadığını gösterir. Sonunda, β-hücre kütlesi tamamen harap olduktan sonra, C-peptid yanıtları kaybolur ve tam insülin eksikliği dönemi başlar.



Şekil 1. İnsüline bağımlı diyabetin gelişim evreleri

2.2.4 Tip 1 Diyabetes Mellitusun Önceden Tespit Edilmesi ve Önlenmesi

Diyabetli çocukların kardeşlerinde Tip 1 diyabet riski %5-8 arasında olmakla birlikte, ailede birden fazla diyabetli birey bulunması durumunda bu risk artmaktadır. Diyabetli çocukların kardeşlerinde yapılan otoantikor taramaları sonucu, adacık hücresi antikorları (ICA) prevalansı %4.7-12, insülin otoantikorları (IAA) %1.4-6.9, glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GADA) %6.4-13 ve insülinoma ilişkili-2 antikorları (IA-2A) %1.5-5.3 arasında bulunmuştur [54]. ICA, tek başına en duyarlı tarama testi olarak kabul edilmesine rağmen [55], kombine IA-2A ve GADA testlerinin duyarlılığı ve güvenilirliği daha yüksek bulunmuştur [55–57]. Antikor

sayısı, riskli kardeşleri belirlemede önemli bir faktördür. Üç veya daha fazla antikor tespit edilen bireylerde, Tip 1 diyabet gelişme riski %66-100 arasında bildirilmiştir [58–60]. Ancak, dört antikorun varlığı, otoimmün bozukluğun ilerlemiş olduğu ve klinik belirtiler ortaya çıkmadan önceki uzun latent dönemin başında tarama yapılmasının daha faydalı olacağına işaret etmektedir [55]. ICA titresi yüksek olan bireylerde, bu titrenin belirleyici değeri de orantılı olarak artmaktadır [59].

Diyabetin önlenmesine yönelik çalışmalar üç ana aşamaya ayrılmaktadır. Birinci aşama olan primer önlemler, otoimmünitenin henüz başlamadığı, yüksek riskli bireylerde alınacak önlemleri içerir. Sekonder önlemler, otoimmünitenin var olduğu ancak henüz normoglisemik dönemdeyken β-hücre hasarının ilerlemesini engellemeye yönelik tedbirleri kapsar. Tersiyer önlemler ise klinik diyabetin başladığı dönemde, uzun süreli remisyon sağlamak amacıyla alınan önlemleri ifade eder [61]. Tersiyer önlemler için kullanılan siklosporin, C-peptid rezervini kısmen korumuş olsa da yan etkileri nedeniyle tedaviye devam edilmemiştir. Yoğun insülin tedavisinin, diyabetin başlangıcında C-peptid rezervini korumada etkili olduğu ve kronik komplikasyonları engellediği veya en azından geciktirdiği bilinmektedir. Sekonder önlemler kapsamında, Tip 1 diyabetli hastaların akrabalarına yönelik parenteral, oral, inhale insülin ve nikotinamid veya plasebo uygulamalarıyla ilgili çok merkezli çalışmalar yapılmış ve bazıları halen devam etmektedir [62–64].

2.2.5 Tip 1 Diyabetes Mellitusta Tanı

1997'de Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre, normal açlık plazma glikozu 110 mg/dl'nin altındadır. Plazma glukoz değerinin açlıkta ≥ 126 mg/dl olması diyabet olarak kabul edilir [65, 66]. Diğer yandan, poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi diyabet semptomlarıyla birlikte rastgele plazma glukoz değerinin 200 mg/dl üzerinde olması, diyabet tanısını koydurur.

Tablo 1. Diabetes Mellitusta tanı kriterleri

Tanımlama	Plazma Glukoz düzeyi
Açlık glukoz düzeyi	
Normal	<110 mg/dl
Bozulmuş açlık glukoz	110-125 mg/dl
Diyabetes Mellitus	>126 mg/dl
OGTT (2.saat)	
Normal	<140mg/dl
Bozulmuş Glukoz Tolerans	140-199 mg/dl
Diyabetes Mellitus	>200mg/dl
Rastgele değer (Diyabetes mellitus semptomları ile birlikte)	
Diyabetes Mellitus	>200mg/dl

2.2.6 Tip 1 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Tip 1 diyabetli çocukların tedavisinin temel amaçları, uygun metabolik kontrol sağlanarak normal büyüme ve gelişmenin desteklenmesi, akut metabolik komplikasyonların önlenmesi ve ilerleyen dönemde oluşabilecek kronik komplikasyonların engellenmesidir. Bu hedeflere ulaşabilmek için, hasta ve ailesinin diyabet tedavisi konusunda etkili bir şekilde eğitilmesi son derece önemlidir.
İnsülin Tedavisi: Tip 1 diyabetin tedavisinin temelini insülin tedavisi oluşturur. Sağlıklı bireylerde, plazmadaki insülin seviyelerinin günlük değişimi, kan glukozundaki değişikliklere paralel olarak gerçekleşir ve bu değişimler, bazal düzeydeki insülin salgılanması ile besin alımına bağlı salgılama epizotlarıyla şekillenir. İnsülinler, elde edildikleri kaynaklara göre farklı gruplara ayrılabilir: sığır veya domuzdan elde edilen konvansiyonel insülinler, domuzdan elde edilen ve yüksek derecede saflaştırılmış monokomponent (MC) insülinler, ve domuz insülininden semisentetik ya da E. coli'den biyosentetik olarak üretilen insan (HM) insülinleri. Kısa etkili (regüler, kristalize) insülinler, intravenöz uygulanabilen insülinlerdir. Deri altı enjeksiyonlarından sonra etkisi 30-60 dakika içinde başlar, 2-3 saat içinde doruğa ulaşır ve 6-8 saat boyunca etkili olur. Orta etkili insülinler arasında en yaygın kullanılanı NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insülinleridir,

bunlar genellikle kısa etkili insülinlerle birlikte kullanılır. Uzun etkili insülinler (örneğin, protamin zinc insülin, PZ1) çocuklarda daha nadir kullanılır. Ayrıca, kısa ve orta etkili insülinlerin karışımları da mevcuttur, ancak bu karışımlar çocuklarda insülin değişikliklerinde esneklik sağlamadığı için genellikle tercih edilmez [67–69]. Araştırmalar, yoğun insülin tedavisinin balayı süresini uzattığını, mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini ya da ilerlemesini engellediğini göstermektedir. Yoğun insülin tedavisinin bir diğer uygulama şekli ise insülin pompalarıdır. İnsülin pompaları, 24 saat boyunca bazal insülin dozunu sürekli olarak verir ve öğünlerde bolus insülin sağlar. Çoğul doz insülin tedavisiyle karşılaştırıldığında, pompa tedavisi daha esnek bir yaşam tarzı sunar, HbA1c değerlerini düşürür ve hipoglisemi sıklığını azaltır [70–72].

2.2.7 Tip 1 Diyabetes Mellitusta Büyüme ve Gelişme Sorunları

Diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin sebepleri genetik, beslenme ve psikolojik faktörler gibi etkenler olarak öne çıksa da, birçok araştırmacı büyüme hızının derecesinin metabolik kontrolle doğrudan ilişkili olduğunu belirtmektedir [73, 74]. Diğer taraftan, bazı araştırmalar büyüme geriliğinin daha çok diyabetin süresiyle ilgili olduğunu vurgulamaktadır. Diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin özellikle puberteden önce hastalığın süresiyle ilişkilendirildiği ve pubertedeki zirve büyüme hızının gecikmesi ve azalması ile sonuçlandığı ifade edilmektedir [75, 76].

Büyüme geriliğinin patogenezinde çölyak hastalığı ve hipotiroidizm gibi durumlar dikkatle incelenmiştir. Ayrıca, birçok çalışmada diyabetli çocuklarda büyüme hormonu (GH) ve insüline benzer büyüme faktörü (IGF-1) eksenindeki bozukluklar ele alınmış, spontan GH salgısının arttığı ve serum IGF-1 düzeylerinin baskılandığı gösterilmiştir [77]. Büyüme hormonu bağlayıcı proteinlerinde (GHBP) ve dolayısıyla GH reseptörlerinde azalma, bazı diyabetli çocuklarda yüksek GH seviyelerine rağmen büyüme hızındaki yetersizliğin bir nedeni olarak açıklanabilir [78]. Kötü metabolik kontrolü olan diyabetiklerde, IGF-bağlayıcı protein 1 (IGFBP-1) düzeylerinin yüksek, IGF-1 düzeylerinin ise düşük olduğu gösteren araştırmalar, IGFBP-1 artışının GH/IGF-1 biyoaktivitesindeki bozulmalara yol açarak uzun süreli kötü kontrolde büyüme bozukluğuna neden olabileceğine işaret etmektedir [79].

Bununla birlikte, günümüzde iyi metabolik kontrol sağlanan birçok diyabetli çocuk, hedef boylarına uygun bir büyüme göstermekte ve pubertede gecikmeye daha az rastlanmaktadır [80, 81].

2.2.8 Tip 1 Diyabetes Mellitusta Sık Görülen Komplikasyonlar

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) ile ilişkili komplikasyonlar akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut komplikasyonlar arasında hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz (DKA) bulunur. En ciddi kronik komplikasyonlar ise başta nefropati ve retinopatidir. Bu iki komplikasyonun yanı sıra periferik ve otonom nöropati, kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati gibi), periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar (inme ve geçici iskemik atak dahil) ve diyabetik ayak enfeksiyonları da görülebilir.

2.2.8.1 Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN) ve son dönem böbrek yetmezliği, tip 1 diyabetli genç erişkinlerde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Diyabette böbrek tutulumunun en erken belirtisi, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) artışı ve böbrek boyutlarında büyümedir. Diyabetli çocukların çoğunda, tanıdan on yıl sonra GFH ve renal plazma akımında artış gözlemlenir. Bu renal hiperfiltrasyon sonucunda, albumin atılımında artış (mikroalbuminüri) görülür. Diyabetli hastaların yaklaşık %30'unda nefropati gelişir. Puberte dönemindeki çocuklarda mikroalbuminüri oranı %10-20 civarındayken, bazı serilerde daha düşük oranlar rapor edilmiştir [82–84].

Böbrek hasarına yol açan başlıca risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, hipertansiyon, beslenme alışkanlıkları, lipid düzeyleri, kötü glisemik kontrol ve sigara kullanımı yer almaktadır [85]. Diyabetli hastalarda mikroalbuminüri tanısı koymak için idrarda albumin tayini önemli bir göstergedir ve diyabetli hastalar yılda en az bir kez mikroalbuminüri açısından taranmalıdır. Mikroalbuminüri, gece boyunca toplanan idrarda 20-200 µg/dakika, 24 saatlik idrarda 30-300 mg veya erken sabah idrarında 30-300 mg/L albumin atılımı ile tanımlanır. Alternatif olarak, spot idrarda albumin/kreatinin oranı 2.5-25 mg/mmol (Avrupa) veya 30-300 mg/g (Kuzey

Amerika) arasında ise mikroalbuminüri kabul edilir [69]. Takiplerde mikroalbuminüri tespit edilirse, retinopati, nöropati ve lipid anormallikleri de araştırılmalıdır. Önlem olarak, aşırı protein alımı (maksimum önerilen miktar 1.0-1.2 g/kg/gün) azaltılmalıdır. Ayrıca, inatçı ve ilerleyici mikroalbuminüride ACE inhibitörlerinin kullanımı faydalı olabilir.

2.2.8.2 Diyabetik Retinopati

2.2.8.2.1 Diyabetik Retinopatide Epidemiyoloji

İnsülinin keşfi, 1922'de Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best tarafından gerçekleştirilmiş olup, ilk kez 1925'te Best tarafından kullanılmıştır. İnsülin ve diğer antidiabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının yaşam sürelerinde önemli bir uzama sağlamış, ancak bu uzama, diyabetin önemli komplikasyonlarından biri olan retinopatinin sıklığında büyük bir artışa neden olmuştur. Günümüzde gelişmiş batı ülkelerinde, 40-65 yaş grubunda diyabetik retinopati (DR), körlüğün en yaygın nedeni olup, tüm yaş gruplarında da önemli körlük sebeplerinden biri olarak öne çıkmaktadır.

Ülkemizde yaşam süresinin 67 yıl olduğu göz önünde bulundurulduğunda, DR sıklığının senil makula dejenerasyonundan (SMD) daha yüksek olması beklenmektedir. DR sıklığı, genellikle diyabetin insüline bağımlı olup olmadığına göre değişmektedir. Tip 1 diyabetlilerde, hastalığın başlangıç yaşı puberte öncesi, 30 yaş altı ve üstü bireyler arasında farklılık gösterirken, tip 2 diyabetlilerde ise 70 yaş altı ve üstü bireylerde farklılıklar gözlemlenmektedir.

Dünya genelinde diyabet prevalansı resmi olarak %1.5-2.5 arasında belirtilmektedir. Wisconsin grubuna göre, 30 yaş altı başlangıçlı tip 1 diyabetlilerde, retinopatisi olmayan bireylerde DR gelişimi 4 yılda %59, 10 yılda %73.7, 20 yılda ise %97'ye çıkmaktadır. Başlangıçta nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) bulunan bireylerde ise 4 yıllık takipte olguların %55.1'inde önemli bir değişim gözlemlenmezken, %41.2'sinde ilerleme görülmüş ve %10.5'i proliferatif evreye geçmiştir.

Framingham grubuna ait sonuçlar, diyabeti alt gruplara ayırmadan verilmiş

olup, bu sonuçlar Wisconsin grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Herhangi bir seviyede retinopati, 5 yıldan az süreli diyabetli bireylerde %5, 5-9 yılda %30, 10-14 yılda %45 ve 15 yıldan sonra %62 oranında bildirilmiştir.

Sonuç olarak, retinopati puberteden önce de gelişebilir; ancak 12-13 yaşından önce proliferatif diyabetik retinopati (PDR) tespit edilmemektedir. Puberteden önce başlayan diyabette, retinopati gelişim hızı artar ve en hızlı gelişim bu yaş grubunda görülür. 30 yaş üstü tip 1 diyabetlilerde ise retinopati gelişim hızı daha düşüktür. Tip 2 diyabetlilerde, tanı sırasında retinopati olasılığı tip 1 diyabetlilere göre daha yüksek olsa da, zaman içinde retinopati gelişme oranı daha düşüktür. 70 yaş üstü diyabetiklerde ise retinopati riski belirgin şekilde azalır.

2.2.8.2.2 Diyabetik Retinopatide Patogenez

Diabetik retinopati (DR), yüksek kan şekeri seviyeleri veya insülin eksikliği nedeniyle retina damarlarının, özellikle kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerinin etkilendiği özel bir damar hastalığı ve buna bağlı nöropati olarak tanımlanabilir. DR ile ilgili patolojik değişikliklerin oluşumunda etkili olan biyokimyasal süreçler ise aşağıda belirtilmiştir.

A- Nonenzimatik glikolizasyon
B- Oksidatif stres
C- Sorbitol yolu

A- Nonenzimatik Glikolizasyon (NEG)

Uzun süreli yüksek kan şekeri durumunda, glukoz, proteinlere kimyasal olarak, enzimatik olmayan bir şekilde bağlanır ve bunun en belirgin örneği glikozile hemoglobin olarak bilinen, bozulmaya dayanıklı maddelerin oluşumuna yol açar. Ketamin ve amadori ürünleri olarak adlandırdığımız proteinler, bir dizi kimyasal reaksiyona girerek, ileri glikolizasyon ürünleri (AGE) adı verilen maddelerin ortaya çıkmasına neden olur. AGE ürünleri, parçalanmaya karşı dirençlidir ve birikim yaparak, bazal membranda albümin ve IgG birikmesine zemin hazırlarlar.

Üç farklı NEG (nonenzimatik glikolizasyon) reaksiyonu bulunmaktadır:

Tip 1 NEG Reaksiyonu:

1. Plazma proteinleri (LDL, Albümin, Hb) glikolize olur.
2. Glikolize LDL kollajen kompleksleri oluşur.
3. Proteoglikanlar glikolize edilir.
4. AGE ürünleri artar, bu da bazal membranın kalınlaşmasına neden olur.
5. Damar hücrelerinde sinyal iletimi bozulur.

Tip 2 NEG Reaksiyonu:

1. AGE ürünleri makrofajlara bağlanır.
2. INF, IL-1 ve diğer sitokinlerin salınımı artar.
3. Damar geçirgenliği bozulur.
4. Endotel hücrelerinde pıhtılaşma eğilimi artar.
5. Bazal membranda albümin ve IgG birikimi görülür.

Tip 3 NEG Reaksiyonu:

1. DNA onarım mekanizmaları zayıflar.
2. Mutasyon oranı yükselir.
3. Gen ekspresyonu değişikliğe uğrar.

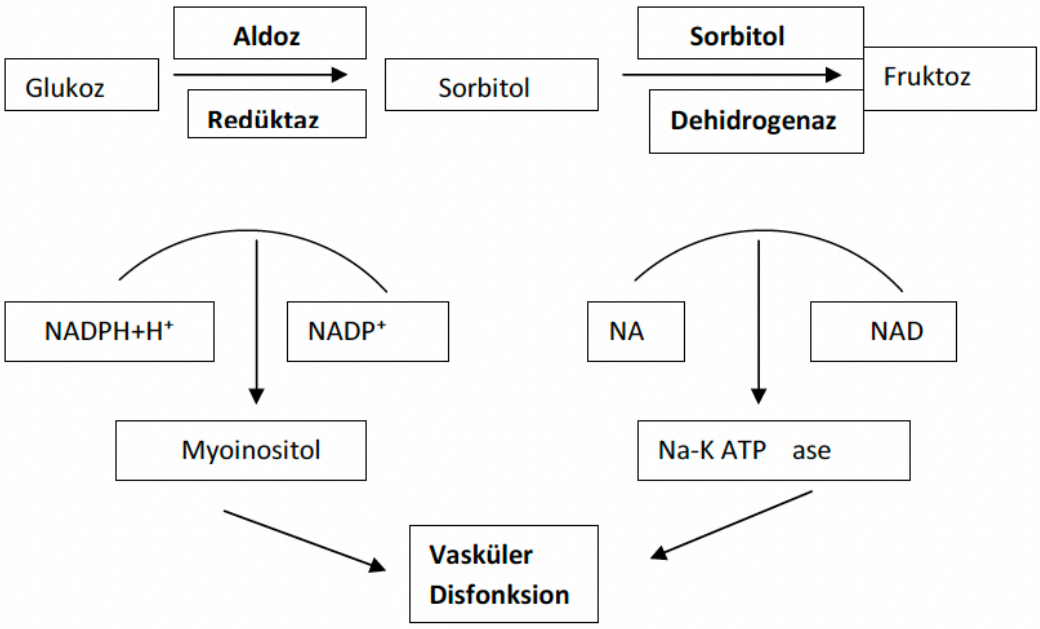
B- Oksidatif Stres

Diyabetik retinopati etyopatogenezinde öne sürülen ikinci teori, oksidatif stres teorisidir. Oksidatif stresin sonucu olarak ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlanmasını etkileyerek farklı amino asit kalıntılarının oluşumuna yol açar. Proteinlerin nonenzimatik glikasyonları ve artmış serbest radikal duyarlılığı bir araya gelince, protein davranışlarında değişiklikler meydana gelir. Bu durum, kanın şekilli elemanlarının yapışma ve birikim eğilimlerini artırır, bu da

mikrotromboz oluşumuna neden olur. Serbest radikallerin hücrelerde yarattığı zararlı etkiler arasında plazma lipoproteinleri, hücre zarı lipoproteinleri ve kollajen, laminin gibi proteinlerin oksidasyonu yer alır. Serbest radikal seviyesinin artışı, kan ve dokulardaki antioksidan düzeylerinin düşmesine neden olur.

C- Sorbitol yolu

Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi yardımıyla sorbitole dönüştürülür. Sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza çevrilir ve enerji kaynağı olarak kullanılır. İşlemin ilk aşamasında, glukozun sorbitole dönüşümü sırasında NADPH harcanır ve bu süreçte myoinositol oluşur. Myoinositol, damar fonksiyon bozukluğuna yol açar. Aşırı miktarda glukoz alındığında, NADPH tüketimi artar ve fazla miktarda sorbitol oluşur. Bu durum, NADPH'ın aşırı tüketimine ve sorbitol birikimine neden olur, bu da sorbitol dehidrogenazın etkisini azaltarak işlemin ikinci aşamasını durdurur ve fruktoza dönüşüm engellenir. Sonuç olarak, sorbitol birikimi daha da artar ve bu durum bir kısır döngü yaratır. Bu kısır döngü, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ile NADPH tüketimi nedeniyle yaygın damar disfonksiyonuna neden olur.



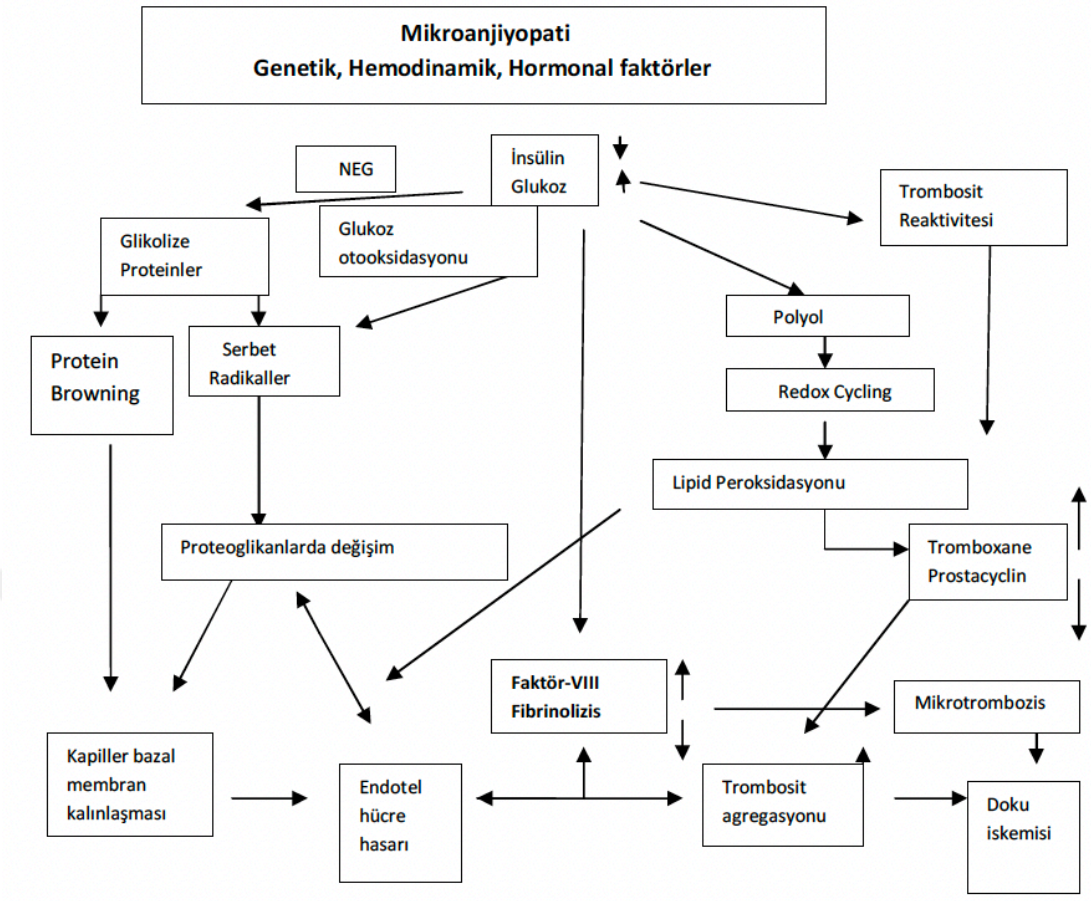
Şekil 2. Sorbitol yolu

Nonenzimatik glikolizasyon (glikasyon) sonucunda glike (glikoz bağlanmış) proteinler oluşur. Bu süreç, parçalanmaya dayanıklı proteinlerin oluşumuna yol açarken, aynı zamanda glikoz otooksidasyonu ile serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Bu serbest radikaller, hem parçalanmaya dayanıklı proteinlerin miktarını artırır hem de damar duvarlarını oluşturan proteoglikanların yapısında değişikliklere sebep olur. Kapiller bazal membranda, ana bileşenler heparin, sülfat, laminin ve fibronektindir. Diyabet durumunda, bu yapılar bozulur ve majör proteoglikanların yerini disakkarit molekülleri alır. Ayrıca, doğal yapı maddesi olan tip 4 kollajen, yerini tip 2 ve tip 5 kollajene bırakır.

Hem parçalanmaya dayanıklı proteinler hem de disakkarit molekülleri, kapiller bazal membranı kalınlaştırarak önce endotel hücre fonksiyonlarında bozulmalara, ardından da endotel hücre tahribatına yol açar. Endotel hücre tahribatı, proteoglikan yapısındaki değişimleri hızlandırarak bir kısır döngü oluşturur.

Polyol yolu ve redoks döngüsü, bir yandan sorbitol birikimini artırarak endotel hasarına ve hipoksiye neden olur. Diğer yandan, trombosit reaktivitesinde artışa yol açarak tromboksan (TXA2) seviyesini yükseltirken, prostasiklin (PGI2) seviyesini düşürür. Tromboksan güçlü bir vazopresörken, prostasiklin güçlü bir vazodilatördür. Bu maddelerin seviyelerindeki değişiklikler, damar yapılarında spazma ve trombosit agregasyonunda artışa neden olur.

Faktör-VIII seviyesindeki artış, endotel hücre hasarını artırırken, bu hücre hasarı da Faktör-VIII seviyesinin yükselmesine yol açar. Yükselen Faktör-VIII seviyesi, vazopresyon ile birlikte trombosit agregasyonunu daha da artırır. Sonuç olarak, daralmış damar yapılarında mikrotrombozlar gelişir ve iskemik retina alanları ortaya çıkar.



Şekil 3. Biyokimyasal mekanizmaların mikroanjiyopati gelişimindeki rolü

2.2.8.2.3 Diyabetik Retinopatide Görülen Hücre Değişiklikleri

A. Nonproliferatif Evre

a. **Perisit hücre değişiklikleri ve sonuçları:** Retina kapillerlerindeki ilk değişikliklerden biri perisit dejenerasyonudur ve bu süreç, elektron mikroskobunda hücre nekrozu olarak gözlemlenir. Diğer dokularda da vasküler perisit kaybı yaşanabilir, ancak retina dışında bu kayıp hiçbir dokuda bu kadar belirgin değildir (optik sinir de dahil olmak üzere). Bu kayıpta hiperglisemi önemli bir rol oynar, ancak yerel faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir; çünkü diyabetik olmayan hastalarda bile lokalize perisit kaybı görülebilir. Perisit hücreleri retina dışında merkezi sinir sistemi (SSS), glomerüller ve aort kavsinde de bulunur, ancak retinada bu hücrelerin

yoğunluğu çok daha fazladır. Retina damar sisteminde perisit/endotel oranı 1/1 iken, en yakın orana sahip olan SSS'de bu oran 1/10'dur. Perisit hücrelerinin kronik hiperglisemiye karşı duyarlılığı, diyabetik retinopatinin diğer diyabet komplikasyonlarına göre daha sık görülmesini açıklayabilir.

b. **Bazal membran kalınlaşması:** Bazal membran kalınlaşması, diğer organlardaki bazal membran kalınlaşmalarına benzer şekilde, perivasküler retikülin sentezinin artması ile ilişkilidir. Ayrıca bu kalınlaşma, laminin artışına da bağlı olabilir. Kalınlık arttıkça proteoglikan içeriği azalır, bu durum elektriksel bariyerin zayıflamasına yol açar ve sonuç olarak damarların geçirgenliği artar.

c. **Arteriyoler hiyalinozis:** Arteriyol duvarındaki **hiyalen kalınlaşma**, yaşlanma ve hipertansiyonla ilişkili bir bulgudur ve **diyabette de gözlemlenir**. Bu durumda, **düz kas lifleri** yerini **fibröz dokuya** bırakır. Muhtemelen, hiyalinozisin gelişimi, **endotel hücre geçirgenliğindeki artış** ile bağlantılıdır.

d. **Venüler dilatasyon ve tortuosite değişiklikleri:** Bu durum, normogliseminin bozulmasına verilen bir fonksiyonel adaptasyon tepkisidir.

e. **Retinal komplikasyonlar:** Sert eksudalar, plazma sızıntısı ile ilişkilidir. İlk aşamada, sıvı dış plexiform tabakaya sızar ve birikinti meydana gelir. Lipoproteinlerin, fotoreseptör tabakasına doğru yayılması, hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkiler.

f. **Maküladaki değişiklikler:** Makülada gelişen ve görmeyi tehdit eden değişimlerin, doku ödemiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Histolojik incelemelerde, kistoid aralıkların özellikle dış plexiform (Henle tabakası) tabakasında yer aldığı gözlemlenmiştir. Perifoveal kapillerlerden kaynaklanan sızıntı, sadece katkı sağlayan bir mekanizmadır; çalışmalar, asıl primer değişimin intraselüler olduğunu göstermektedir. Müller hücreleri, özellikle sıvı depolar ve sıvı, ancak geç dönemde extraselüler alana yayılmaktadır.

B. Preproliferatif Evre

a. **Vasküler değişiklikler:** Kapiller oklüzyon, kapiller kaybı olan alanlar, nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR) bulguları olarak kabul edilir. Besleyici arteriyollerin tıkanması ise, bu durumu en fazla destekleyen açıklama şeklidir.

b. **Retinal komplikasyonlar:** Yumuşak eksudalar, küçük kapiller kayıpları genellikle önemli olmayabilirken, bu kayıplar büyüdükçe yumuşak eksuda formasyonuna yol açar. Bu tür eksudalar, akut iskemiye bir yanıt olarak prekapiller arteriyollerde oklüzyon oluşturarak meydana gelebilir. Histolojik incelemelerde, sinir lifleri tabakasında kistoid cisimcikler ve akson uçlarındaki büllöz şişme ile uyumlu kistler gözlemlenir. Ayrıca, aksoplazmik akımın bozulması da bu oluşum sürecine katkı sağlar.

c. **İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (IRMA):** IRMA, hipoksiye bağlı bir belirtidir. Bu damarlar dilate olmuş, kıvrımlı ve kapiller yapıların oluşturduğu luplara sahip olup kapiller tıkanma ile ilişkilidir. IRMA'lar, mevcut kapillerlerin şekil değişimleri sonucu ortaya çıkabileceği gibi, bazen tamamen yeni vasküler yapılardır. Başlangıçta bu yapılar yalnızca değişime uğramış vasküler yapılardır ve fundus fluoresan anjiyografi (FFA) sırasında sızıntıları çok az gözlemlenir. Ancak zamanla bu vasküler yapılar daha fazla değişime uğrayabilir.

C. Proliferatif Evre

a. **Vasküler değişiklikler:** Neovaskülarizasyonlar, Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) için karakteristik olan patolojik damar oluşumlarıdır. Bu yeni damarlar, genellikle kapiller yatağın venöz kısmından kaynaklanır ve iç limitan membranı aşarak preretinal alana doğru yayılır.
Neovaskülarizasyonun ortaya çıkması, alttaki retinanın geniş alanlarında perfüzyonun bozulması, yaygın hipoksik bölgelerin oluşumu ve bunun sonucunda ortaya çıkan anjiyojenik uyarıcılarla ilişkilidir. Bu durum, retinada

yeni damar oluşumunun tetiklenmesine neden olur.

b. **Hemorajiler:** Vitreus içine doğru yayılan neovaskülarizasyonlar (NV), Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR) komplikasyonlarından biri olarak ortaya çıkar. Bu anormal damar oluşumları, retinadan vitrus boşluğuna uzanabilir ve ciddi görme kayıplarına yol açabilir. Bu durum, retina yüzeyinde veya iç limitan membran üzerinde gelişen yeni damarların vitreus içine doğru büyümesi sonucu meydana gelir. Neovaskülarizasyonlar, göz içinde kanamalara ve fibro-vasküler doku oluşumuna neden olarak retina dekolmanı gibi daha ciddi komplikasyonlara da yol açabilir.

c. **Retina dekolmanı:** Neovaskülarizasyonların (NV) ve traksiyonların oluşması, diyabetik retinopatinin ilerleyen safhalarında görülen önemli bir komplikasyondur. Bu süreçte, özellikle fibroblastlar sorumlu olurken, sonrasında gliyal hücreler, Müller hücreleri ve Retinal Pigment Epitelinden (RPE) türeyen hücreler de fibrozise katkıda bulunabilir. Retina arteriyollerinin üzerindeki perisit hücrelerinin, kan şekeri yükselmelerine karşı duyarlılığı, vücuttaki diğer hücrelerden daha erken etkilenmesine neden olur. Öncelikle fonksiyonlarını kaybeden perisitler, ardından hayatta kalamaz ve ölürler. Bunun sonucunda, zayıflayan damar duvarından bir yandan genişlemeler ve döngüsel yapılar oluşur; diğer yandan, endotel üzerindeki baskının azalmasıyla endotel hücrelerinin anormal çoğalması tetiklenir. Bu durum, kese ve döngü şeklinde iki farklı mikroanevrizma tipi oluşumuna yol açar. Endotel hücrelerinin bu anormal çoğalmaları, mikroanevrizma, intraretinal mikrovasküler anormallik (IRMA) ve NV gibi patolojilerin gelişimini destekler. Perisit kaybı aynı zamanda bazal membran yapısını da etkiler. Endotel hücrelerinin üzerindeki kontrol azalınca, bu hücrelerin anormal çoğalması geçirgenlikte bozulmaya ve anormal sızıntılara neden olur; bu durum retinada ödem, sert eksudalar ve sızıntı tarzındaki kanamalara yol açar. Vasküler iskelet fonksiyonlarındaki bozulmalar, venöz dilatasyon ve damarların kıvrımlarının artmasıyla sonuçlanır. Perisit kaybının tetiklediği mekanizmalar ve iskemik bölgelerden salınan maddeler, anjiyogenezisi

uyararak, IRMA, tomurcuk şeklindeki mikroanevrizmalar, venöz döngüler ve NV oluşumlarına yol açar. Küçük çaplı iskemik alanlar retinada merkeze yakın bölgelerde retinal NV'lerin gelişmesine yol açarken, orta periferde geniş iskemik alanlar optik disk üzerinde ve daha geniş periferik alanlarda iriste (rubeosis iridis) NV gelişimine neden olabilir [86–103].

2.2.8.2.4 Diyabetik Retinopatide Güncel Tıbbi Tedavi Yaklaşımları

Diyabetik retinopatinin (DR) tedavisinde ilk ve en önemli adım, kan şekeri düzeylerinin düzenlenmesi ve diğer risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır. Hiperglisemi, reaktif oksijen radikallerinin ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) artışına neden olur; bu da hücresel düzeyde çeşitli değişiklikleri tetikler. Bu süreçte, protein kinaz-C (PKC) aktivasyonu ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) seviyelerindeki artış, retina damarlarının geçirgenliğini ve patolojik yeni damar oluşumunu destekler. Ek olarak, hiperglisemi, aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla glikozun sorbitole dönüşümünü artırır ve bu süreç, retina damarlarının yapısında ve işlevinde bozulmalara yol açar.

Bu biyokimyasal ve moleküler süreçlerin durdurulması, farmakolojik tedavinin temel hedeflerinden biridir. Tedavi stratejileri arasında, PKC inhibitörleri ve VEGF baskılayıcı ilaçlar gibi moleküler düzeyde etki eden ajanlar yer alır. Ayrıca, antioksidanlar ve aldoz redüktaz inhibitörleri, hiperglisemiye bağlı oksidatif stres ve sorbitol birikimini azaltarak tedaviye katkıda bulunabilirler. Bu şekilde, hem kan şekeri kontrolü sağlanır hem de diyabetik retinopatinin ilerlemesi önlenir.

Antioksidanlar: Hiperglisemi, serbest oksijen radikallerinin (ROS) artışına yol açarak mikrovasküler hasara neden olur. Bu radikallerin oluşumu, oksidatif stresin önemli bir bileşeni olup diyabetik retinopati gibi komplikasyonların gelişiminde rol oynar. Antioksidanların, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyerek bu hasarı önlediği gösterilmiştir. Bursell ve çalışma arkadaşlarının gerçekleştirdiği randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 yıldan daha kısa süredir Tip 1 diyabeti olan hastalar üzerinde 4 ay boyunca yüksek dozda E vitamini kullanımı incelenmiştir. Sonuçlar, E vitamini tedavisinin retinal kan akımında ve renal

fonksiyonlarda anlamlı iyileşmelere neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, E vitamini gibi antioksidanların diyabetik mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde veya hafifletilmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir [104]. Başka bir çalışmada, streptozotosin ile indüklenmiş diyabet modeli kullanılarak yapılan bir deneyde, hayvanlar üzerinde farklı diyet müdahalelerinin etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada, 4 ay süreyle çeşitli diyet grupları takip edilmiştir: %2 oranında taurin, %5 oranında taurin, 200 IU E vitamini + 8 mg selenyum/kg, ve 500 IU E vitamini + 8 mg selenyum/kg içeren diyetler uygulanmıştır. Çalışma sonuçları, zayıf glisemik kontrol olmasına rağmen, taurinin lipid hidroperoksit düzeylerini azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Özellikle, %5 oranında taurin içeren diyetin etkisinin daha uzun süre devam ettiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, taurinin oksidatif stresin azaltılmasında ve diyabetik komplikasyonların önlenmesinde potansiyel bir faydası olduğunu düşündürmektedir [105].

Aldoz redüktaz inhibitörleri: Hiperglisemi, aldoz reduktaz enziminin aktivitesini artırarak hücre içi sorbitol konsantrasyonunun yükselmesine yol açar. Bu artış, sorbitolün osmotik etkisi nedeniyle hücrelerde hasar oluşmasına neden olabilir. Bu sürecin kontrol altına alınmasında, aldoz reduktaz enzim inhibitörleri önemli bir yere sahiptir. Sorbinil, aldoz reduktaz enziminin inhibisyonunu sağlayan bir ilaç olarak bilinmektedir. Sorbinil kullanan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, mikroanevrizma gelişiminin anlamlı derecede daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir. Bu durum, sorbinilin diyabet kaynaklı mikrodamar hasarını azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir [106].

İleri Glikolizasyon Son Ürün İnhibitörleri: Hiperglisemi, glukozun proteinlerle etkileşime girerek fonksiyonlarını kaybetmiş veya işlevsiz ürünlerin oluşmasına yol açar. Bu ürünler, ileri glikolizasyon son ürünleri (AGEs) olarak bilinir. AGEs, damar duvarlarında ve diğer dokularda birikerek hücre işlevlerini bozar ve mikroanjiyopati gibi komplikasyonlara neden olur. Aminoguanidin, bu ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşumunu engelleyen bir bileşiktir. Yapılan deneysel çalışmalarda aminoguanidin, perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu engelleyerek, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişimini azaltmada etkili olduğunu

göstermiştir. Bu da aminoguanidin tedavisinin, diyabetle ilişkili vasküler hasarı ve mikrodamar tıkanmalarını önlemede potansiyel bir tedavi stratejisi olabileceğini düşündürmektedir [107, 108]. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, bazı tedavi yaklaşımlarının diyabetik retinopati ilerleyişini yavaşlatabileceği ancak istenmeyen yan etkilerinin de olabileceği görülmüştür. Örneğin, aminoguanidin gibi tedavi seçeneklerinin, retinopati ilerlemesini yavaşlattığı ancak anemi gibi hematolojik yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir. Anemi, vücutta oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına neden olarak çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir, bu da tedavi sürecinde dikkate alınması gereken önemli bir husustur. Bu nedenle, diyabetik retinopatinin tedavisinde etkinliği artırırken yan etkileri minimize etmek için dikkatli bir izlem ve tedavi planlaması gereklidir [109].

Protein Kinaz-C İnhibitörleri: Protein kinaz-C (PKC), hücre içi sinyal iletimini düzenleyen önemli bir enzim ailesidir ve birçok izoformu bulunur. Diabetik retinopatinin patogenezinde özellikle PKC beta izoformu rol oynamaktadır. Hiperglisemi sonucu oluşan doku hipoksisi, PKC'nin aktive olmasına ve bu da vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinde artışa yol açar. VEGF'nin yüksek seviyeleri, damar geçirgenliğini artırarak retina damarlarında sızıntı, ödem ve bazal membran kalınlaşmasına neden olur. Ruboksitaurin (RBX), PKC beta izoenzimini selektif olarak inhibe eden bir ajandır ve son yıllarda yapılan çalışmalarda, diabete bağlı retinal kan akımı bozukluklarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu tedavi, PKC'nin beta izoenzimi aracılığıyla damar geçirgenliğini ve neovaskülarizasyonu azaltmaya yönelik etkili bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Ancak, bu tedavi yöntemlerinin etkinliği konusunda daha fazla araştırma ve klinik veri gereklidir [110]. Faz 3 klinik çalışmaları, RBX'in (ruboksitaurin) FDA onayı alarak diabetik retinopati tedavisinde kullanılmasını amaçlayan önemli adımlar atmaktadır. Bu aşamada yapılan çalışmalarda, günlük 32 mg RBX dozunun, diabetik retinopati hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde geçikmiş hafif görme kaybını engellediği tespit edilmiştir. Bu bulgular, RBX'in diabetik retinopatinin ilerleyişini yavaşlatmak ve görme kaybını azaltmak için potansiyel bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ancak, bu sonuçların geniş çaplı klinik çalışmalar ve uzun süreli takiplerle daha da desteklenmesi gerekmektedir. RBX'in etkinliği,

güvenliği ve uzun vadeli sonuçları hakkında daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır [111].

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler, özellikle araşidonik asit yolunu blokajlayarak prostaglandinlerin üretimini azaltır ve bu da damar geçirgenlik faktörünün düşmesine neden olarak kan-retina bariyerini stabilize eder. Bu etki, özellikle diabetik makula ödemi gibi durumların tedavisinde önemlidir. Triamsinolon Asetonid (TA), bu amaçla kullanılan en yaygın kortikosteroidlerden biridir ve subtenon (20-40 mg) veya intravitreal (4-25 mg) enjeksiyonlarla uygulanmaktadır. Entezari ve arkadaşlarının yaptığı bir klinik çalışmada, dirençli diabetik makula ödemi olan 64 göz 2 gruba ayrılmıştır. Tedavi grubuna 40 mg arka subtenon TA enjeksiyonu, plasebo grubuna ise subkonjonktival plasebo enjeksiyonu yapılmıştır. İki ay sonra enjeksiyonlar tekrar edilmiştir. Ancak, yapılan inceleme sonucunda, her iki grup arasında merkezi makula kalınlığı ve görme keskinliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, kortikosteroid tedavisinin diabetik makula ödeminin tedavisinde etkinliğini sorgulatabilir. TA'nın klinik faydasının daha belirgin olabilmesi için farklı dozlar, tedavi süreleri veya kombine tedavi yöntemlerinin incelenmesi gerekebilir [112]. Arka subtenon enjeksiyonlarının, diabetik makula ödemi tedavisinde lazer tedavisiyle kombine edilmesi, görme keskinliği ve kontrast sensitivitesinde anlamlı bir artış sağlanmasına yardımcı olabilir. Lazer tedavisi genellikle diabetik makula ödemi ve diğer diabetik retinopati komplikasyonlarının tedavisinde kullanılır, ancak bu tedaviye ek olarak kortikosteroid enjeksiyonları, iltihabı ve damar geçirgenliğini azaltarak tedaviye katkıda bulunabilir. Arka subtenon enjeksiyonları, özellikle retina ve makula ödemine yönelik lokal tedavi sağlamasıyla faydalı olabilir. Bu tedavi yöntemi, lazer tedavisinin etkisini artırarak, hem görme keskinliğinde hem de kontrast duyarlılığında iyileşme sağlayabilir. Böylece, diabetik retinopati hastalarının tedavisinde hem lazer hem de steroid tedavisinin kombinasyonu, hastaların görsel fonksiyonlarını daha etkin bir şekilde iyileştirebilir [113].

İntravitreal İmplantlar: Günümüzde, vitreusta daha uzun süre etkili olacak kortikosteroid implantları üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu implantlar,

özellikle göz içindeki kortikosteroid seviyelerini sürekli bir şekilde yüksek tutarak, tedaviye daha uzun süreli etkiler sağlar. Bu yöntem, özellikle diabetik retinopati gibi hastalıkların tedavisinde potansiyel faydalar sunmaktadır. Özellikle intravitreal flusinolon asetat implantları, kronik noninfeksiyöz arka segment üveitlerinde 3 yıl kadar etkili olabilen ve FDA tarafından onaylanmış bir tedavi seçeneğidir. Bu tür implantlar, retina ve vitreus içindeki iltihaplanmayı azaltmaya yardımcı olarak, gözdeki şişlik ve ödemi kontrol altına alır. Bu tedavi yönteminin, uzun süreli etkisi sayesinde, hasta daha az sıklıkta tedavi görerek konforlu bir tedavi süreci yaşayabilir. Ayrıca, retina hastalıklarının tedavisinde kullanılan diğer tedavi yöntemleriyle birlikte, implantlar hastaların görme fonksiyonlarını iyileştirmeye katkı sağlayabilir [114, 115].

VEGF İnhibitörleri: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri ve retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo anjiyogenezisini sağlayan önemli bir büyüme faktörüdür. VEGF'nin dört ana izoformu bulunmaktadır: VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189 ve VEGF 206. Diabetik retinopati (DR) patogenezinde predominant izoform VEGF 165'tir. Çalışmalar, deneysel diyabet ve diabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hümör aközde yüksek VEGF 165 düzeylerinin bulunduğunu göstermektedir. Antianjiyogenetik tedaviler, VEGF'nin etkilerini engelleyerek anjiyogenezisi (yeni damar oluşumu) sınırlamayı hedefler. Bu tedavi seçenekleri arasında şunlar yer alır:

- Bevacizumab (Avastin): VEGF'nin etkisini bloke ederek anjiyogenezisi engeller.
- Pegaptanib Sodyum (Macugen): VEGF 165'i seçici olarak inhibe eden bir tedavi ajanıdır.
- Ranibizumab (Lucentis): VEGF'in etkinliğini engelleyerek retina damarlarında yeni damar oluşumunu durdurur.
- Anekortav asetat (Retaane): Diğer tedavi ajanları gibi, anjiyogenezisi engellemek için kullanılan bir tedavi seçeneğidir.

Bu tedavi yöntemleri, diabetik retinopatinin ilerlemesini durdurmak veya geriletmek için önemli bir rol oynar, çünkü VEGF'nin aşırı salgılanması ve yeni damarların oluşumu, retina ödemi, kanama ve neovaskülarizasyon gibi zararlı sonuçlara yol açar. Bu tedavi yaklaşımları, özellikle görme kaybını engellemeye yönelik başarılı sonuçlar vermektedir [116].

Diğer Tedaviler: Diabetik makulopati, diabetin bir komplikasyonu olarak, makulada ödem ve lipid eksüda birikimi ile karakterizedir. Diğer bir deyişle, makula bölgesinde sıvı birikimi ve yağlı maddelerin birikmesi sonucu görme bozuklukları meydana gelir. Yapılan çalışmalar, yüksek serum lipid seviyelerinin diabetik makulopati gelişimi ile ilişkilendirildiğini göstermektedir. Yüksek serum lipidleri, retinal damar duvarlarının geçirgenliğini artırarak sıvı ve lipidlerin retina dokusuna sızmasına yol açar, bu da makula ödemine ve lipid birikintilerine neden olur. Diabetik makulopatinin ilerlemesi, görme kaybına neden olabileceği için, bu hastalarda serum lipid seviyelerinin kontrol altında tutulması, makulopatinin önlenmesi veya ilerlemesinin engellenmesi açısından önemlidir. Lipidleri kontrol altına almak için diyet, ilaç tedavisi (özellikle statinler) ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri uygulanabilir. Bu tedbirler, makulopati riskini azaltmaya yardımcı olabilir [117]. ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek serum kolesterol seviyelerinin sert eksudaların oluşumuyla ilişkilendirildiği ve bunun sonucunda görme kaybı riskinin %50 oranında arttığı tespit edilmiştir. Sert eksudalar, damar geçirgenliğinin artması ve lipoproteinlerin retina tabakalarına sızması sonucu ortaya çıkar. Yüksek serum kolesterol seviyeleri, damar duvarlarının geçirgenliğini artırarak, retinada sıvı ve lipit birikintilerinin oluşmasına neden olabilir. Bu durum, makula ödemi ve sert eksudaların oluşumuna yol açarak, görme kaybına neden olabilir. Bu bulgular, diabetik retinopatinin yönetiminde serum lipid seviyelerinin kontrol edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Kolesterol düzeylerinin düzenlenmesi, diabetik retinopatinin ilerlemesini yavaşlatabilir ve görme kaybı riskini azaltabilir. Bu nedenle, diabetik hastalarda kolesterol seviyelerinin izlenmesi ve yönetilmesi, retinopati tedavisinin önemli bir parçasıdır [118]. Diabetes Mellitus (DM) kaynaklı mikrovasküler hasar, retinal bazal membrandan negatif yüklü proteoglikanların,

özellikle heparan sülfatın, kaybına ve damar geçirgenliğinin artmasına yol açmaktadır. Bu süreç, retinada sıvı birikimi ve sert eksudaların oluşumu ile sonuçlanabilir. Negatif yüklü proteoglikanların azalması, kan-retina bariyerinin bütünlüğünü bozarak, ödem ve eksudaların retinada birikmesine neden olur. Bu bağlamda, bir proteoglikan molekülü olan Danaparoid sodyumun 6 hafta boyunca uygulanması, maküler bölgedeki sert eksudaların anlamlı şekilde azalmasına katkı sağlamıştır. Danaparoid, proteoglikanların negatif yüklerini taklit ederek, damar geçirgenliğini düşürebilir ve retinada sıvı birikimini azaltabilir. Bu bulgular, Danaparoid sodyumun maküler ödem tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir [119]. Kalsiyum dobesilat, diyabetik retinopati (DR) tedavisinde mikrovasküler geçirgenliği azaltmak ve antioksidan özellikleri ile serbest radikalleri nötralize etmek amacıyla kullanılan bir ajandır. Bu ilacın, damar geçirgenliğini düzenleyerek retinada sıvı birikimini ve ödemi azaltmayı hedeflediği belirtilmiştir. Ancak, yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre, kalsiyum dobesilatın retinopatinin ilerlemesini önlemede anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgu, kalsiyum dobesilatın retinopatinin patogenezinde etkili olan temel biyokimyasal süreçleri durdurmada yeterli olmadığını ortaya koymaktadır [120–122]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, kalsiyum dobesilat tedavisi uygulanan erken diyabetik retinopatisi olan hastalarda, kan-retina bariyerinin korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, bu etkinin glisemik kontrolden bağımsız olarak gözlemlenmesi, kalsiyum dobesilatın mikrovasküler geçirgenliği düzenleme ve kan-retina bariyerini güçlendirme potansiyeline işaret etmektedir. Bu bulgu, özellikle erken dönemdeki diyabetik retinopati hastalarında, kalsiyum dobesilatın tedavi sürecine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir [123]. Aspirin ile yapılan bir çalışmada, 9 yıl boyunca 650 mg/g dozunda aspirin kullanımı, plasebo ile karşılaştırılmış ve görme kaybını önlemede etkisiz olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, aspirin kullanımının vitreus kanaması riskini artırmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgu, aspirin tedavisinin diyabetik retinopati üzerindeki etkisi konusunda sınırlı bir fayda sunduğunu göstermektedir, ancak kanama riskini artırmadığı için güvenli bir seçenek olarak değerlendirilebilir [124]. Son dönemlerde yapılan güncel çalışmalarda, Lisinopril'in (bir anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) 2 yıl süreyle kullanımının, diyabetik retinopati ilerlemesini engellemede etkili olduğu

gösterilmiştir. Ancak, bu etkinin yalnızca antihipertansif tedavi ile mi sağlanabileceği ya da Lisinopril ve benzeri ilaçlara özgü bir etki olup olmadığı konusunda belirsizlikler devam etmektedir. Bu nedenle, araştırmalar bu ilaç grubunun retinopati üzerindeki spesifik etkilerini daha iyi anlamak için sürdürülmektedir [119]. Güncel çalışmalarda, octreotid (bir somatostatin sentetik analoğu) kullanımının diyabetik retinopati üzerinde yararlı etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir. Ancak, bu çalışmalarda kullanılan dozların toksik olduğu bildirilmiştir. Bu durum, octreotid'in potansiyel yararlarına rağmen güvenli ve etkili bir dozaj aralığının bulunmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, octreotid'in diyabetik retinopati tedavisindeki rolünü belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [125]. Pegvisomant (büyüme hormonu reseptör blokeri) ile yapılan bir çalışmada, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) düzeylerinde %50 azalma tespit edilmiştir. Ancak, bu düşüşe rağmen pegvisomant'in diyabetik retinopati üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu ve retinopati ilerleyişini önlemede etkisiz olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, IGF-1'in diyabetik retinopatinin patogenezindeki rolünün daha karmaşık olduğunu ve tek başına IGF-1 düzeylerini düşürmenin yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir [126].

2.3. Optik Koherens Tomografi

Optik Koherens Tomografi (OKT), 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir kesitsel görüntüleme tekniğidir. Temelde B-mod ultrasonografiye benzer şekilde çalışırken, ses dalgaları yerine ışık kullanır. OKT sistemi, yaklaşık 750 μW gücünde süperluminan diyot ışık kaynağı kullanarak, 800 nm dalga boyunda infrared ışıkla görüntüleme yapar. İnfrared ışık dokulardan yansıdıktan sonra, yansımanın yoğunluğu ve gecikme süresi ölçülerek kesitsel görüntüler oluşturulur [127].

Zaman Bağımlı (TD) OKT ve Spektral Alan (SD) OKT, hız ve çözünürlük açısından farklılık gösteren iki ana OKT yöntemidir. TD-OKT, retina katmanlarının yansımalarını ölçmek için referans aynanın mekanik hareketine dayanır ve saniyede 400 A-tarama yapabilir. SD-OKT'de ise referans ayna sabit kalır; dokudan ve aynadan yansıyan ışığın birbirlerine göre gecikmeleri, spektrometreyle toplanarak Fourier dönüşümleriyle hesaplanır. Referans aynasının sabit olması, SD-OKT'nin saniyede 26,000 A-tarama yapmasını sağlar ve bu yüksek hız, göz hareketlerinden

kaynaklanan artefaktları azaltır. Ayrıca, geniş spektrumlu ışık kaynağı kullanımı sayesinde SD-OKT daha yüksek çözünürlükle görüntü elde eder.

OKT ile retina üzerinde optik disk ve makula gibi çeşitli anatomik bölgeler net bir şekilde görüntülenebilir. Retina pigment epiteli, fotoreseptörler ve retina sinir lifi tabakası gibi intraretinal yapıların incelenmesinde oldukça kullanışlıdır. OKT'nin sağladığı morfometrik ve kantitatif ölçümler, farklı hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir rol oynamaktadır.

2.4. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA), hedeflenen retina alanına ait ardışık OCT görüntülerini işleyerek, saniyeler içinde retinal damar ağlarının görüntülenmesini sağlayan non-invaziv bir yöntemdir. OKTA cihazı, OKT'den elde edilen statik dokularda sabit sinyaller ile vasküler yapılar içindeki hareketli eritrositlerin oluşturduğu değişken amplitüdlü sinyalleri karşılaştırarak mikrovasküler yapıların detaylı şekilde görüntülenmesini mümkün kılar. Bu yöntem, damarların yerini, şeklini ve özelliklerini yüksek çözünürlükle belirlemeye yardımcı olur ve gözdeki mikrovasküler değişikliklerin değerlendirilmesinde önemli bir araçtır [128]. Retina ve koroidin damar ağlarının üç boyutlu görüntülerinin elde edilmesi için, belirli referans hatlar kullanılarak farklı tabakaların segmentasyonu yapılır. Segmentasyon işleminde kullanılan referans hatlar arasında internal limitan membran (ILM), iç pleksiform tabakanın dış sınırı (IPL dış sınırı), dış pleksiform tabakanın dış sınırı (OPL dış sınırı) ve Bruch membranı yer alır. OKTA ile görüntülenebilen ana göz yapıları şunlardır:

Vitreus: Gözün iç kısmını dolduran jel benzeri madde olup, retina ile arasındaki sınırı belirler.

Koroid: Retina ile arasındaki damar yapıları içerir ve retina beslenmesinde kritik rol oynar.

Koryokapillaris: Koroidin en iç tabakasındaki yoğun kapiller ağ.

Yüzeysel Kapiller Plexus (YKP): İç limitan membran (ILM) ve iç pleksiform tabaka (IPL) arasında yer alan retina damarlarının yüzeysel katmanı.

Derin Kapiller Plexus (DKP): İç pleksiform tabaka ve dış pleksiform tabaka (OPL) arasında yer alan retina damarlarının daha derin katmanı.

Bu segmentasyon sayesinde retina ve koroid damar ağları detaylı bir şekilde incelenebilir ve analiz edilebilir [129].

Vasküler kan akımının görselleştirilmesinde üç farklı OKTA yazılımı kullanılabilir. Faz-sinyal tabanlı algoritmalar, tarihsel olarak ilk geliştirilen yöntemlerdendir. Doppler-OKTA, faz-sinyal temelli bir algoritma kullanır ve sinyalin hareketli bir objeye çarpıp geri dönerken meydana gelen frekans kaymasını kaydeder. Ancak, faz-sinyal temelli algoritmaların dezavantajları arasında düşük tarama hızları, mikrovaskülariteyi değerlendirmedeki sınırlamalar ve hareket kaynaklı artefaktlar yer almaktadır [130].

Yoğunluk-sinyal tabanlı algoritmalar, ikinci bir OKTA yazılım türüdür ve yansıyan OKT sinyallerinin parlaklık ve desen özellikleri üzerinden yoğunluk farkını değerlendirir. Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA), yoğunluk-sinyal tabanlı bir OKTA tekniğidir. Bu teknikte, OKT spektrumu dar bantlara ayrılır ve akım sinyalinin bu bantlardaki B-mod taramasının dekorelasyonu hesaplanarak veri elde edilir. Bu yöntemle pulsasyon etkisi azaltılır, görüntü kalitesi artırılır ve akımı yavaş olan retinal kapiller yapılar da görüntülenebilir [130].

Kompleks temelli algoritmalar, faz ve yoğunluk sinyallerini birleştirerek her iki yöntemin eksikliklerini telafi eder ve daha kaliteli görüntüler elde edilmesini sağlar. Bu algoritmaları kullanan cihazlarla, retina ve koroidin vasküler yapıları yüksek duyarlılıkla incelenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, kesitsel ve karşılaştırmalı çalışmamıza Ocak 2024 – Ocak 2025 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya ilişkin yazılı bilgilendirilmiş onam, tüm katılımcılardan ve ailelerinden alındı. Çalışma, Helsinki bildirgesi protokollerine uygun olarak gerçekleştirildi ve 2024-01-05 karar numarası ile yerel etik kurul onayı alındı.

3.1 Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi

Hasta grubu katılımcıları merkezi hekim randevu sistemi (MHRS) aracılığıyla göz hastalıkları polikliniğine randevu alan kişilerden ya da hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji bölümünün takipli hastalarından seçildi. 77 hastanın 77 gözü çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu katılımcıları da göz hastalıkları polikliniğine başvuran oküler ve sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden seçildi. Kontrol grubunu oluşturan 77 kişinin 77 gözü çalışmaya dahil edildi. Bütün olguların sağ gözleri analiz edildi. Tüm olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, varsa günlük insülin dozu, HbA1c kan tetkik sonucu bilgileri kaydedildi.

Hasta grubu çalışmaya dahil etme kriterleri

1. Hasta yaşının 18 yaşından küçük olması
2. Tip 1 DM tanısı ile en az 1 yıldır takip ediliyor olması
3. Term doğum olması

Hasta grubu çalışmaya dahil etmeme kriterleri

1. Tip 1 DM dışında sistemik hastalığının olması
2. Prematüre doğum öyküsü olması
3. Detaylı oftalmolojik muayenesinde organik göz patolojisinin olması

4. Geçirilmiş oküler cerrahi ya da travma öyküsünün olması
5. 6.00 dioptriden daha fazla sferik ya da silindirik refraktif kusurun olması

Kontrol grubu çalışmaya dahil etme kriterleri

1. 18 yaşından küçük olması
2. Herhangi bir sistemik hastalığının olmaması
3. Term doğum olması

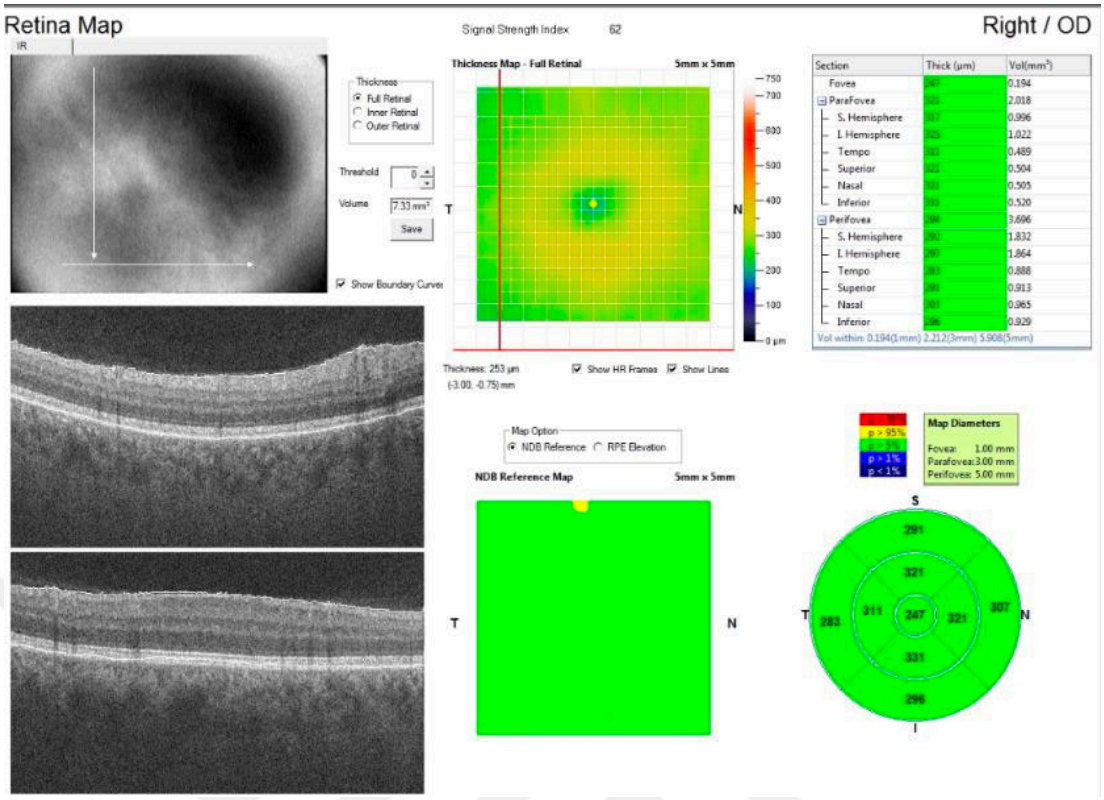
Kontrol grubu çalışmaya dahil etmeme kriterleri

1. Herhangi bir sistemik hastalığının olması
2. Prematüre doğum öyküsü olması
3. Detaylı oftalmolojik muayenesinde organik göz patolojisinin olması
4. Geçirilmiş oküler cerrahi ya da travma öyküsünün olması
5. 6.00 dioptriden daha fazla sferik ya da silindirik refraktif kusurun olması

3.2 Oftalmolojik Muayene

Tüm olgular, Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Goldmann applanasyon tonometri yöntemi ile göz içi basınç ölçümleri, slit lamp biyomikroskobi ile ön segment muayenesi ve tropikamid damla %0.05 ile dilate fundus muayenesi dahil olmak üzere tam bir oftalmolojik muayeneden geçirildi. Optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntüleme yapıldı. Tüm olguların muayeneleri tek hekim ve görüntüleme tetkikleri tek teknisyen tarafından yapıldı.

Optovue/AngioVue (Optovue, Inc, Fremont, CA) cihazı, OKT ölçümleri için kullanıldı. Cihazın entegre yazılımı ile analiz edilen foveal kalınlık ve subfoveal koroidal kalınlık değerleri (μM) kaydedildi.

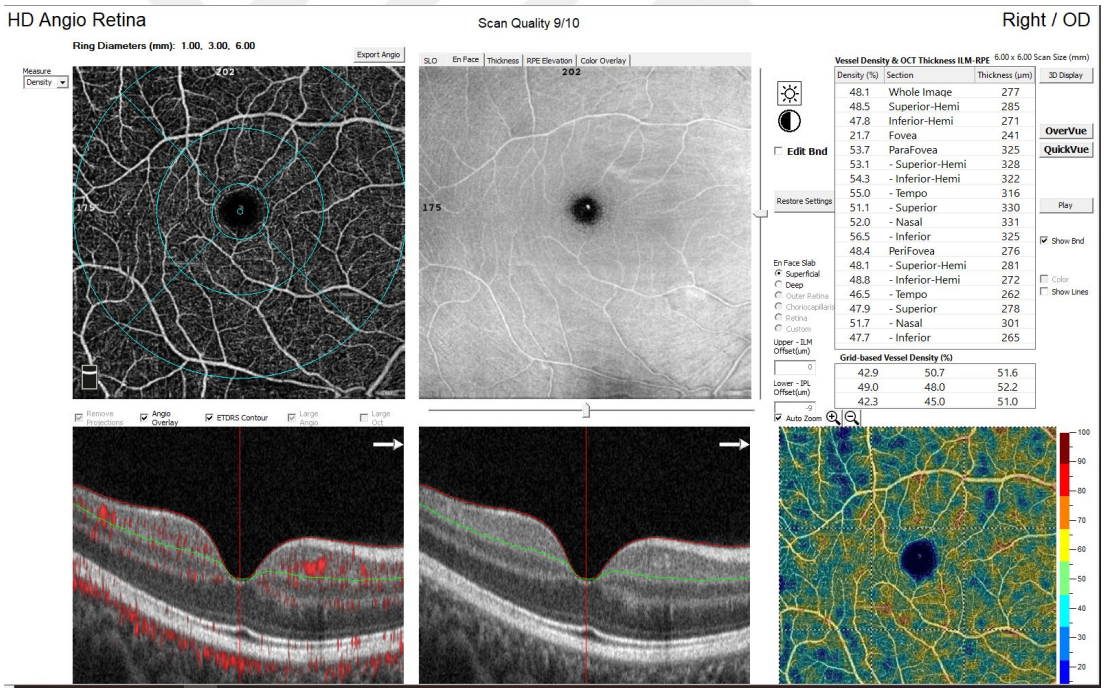


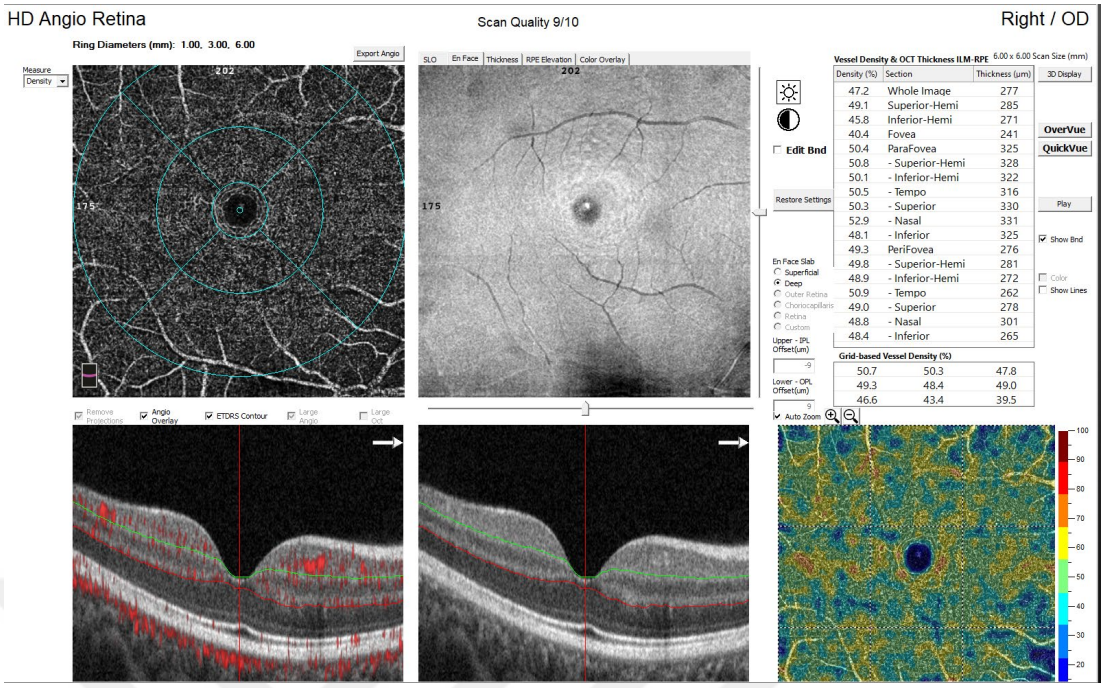
Şekil 4. Optovue cihazı ile çekilen OKT görüntüsü

OKTA ölçümleri için kullanılan AngioVue, RTVue XRAvanti OKT cihazı, Optovue şirketinin geliştirdiği SSADA (Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography) algoritmasını kullanarak görüntü oluşturur. Bu cihaz, 840 nm dalga boyunda ışık kullanarak saniyede 70.000 A-mod taraması yapar ve 45 nm'lik bir bant genişliği elde eder. Cihazın yazılımı (Optovue, Versiyon 2017.1.0.151) ile retina segmentasyonu otomatik olarak gerçekleştirilir ve YKP, DKP, avasküler retina ile koryokapillaris görüntüleri elde edilir. Ayrıca, optik sinir segmentasyonu ile vitreus, koroid ve peripapiller bölgeler de görüntülenebilir.

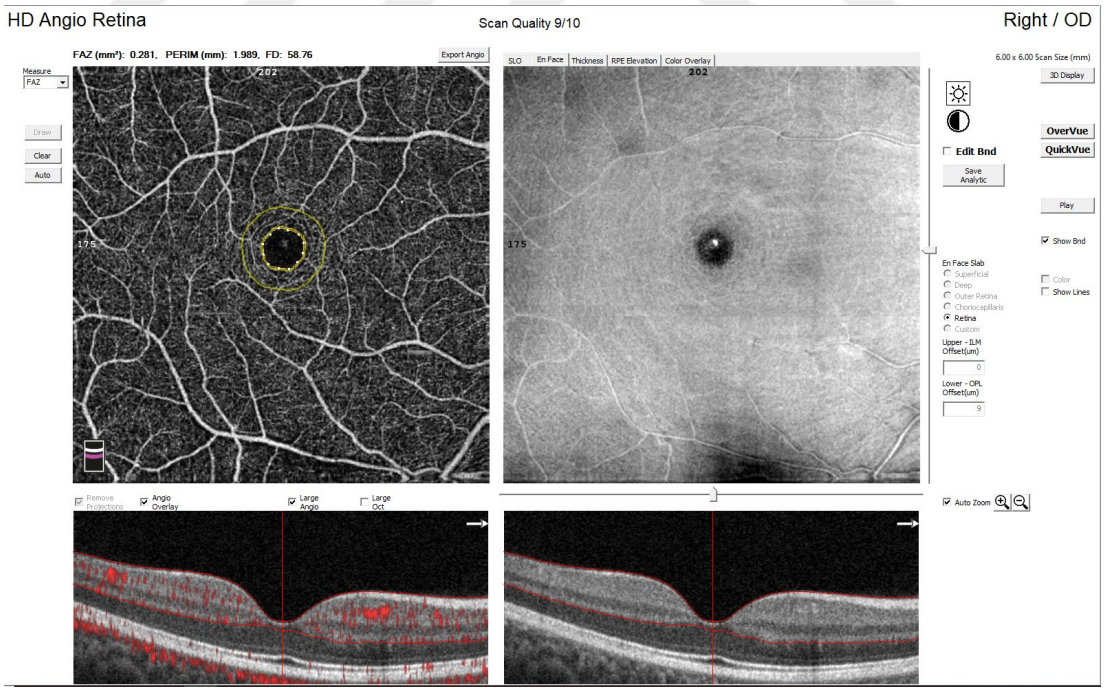
Cihazın entegre yazılımı kullanılarak maküler ve optik disk damar yoğunlukları ile koroidal vasküler indeks değerlendirildi. Maküler damar dansitesi değerlendirmesi için HD Angio Retina modunda 6x6 mm'lik bir tarama yapılarak, yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) damar dansitesi değerleri kaydedildi. YKP değerlendirmesinde üst sınır olarak internal limitan membran, alt sınır olarak ise iç plexiform tabakanın 9 µm altı belirlendi. DKP değerlendirmesinde üst sınır iç plexiform tabakasının 9 µm altı, alt sınır ise iç plexiform tabakasının 9 µm üstü olarak kabul edildi.

Çalışmamızda, maküler YKP ve DKP için damar yoğunlukları incelenerek, bunlara ait tüm imaj damar dansitesi (tiDD), superior yarı alan damar dansitesi (SY-DD), inferior yarı alan damar dansitesi (İY-DD), foveal damar dansitesi (fovea-DD), parafoveal damar dansitesi (PFDD) ve foveal avasküler zon (FAZ) alanının değerleri değerlendirildi. Ayrıca, koroidal vasküler indeksin analizinde, cihazın yazılımı yardımıyla koryokapillaris görüntüsünde farklı yarıçaplar belirlenip, bu alanlardaki akım değerleri ölçüldü. Akım eksikliği olan bölgelerin toplam alanla oranlanarak, perfüze olmayan koryokapillaris alan yüzdesi (POKY) hesaplandı. Bu ölçümler, sırasıyla 0.5 mm, 0.5-1.5 mm ve 1.5-3 mm yarıçaplı dairesel alanlarda yapıldı. Sinyal gücü indeksi 7/0'dan küçük olan görüntüler çalışmaya dahil edilmedi.





Şekil 5. HD Angio Retina modunda 6 x 6 mm tarama boyutunda elde edilen OKTA görüntüsünde yüzeyel (üst) ve derin kapiller pleksus yoğunluğunun değerlendirilmesi.



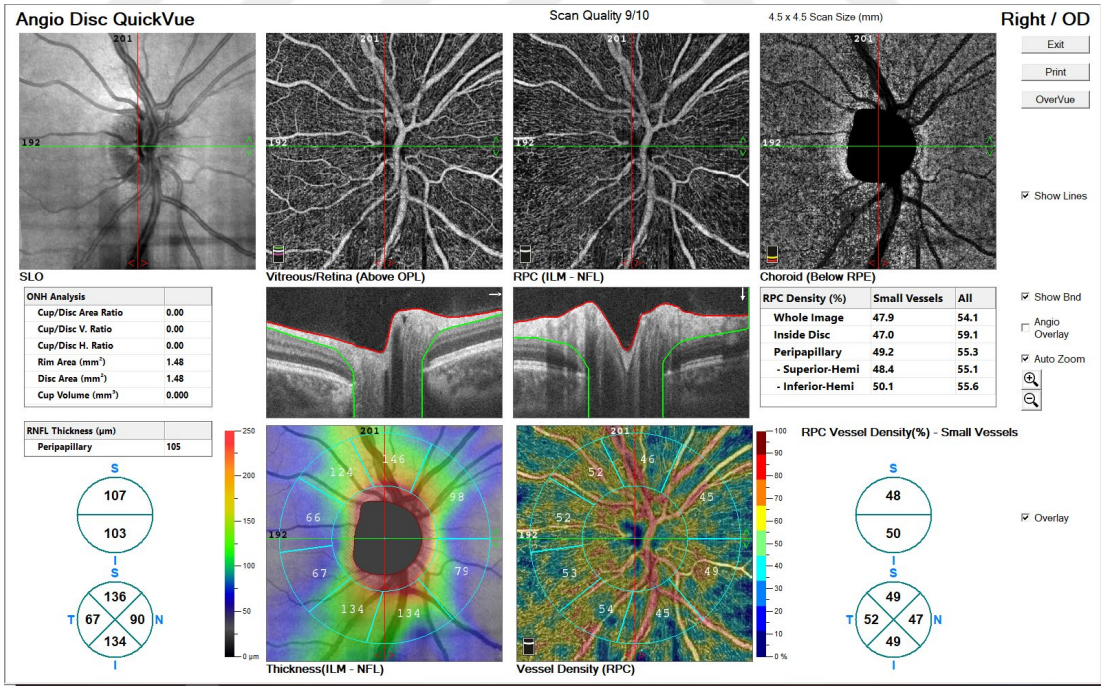
Şekil 6. Foveal avasküler zon


HD Angio Retina
Scan Quality 9/10
Right / OD
Select Area (mm²): 0.772 Flow Area (mm²): 0.507
Export Angio
SLO
En Face
Thickness
RPE Elevation
Color Overlay
6.00 x 6.00 Scan Size (mm)
3D Display
OverVue
QuickVue
Edit Bnd
Save Analytic
Restore Settings
Play
Show Bnd
Color
Show Lines
Measure
Flow
Circle
Radius(mm)
0.50
Click and drag circle border to change radius.
En Face Slab
Superficial
Deep
Outer Retina
Choriocapillaris
Retina
Custom
Upper - BRM Offset(µm)
-9
Lower - BRM Offset(µm)
31
Remove Projections
Angio Overlay
Large Angio
Large Oct
Auto Zoom
Print
Comment
OPTOVUE


HD Angio Retina
Scan Quality 9/10
Right / OD
Select Area (mm²): 7.061 Flow Area (mm²): 4.212
Export Angio
SLO
En Face
Thickness
RPE Elevation
Color Overlay
6.00 x 6.00 Scan Size (mm)
3D Display
OverVue
QuickVue
Edit Bnd
Save Analytic
Restore Settings
Play
Show Bnd
Color
Show Lines
Measure
Flow
Circle
Radius(mm)
1.50
Click and drag circle border to change radius.
En Face Slab
Superficial
Deep
Outer Retina
Choriocapillaris
Retina
Custom
Upper - BRM Offset(µm)
-9
Lower - BRM Offset(µm)
31
Remove Projections
Angio Overlay
Large Angio
Large Oct
Auto Zoom
Print
Comment
OPTOVUE



Şekil 7. 6x6 mm OKTA görüntülemesinde, koryokapiller segmentin çeşitli yarıçaplarda akım alanlarının gösterimi.



Şekil 8. 4.5 x 4.5 mm optik disk taramalarında kapiller pleksus dansitesi

Optik sinir başı damar dansitesi değerlendirmesi için 4,5x4,5 mm HD Angio disk modunda tarama yapılmıştır. Disk analizi sırasında, cihazın yazılımı 2 mm çapındaki merkezi halkayı intrapapiller alan olarak kabul ederken, geri kalan alan peripapiller alan olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, radyal peripapiller kapiller (RPK) damar dansitesi ölçümleri olarak; tüm imaj damar dansitesi (tiDD), intrapapiller damar dansitesi (İPDD) ve peripapiller damar dansitesi (PPDD) analiz edilmiştir. Sinyal gücü 7/10 üzerinde olan ölçümler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3 İstatistiksel Analiz

Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılan verilerde bağımsız gruplarda t test, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

	Hasta (n=77)		Kontrol (n=77)		
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		p değeri
Yaş (yıl)	12.09±3.06 13 (5-17)		12.58±3.60 13 (5-17)		0.243 [b]
VKI (kg/m^2)	18.93±3.63 18.23 (13.14-33.15)		20.50±0.60 20.50 (19.50-21.50)		**<0.001** [b]
HbA1c (%)	8.72±1.61 8.3 (5.7-13.1)		5.29±0.13 5.3 (5.0-5.5)		**<0.001** [b]
İnsülin dozu (ünite)	32.14±11.54 29 (10-52)		-		-
	n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet					
Kız çocuk	36	46.8	36	46.8	1.000 [c]
Erkek çocuk	41	53.2	41	53.2	

b: Mann Whitney U test
c: Ki-kare Test/Fisher's Exact test

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların özelliklerinin karşılaştırılması

Çalışmaya 77 hasta ve 77 sağlıklı çocuk olmak üzere 154 çocuğun 154 gözü alındı.

Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların cinsiyet dağılımları eşit idi.

Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların VKİ değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların VKİ değerleri, kontrol grubundaki çocuklara göre daha düşük bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların HbA1c değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların HbA1c değerleri kontrol grubundaki, çocuklara göre daha yüksek bulundu.

Hastaların günlük insülin dozu ortalaması 32.14±11.54 ünite idi.

Retina Yüzeyel Kapiller Pleksus Damar Dansitesi (%)	Hasta (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Kontrol (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	p değeri
tiDD (%)	49.87±2.73 50.1 (39.5-54.7)	50.11±3.68 50.9 (36.0-60.5)	0.350 [b]
SY-DD (%)	49.42±2.80 49.3 (39.3-54.5)	49.84±3.81 50.1 (33.1-60.7)	0.170 [b]
İY-DD (%)	50.23±2.84 50.3 (39.6-54.8)	50.34±3.97 51.2 (38.4-60.2)	0.463 [b]
fovea-DD (%)	22.25±6.89 22.9 (7.4-39.3)	24.28±10.14 22.6 (6.5-61.3)	0.492 [b]
PFDD (%)	51.96±3.40 52.3 (40.5-58.8)	52.00±6.03 53.2 (20.7-61.1)	0.172 [b]

b: Mann Whitney U test, tiDD: tüm imaj damar dansitesi, SY-DD: superior yarı damar dansitesi, İY-DD: inferior yarı damar dansitesi, fovea-DD: fovea damar dansitesi PFDD: parafoveal damar dansitesi

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Retina Yüzeyel Kapiller Pleksus Damar Dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Retina Yüzeyel Kapiller Pleksus Damar Dansitesi tiDD (%), SY-DD (%), İY-DD (%), fovea-DD (%), PFDD (%) değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Retina Derin Kapiller Pleksus Damar Dansitesi (%)	Hasta (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Kontrol (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	p değeri
tiDD (%)	47.86±5.74 48.2 (33.8-62.9)	46.40±7.07 47.1 (26.1-61.6)	0.163 [d]
SY-DD (%)	48.19±5.59 48.1 (34.5-62.1)	45.92±7.11 46.0 (20.4-61.3)	**0.030** [d]
İY-DD (%)	47.62±6.13 48.0 (33.3-63.8)	46.76±7.31 47.2 (24.8-61.9)	0.432 [d]
fovea-DD (%)	38.09±6.91 38.6 (18.5-54.5)	38.56±9.30 38.2 (14.5-60.1)	0.726 [d]
PFDD (%)	52.87±4.96 53.6 (39.5-63.7)	51.34±7.54 51.9 (24.4-67.9)	0.279 [b]
Foveal Avasküler ZON Alanı (mm2)	0.264±0.111 0.267 (0.034-0.582)	0.263±0.160 0.230 (0.010-1.110)	0.372 [b]

b: Mann Whitney U test, d: Bağımsız Gruplarda t test, tiDD: tüm imaj damar dansitesi, SY-DD: superior yarı damar dansitesi, İY-DD: inferior yarı damar dansitesi, fovea-DD: fovea damar dansitesi, PFDD: parafoveal damar dansitesi

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Retina Derin Kapiller Pleksus Damar Dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Retina Derin Kapiller Pleksus Damar Dansitesi tiDD (%), İY-DD (%), fovea-DD (%), PFDD (%) değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Retina Derin Kapiller Pleksus Damar Dansitesi SY-DD (%) değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hasta grubundaki çocukların Retina Derin Kapiller Pleksus Damar Dansitesi SY-DD (%) değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Foveal Avasküler Zon Alanı değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Radyal Peripapiller Kapiller Damar Dansitesi (%)	Hasta (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Kontrol (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	p değeri
Küçük Damarlar, tiDD (%)	49.63±2.05 49.7 (45.0-55.0)	49.33±3.61 49.8 (31.9-55.7)	0.901 [b]
Küçük Damarlar, İPDD (%)	48.41±4.96 48.8 (37.9-63.1)	51.22±8.28 51.7 (13.6-66.3)	**0.002** [b]
Küçük Damarlar, PPDD (%)	51.72±2.63 51.9 (45.4-57.1)	51.07±3.97 51.7 (33.6-58.5)	0.482 [b]
Tüm Damarlar, tiDD (%)	56.15±2.11 56.2 (50.9-60.3)	55.81±3.46 56.6 (39.4-61.0)	0.847 [b]
Tüm Damarlar, İPDD (%)	58.63±4.01 59.3 (48.3-66.4)	59.95±7.05 61.0 (20.4-74.1)	**0.013** [b]
Tüm Damarlar, PPDD (%)	57.97±2.58 58.2 (50.6-62.8)	57.12±3.96 57.7 (35.3-62.2)	0.277 [b]

b: Mann Whitney U test
tiDD: tüm imaj damar dansitesi
İPDD: intrapapiller damar dansitesi
PPDD: peripapiller damar dansitesi

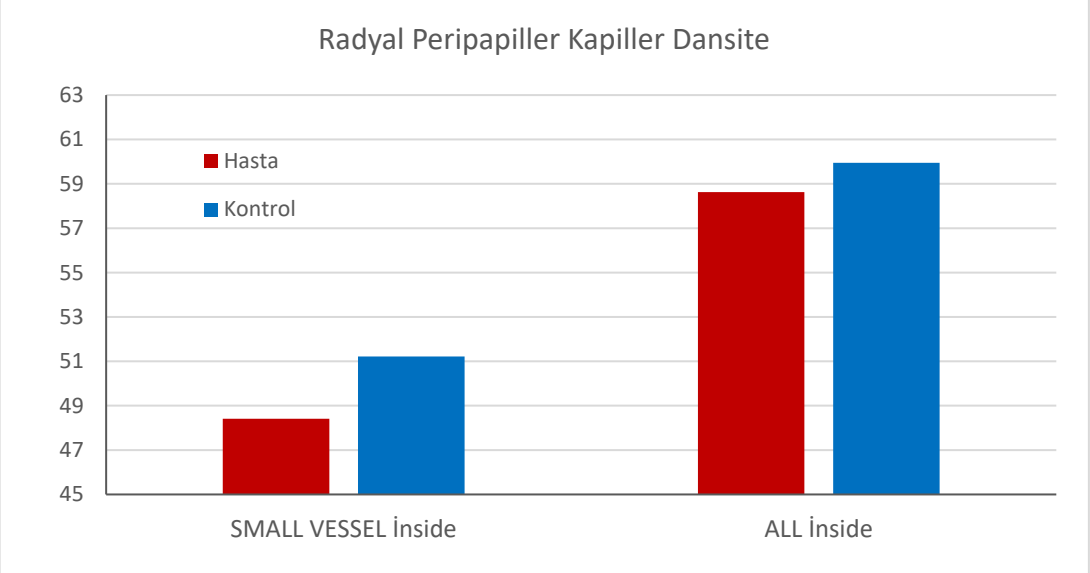
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Radyal Peripapiller Kapiller Damar Dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Radyal Peripapiller Kapiller Damar Dansitesi Küçük Damarlar İPDD değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Hasta grubundaki çocukların Küçük Damarlar İPDD değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Radyal Peripapiller Kapiller Damar Dansitesi Küçük Damarlar tiDD ve PPDD değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Radyal Peripapiller Kapiller Damar Dansitesi Tüm Damarlar İPDD değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hasta grubundaki çocukların Tüm Damarlar İPDD değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Radyal Peripapiller Kapiller Damar Dansitesi Tüm Damarlar tiDD ve PPDD değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 9. Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi küçük damarlar ve tüm damarlar hasta ve kontrol grubu kıyaslaması

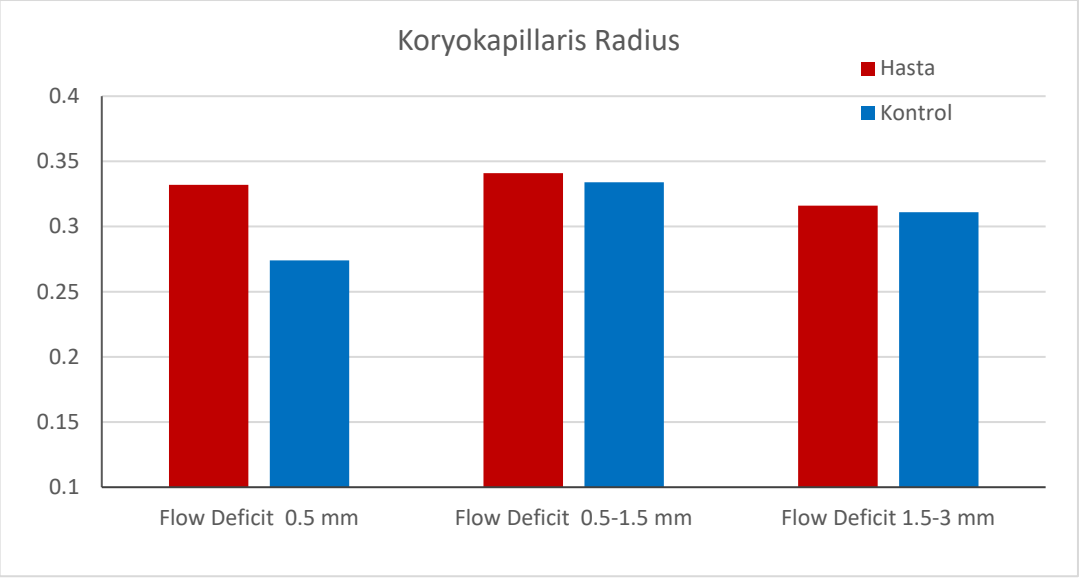
Perfüze Olmayan Koryokapillaris Alan Yüzdesi (%)	Hasta (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Kontrol (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	p değeri
< 0.5 mm	0.332±0.068 0.324 (0.227-0.698)	0.274±0.046 0.265 (0.193-0.476)	**<0.001** [b]
0.5-1.5 mm	0.341±0.058 0.332 (0.237-0.626)	0.334±0.094 0.326 (0.169-0.999)	**0.018** [b]
1.5-3 mm	0.316±0.056 0.633 (0.238-0.549)	0.311±0.094 0.294 (0.214-0.999)	0.482 [b]

b: Mann Whitney U test

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Perfüze Olmayan Koryokapillaris Alan Yüzdesi değerlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Perfüze Olmayan Koryokapillaris Alan Yüzdesi < 0.5 mm ve 0.5-1.5 mm değerleri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Hasta grubundaki çocukların Perfüze Olmayan Koryokapillaris Alan Yüzdesi < 0.5 mm ve 0.5-1.5 mm değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların Perfüze Olmayan Koryokapillaris Alan Yüzdesi 1.5-3 mm değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 10. Perfüze olmayan koryokapillaris alan yüzdesi hasta ve kontrol grubu kıyaslaması

OKT Kalınlıkları (µm)	Hasta (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Kontrol (n=77) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	p değeri
Foveal kalınlık (µm)	281.47±16.18 283 (232-312)	247.31±22.87 242 (210-333)	**<0.001** [b]
Subfoveal koroidal kalınlık (µm)	334.45±47.69 341 (175-454)	333.42±48.36 338 (181-423)	0.893 [d]

b: Mann Whitney U test
d: Bağımsız Gruplarda t test

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların OKT kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların OKT Kalınlıkları Foveal kalınlık değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hasta grubundaki çocukların OKT Kalınlıkları Foveal kalınlık değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların OKT Kalınlıkları Subfoveal koroidal kalınlık değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

T1DM'li genç hastalar için en önemli risklerden biri, mikrovasküler komplikasyonların hayatın erken dönemlerinde gelişmesidir [131]. Bu hastalar için, retinanın nörodejeneratif bir hastalığı olarak kabul edilen diyabetik retinopati (DR) gelişimi [132], diyabet süresi uzadıkça görme kaybı riskini artırmaktadır. Ancak, T1DM'li hastalarda DR nedeniyle görme kaybı, erken tanı ve uygun tedavi ile büyük ölçüde önlenebilir. FFA, görünür retinopatisi olmayan hastalar için rutin bir araştırma yöntemi olmadığından, özellikle genç T1DM hastaları için OKTA, klinik olarak gözlemlenebilir retinopati gelişmeden önce retinal mikrovasküler değişiklikleri belirlemek için kullanılabilecek değerli, non-invaziv bir alternatif sunmaktadır [133].

FAZ, makulada bulunan ve merkezi görme için hayati öneme sahip, koni fotoreseptörlerinin yüksek yoğunluğuna sahip, çubuklardan yoksun bir alandır [134]. Bu bölge, vasküler yapısından ve üzerindeki iç retinal dokudan yoksundur, bu da ışık saçılmasını minimize ederek optik kaliteyi artırır [135]. DR'de, FAZ önemli değişiklikler geçirir, bunlar çoğunlukla yakındaki damarların kapiller kaybı nedeniyle meydana gelir. Kapiller kaybının arkasındaki mekanizmalar, kronik hiperglisemiye bağlı hasarlara dayanmaktadır; bunlar arasında perisit kaybı, kapiller duvarları etkileyen, mikrodamar tıkanıklıkları, endotel disfonksiyonu ve kan-retina bariyerinin bozulması yer almaktadır [136]. Kapiller kaybı ayrıca YKP ve DKP'deki damar yoğunluğunun azalmasına yol açarak, lokal iskemiyi teşvik eder ve sonrasında vasküler endotelyal büyüme faktöründe (VEGF) bir artışa neden olur. Bu nedenle, FAZ parametrelerini ve retinal kapiller damar yoğunluklarını incelemek, diyabetik hastalarda meydana gelen sistemik mikrovasküler değişikliklerin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayabilir.

Son yıllarda, OKTA retinal taraması, non-invaziv özelliği ve ayrıntılı görüntüleme özellikleri nedeniyle FFA yerine tercih edilmektedir [137]. Jung JJ ve arkadaşları [138], retinal OKTA görüntülemesinin, retinal kapillerlerin görselleştirilmesini iyileştirdiğini ve FAZ sınırlarının netliğini FFA'ya kıyasla artırdığını göstermiştir. Bu da, retinal damar yoğunluğu ile FAZ'a özgü parametrelerin, DR şiddetiyle olan korelasyonunu vurgulamaktadır. Ayrıca, OKTA'nın, klinik DR bulguları olmayan hastalarda parafoveal kapiller pleksuslarda

erken değişiklikler hakkında değerli bilgiler sağladığı kanıtlanmıştır [139]. Şimdiye kadar, DR'si olmayan T1DM'li genç hastalarda OKTA ile tespit edilebilen mikrovasküler retinal değişiklikler ile klinik parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlar yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışma, tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı, ancak oftalmolojik muayenede diyabetik retinopati (DR) bulgusu olmayan çocukların, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile ölçülen retinal ve koroidal mikrovasküler parametrelerindeki farklılıkları değerlendirmeyi amaçlamıştır. Sonuçlarımız, T1DM tanılı çocuklarda, sağlıklı gruba kıyasla koryokapillaris düzeyinde kan akışında azalma olduğunu ve retinal mikrovasküler yapının da etkilendiğini göstermektedir.

Golębiewska ve ark. puberte dönemindeki tip 1 diyabetli çocuklarda damar yoğunluğunun (hem yüzeyel hem de derin pleksuslarda) ve foveal avasküler zon (FAZ) alanının sağlıklı çocuklara benzer olduğunu bildirmiştir [140]. Literatürde, benzer çalışmalar yüzeyel pleksusun metabolik stres ve hiperglisemiden daha az etkilenebileceğini belirtmiştir [141, 142]. Bizim çalışmamızda da retina yüzeyel kapiller pleksus vasküler yoğunluğu ve foveal avasküler zon alanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup literatür ile uyumludur. Bu bulgu, yüzeyel pleksusun tip 1 diyabetin erken döneminde daha az etkilenebileceğini göstermektedir. Yüzeyel kapiller pleksusun stabilitesinin, retinal kan akımın yüzeyel seviyede daha iyi korunması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Derin kapiller pleksusun, retina metabolizmasında daha aktif bir rol oynadığı ve bu nedenle diyabetin neden olduğu hipoksik stresin etkilerine daha duyarlı olduğu bilinmektedir [143]. Bizim çalışmamızda derin kapiller pleksusta superior yarı alanda tip 1 diyabetli çocuklarda vasküler dansitede artış izlenmiştir. Bu durumda, derin pleksusta tespit edilen vasküler dansite artışının kompansatuar bir yanıt olabileceğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde, literatürde derin kapiller pleksusun hiperglisemiden daha erken etkilenebileceği ve bu bölgedeki mikrovasküler değişikliklerin diyabetin subklinik bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir [144].

Yüzeyel, derin pleksuslar ve foveal avaskülar alan arasındaki farklılıkların diyabet süreçlerinin ilerlemesine bağlı olarak zamanla daha belirgin hale gelebileceği düşünülmektedir. Marwa Abdelshafy ve Ahmed Abdelshafy [145] tarafından yapılan

önceki araştırmalar, FAZ alanı ve çevresi ile T1DM süresi arasında anlamlı korelasyonlar bulmuştur. YKP'deki damar yoğunluğu perfüzyonunun incelenmesiyle ilgili olarak ise, Jing Qian ve arkadaşları [146], DM süresi arttıkça perfüzyon yoğunluğunun anlamlı bir şekilde azaldığını keşfetmişlerdir. Diyabetin uzun süreli etkilerini inceleyen çalışmalar, yüzeyel pleksusun zamanla etkilenebileceğini ve bu nedenle uzun dönem takiplerin gerekli olduğunu vurgulamıştır [147]. Bizim çalışmamızda yüzeyel pleksusta ve foveal avasküler alanda kontrol grubu ile anlamlı fark bulunamamış olmasının, hastalarımızın tip 1 diyabetes mellitus tanısını almış oldukları süreden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde, diyabetik hastalarda foveal kalınlığın özellikle subklinik maküler ödem ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Kim ve ark., 2017) [148]. Diyabete bağlı inflamatuar yanıt ve artmış vasküler permeabilite, bu artışın temel nedenleri olarak düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da tip 1 diyabetli çocuklarda foveal kalınlığın sağlıklı gruba göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu bulgu literatür ile uyumlu olup, bu bulgu doğrultusunda foveal bölgede yapısal değişikliklerin diyabetin erken evresinde bile ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Özellikle, subklinik ödemin varlığını gösteren bu bulgular, ilerleyen dönemlerde maküler bozuklukların gelişim riskini artırabilir [149]. Daha uzun dönemli takiplerde, foveal kalınlıktaki artışın diyabetik retinopatinin ilerlemesiyle ilişkisinin nasıl olduğunun ortaya konması gereklidir.

Bunun yanı sıra, foveal kalınlıktaki bu artışın henüz görsel fonksiyonları etkileyecek düzeyde olmaması, diyabetik hasarın erken dönemde tedavi edilebilir olduğunu gösterebilir. Literatürde, anti-VEGF tedavisi veya metabolik kontrolün iyileştirilmesi gibi müdahalelerin bu tür değişiklikler üzerindeki olumlu etkisi bildirilmektedir [150]. Bu nedenle, foveal kalınlık artışının yakın takibi, ileride gelişebilecek görme kaybı riskinin azaltılması için kritik öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde, optik disk perfüzyonundaki azalmanın hipergliseminin yol açtığı mikrodamar hastalıkları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [151]. Bizim çalışmamızda da intrapapiller damar dansitesinin tip 1 diyabetli grupta hem küçük damarlarda hem de tüm damarlarda anlamlı düşük bulunması, optik disk mikrovasküler yapılarının diyabetten erken etkilendiğine işaret etmektedir. Optik disk bölgesinde kan akımın azalması, diyabetik optik nöropatinin potansiyel bir habercisi olarak

değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu bulgunun klinik önemi, diyabetik hastalarda görsel fonksiyon kaybı riskini erken dönemde tahmin etme potansiyelinden kaynaklanmaktadır. Optik disk vasküler yoğunluk azalması, retina gangliyon hücrelerinin hipoksiye daha hassas hale gelmesine neden olabilir. Erken fark edilen bu değişiklikler, hastaları daha yakın izleme ve tedavi stratejilerinin yeniden düzenlenmesi için bir rehber olabilir.

Ayrıca, literatürde OKTA disk parametrelerinin diyabetik optik nöropatinin ilerlemesini belirlemek için etkili bir biyomarker olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır [152]. Bu kapsamda, intrapapiller vasküler yoğunluk ölçümleri, diyabetin optik sinir başlangıçtaki etkilerinin saptanmasında kritik öneme sahiptir. Gelecekte daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalar, bu parametrelerin tanı ve izlem süreçlerindeki rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Koryokapillaris, RPE ve fotoreseptörleri besleyen, kalibresi ve geçirgenlik özellikleriyle diğer kapiller yataklardan ayrılan, tek katmanlı ve yoğun bir damar ağıdır [153]. Diyabet başta olmak üzere çeşitli patolojilerde, koryokapillaris tabakasında akım eksiklikleri meydana gelebilmektedir [154]. Literatürde, koryokapillaris perfüzyonundaki azalmanın diyabetik retinopatinin gelişiminde erken bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir [155]. Bizim çalışmamızda da tip 1 diyabetli çocuklarda koryokapillaris kan akımının sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Koryokapillaris kan akımındaki bu azalma, diyabetin erken evrelerinde bile koryokapillarisin hipergliseminin etkilerine duyarlı olduğunu göstermektedir.

Koryokapillaris mikroperfüzyonundaki azalmanın temel mekanizmaları arasında, hipergliseminin neden olduğu endotelyal disfonksiyon, kapiller duvar kalınlaşması ve artmış oksidatif stres yer almaktadır. Endotelyal disfonksiyonun koryokapillariste vasküler geçirgenliği azaltarak oksijen ve besin maddelerinin retina tabakalarına aktarılmasını engellediği rapor edilmektedir [156]. Bu durum, retina için kritik öneme sahip olan koryokapillariste oksijen eksikliğine yol açabilir ve uzun vadede maküler bozukluk riskini artırabilir.

Koryokapillarisin mikroperfüzyonundaki azalma sadece diyabetle sınırlı değildir. Ateroskleroz, hipertansiyon gibi diğer vasküler hastalıklar da koryokapillaris perfüzyonunu etkileyebilir. Hwang ve ark. [157], hipertansiyonun

koryokapillaris perfüzyonunu etkileyen önemli bir faktör olduğunu ve bunun retina damarlarındaki bozulmalarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, Liu ve ark. [158], aterosklerozlu bireylerde koryokapillarisin perfüzyonunun azaldığını bildirmiştir. Bu çalışmalar, koryokapillarisin diyabetin dışında da bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, çalışmamız, koryokapillarisin sadece diyabetin değil, diğer vasküler hastalıkların izlenmesinde de önemli bir araç olabileceğini vurguladığını düşünmekteyiz.

Yılmaz ve ark. [159] tarafından yapılan bir çalışmada, koryokapillaris perfüzyonunun diyabetik retinopati ile ilişkisinin ileri evrelerde daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda, koryokapillaris kan akımındaki azalmanın diyabetin erken dönemlerinde de gözlemlenmesi, bu bulguyla örtüşmemektedir. Bu, diyabetin retina üzerindeki etkilerinin farklı bireylerde farklı hızlarda gelişebileceğini veya çalışmamızda kullanılan teknoloji ve yöntemlerin daha hassas ölçümler yapmasına bağlı olarak bu değişimlerin daha erken saptanabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde, koryokapillarisin mikroperfüzyonundaki bozulmaların tedavi edilebilir olduğu ve bu bozulmanın tedaviye erken dönemde müdahale edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Oksidatif stresin koryokapillaris üzerindeki etkilerini azaltmak amacıyla anti-oksidan tedaviler önerilmektedir. Örneğin, Lee ve ark. [160], diyabetik retinopati tedavisinde anti-oksidan tedavilerin etkinliğini araştırmış ve olumlu sonuçlar elde etmiştir. Bu çalışma, bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir çünkü koryokapillaris perfüzyonundaki azalmanın tedavi edilebilir bir durum olduğunu ve antioksidan tedavilerin bu tür durumlarda potansiyel olarak faydalı olabileceğini önermektedir. Ayrıca, koryokapillarisin mikroperfüzyonunun düzenlenmesine yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği sonucunun ortaya koyulmasının bu çalışmanın en önemli katkılarından biri olduğunu düşünmekteyiz.

Koryokapillaris kan akımındaki bu azalmanın klinik önemi, diyabetik hastalarda retinal komplikasyonların öngörülmesi ve erken dönem müdahalelerle önlenmesi için potansiyel bir biyobelirteç olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, bu bulgular koryokapillaristeki kan akımın düzenlenmesine yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle, anti-oksidan tedaviler veya

endotelyal fonksiyonu iyileştirici müdahaleler, koryokapillaris düzeyinde mikrovasküler fonksiyonu korumak için etkili olabilir. Gelecekte, koryokapillaris perfüzyonunun farklı yaş gruplarında ve diyabetik hastalığın farklı evrelerinde nasıl değişiklikler gösterdiğini inceleyen uzun süreli prospektif çalışmalar, bu bulgunun klinik önemini daha da netleştirecektir.

Koroid, retinanın dış katmanlarına ve retina pigment epiteline oksijen ve besin sağlayarak, dış retinadaki metabolik atıkların uzaklaştırılmasına yardımcı olan ve aynı zamanda ısı düzenlenmesinde görev alan vasküler bir yapıdır. Koroid dokusu, hem sempatik hem de parasempatik sistem tarafından innerve edilir ve koroidal kan akışı bu sistemler tarafından kontrol edilir. Ayrıca, koroidal kan akımının düzenlenmesinde otoregülatuvar mekanizmalar da etkili rol oynar [161]. Diyabetik göz hastalığında meydana gelen temel değişiklikler, kan-retina bariyerinin bozulması, retinal damar bütünlüğünün zarar görmesi ve hemodinamik anormalliklerdir [162]. Bu nedenle, bu patolojiler koroid kalınlığındaki değişime neden olmuş olabilir.

Literatürde Querques ve arkadaşları, farklı diyabetik retinopati evrelerine sahip gözlerde EDI-OCT kullanarak maküler koroid kalınlığındaki değişiklikleri araştırmıştır. Çalışmalarında, retinopati olsun ya da olmasın, diyabetik grupların her birinde ortalama subfoveal koroid kalınlığının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığını belirlemişlerdir. Ayrıca, subfoveal koroid kalınlığının diyabetik retinopati bulunan ve bulunmayan diyabetik hastalar arasında anlamlı bir fark göstermediğini bildirmişlerdir [163]. Esmaeelpour ve arkadaşları ise, retinopati varlığına bakılmaksızın Tip 1 diyabetli hastalarda koroid kalınlığını değerlendirmiş ve her iki diyabetik grupta da subfoveal koroid kalınlığının sağlıklı gözlere kıyasla belirgin şekilde ince olduğunu tespit etmiştir [164].

Buna karşın, Querques ve Esmaeelpour'un bulgularından farklı olarak, Vujosevic ve arkadaşları, diyabetik retinopati gelişmemiş diyabetik gözler ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir koroid kalınlığı farkı saptamamıştır [165]. Yine literatürde Sayın ve arkadaşları, T1DM'li hasta grubu ile kontrol grubunu kıyasladıkları çalışmalarında subfoveal koroidal kalınlığın glukoz düzeyi, HbA1c düzeyi ve diyabetin süresi ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığından bahsetmişlerdir [166]. Bizim çalışmamızda da hasta grup ile kontrol grubu arasında koroidal kalınlık açısından anlamlı bir fark bulunmamış olup

literatürde Vujosevic ve arkadaşlarının, Sayın ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlar ile uyumludur.

Bulgularımızda incelenen diğer OKTA parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, diyabetin erken evresinde retinal yapıların büyük çapta korunabileceğini göstermektedir. Ancak literatürde, subklinik düzeydeki değişikliklerin diyabetli bireylerde uzun dönemde önemli etkiler yaratabileceği öne sürülmektedir [167]. Özellikle retinanın farklı bölgelerinde metabolik stresin etkileri nedeniyle minimal perfüzyon değişikliklerinin gözden kaçabileceği belirtilmiştir. Daha hassas görüntüleme teknikleri ve yapay zekâ destekli analiz yöntemleri, bu tür minimal farklılıkları saptamada faydalı olabilir.

Ayrıca, OKTA parametrelerinde ölçülen minimal farklılıklar, diyabetin ilerleyişine yönelik erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bunun yanı sıra, damar küçülmeleri veya lokalize perfüzyon azalışlarının uzun dönem komplikasyonlara yol açıp açmayacağını belirlemek için ileri uzun dönemli çalışmalar gerekmektedir.

Bu bulgular, tip 1 diyabetin retinal ve koryokapillaris düzeyinde erken dönemde subklinik etkiler yarattığına dair önceki literatür ile uyumlu nitelikte olmakla birlikte, derin kapiller pleksus ve optik disk parametrelerinde yeni çıkarımlar sunmaktadır. Gelecekte daha geniş örneklem grupları ve uzun dönemli takip çalışmalarıyla bu bulguların doğrulanması ve klinik yönetim üzerindeki etkilerinin ortaya konması gerekmektedir.

T1DM'li hastaların, OKTA ile tespit edilebilen preklinik mikrovasküler retinal değişikliklere yol açan ana klinik özelliklerinin erken tespiti önemlidir, çünkü DR, yapay zeka analizindeki önemli gelişmelerden en fazla fayda sağlayan patolojilerden biridir. Derin öğrenmeye dayalı OKTA görüntü analizi, şu anda görüntü kalitesi kontrolü, segmentasyon ve sınıflandırma konusunda doğru ve verimli hale gelmiş olup, yakın gelecekte DR evreleme sistemindeki olası değişikliklere yol açmaktadır [168]. OKTA retinal görüntüleme biyomarkerları ile klinik parametreler arasındaki korelasyonlar konusunda bir mutabakat sağlanması, genç T1DM hastalarında DR'nin erken tespiti ve yönetimi için OKTA'nın rutin klinik kullanımını kolaylaştırabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlar arasında; mevcut maküler

OKTA protokolü, fovea merkezli 6 × 6 mm'lik bir görüş alanına sahip olup, bu nedenle periferik vasküler katmanlar değerlendirilememiştir. OKTA ölçümlerinin doğruluğu, sonuçların doğru yorumlanabilmesi için çok önemlidir. Ancak, OKTA cihazlarındaki algoritmalar, diğer otomatik sistemler gibi, zaman zaman görüntü kalitesi, hareket artefaktları veya segmentasyon hataları gibi çeşitli faktörler nedeniyle yanlış ölçümler yapabilir. Uygun kalite ve minimal hareket artefaktları elde edene kadar taramaları tekrarlamayı tercih ettik. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı hastalar en az 1 yıldır tanı almış idi. Hasta grubunun daha uzun süredir tanı almış olgulardan oluşması mikrovasküler ve morfoloji göstergesi parametrelerde değişikliklere yol açabilir. Hastaların tedavi uyumu ve tedavi başarısı değerlendirilmedi. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için hastalarda incelenen parametrelerin zaman içerisindeki değişimleri değerlendirilememiş olup prospektif çalışmalar literatüre katkıda bulunabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın amacı, Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) tanılı pediatrik hastalarda retina mikrovaskülaritesinin Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) ile değerlendirilmesiydi. Çalışmada elde edilen bulgulara göre, aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. **Retina Yüzeyel Kapiller Pleksus Damar Dansitesi ve Foveal Avasküler Zon Alanı:** T1DM tanılı hasta grubunun retina yüzeyel kapiller pleksus damar dansitesi ve foveal avasküler zon alanı, sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Bu bulgu, diyabetin retina yüzeyel damar yapılarında belirgin bir değişiklik oluşturmadığını göstermektedir.

2. **Retina Derin Kapiller Pleksus Damar Dansitesi:** Derin kapiller pleksus damar dansitesinin yalnızca superior yarıda hasta grubunda anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Tüm imaj damar dansitesi, inferior yarı alan, fovea damar dansitesi ve parafoveal damar dansitesi parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu değişiklik, diyabetin erken dönemde retina derin damar yapıları üzerinde lokalize kompansatuar etkiler yarattığını düşündürmektedir.

3. **Radyal Peripapiller Kapiller Damar Dansitesi:** İntrapapiller alanda, küçük damarlar ve tüm damarlarda radyal peripapiller kapiller damar dansitesinin hasta grubunda daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Tüm imaj damar dansitesinde ve peripapiller damar dansitesi parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu, diyabetin retina mikrodamar yapıları üzerindeki bozulmalarını ve mikrovasküler hasarın erken dönemde bile mevcut olabileceğini göstermektedir.

4. **Koryokapillaris Akım Defekti:** Koryokapillaris akım defektinin hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum, diyabetin koryokapillaris bölgesinde kan akışını olumsuz

etkileyebileceğini ve retina sağlığını tehdit edebileceğini göstermektedir.

5. **Foveal Kalınlık:** Foveal kalınlığın hasta grubunda sağlıklı kontrole göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu artış, diyabetin retina morfolojisi üzerinde etkili olduğunu ve fovea bölgesinde mikroskobik değişikliklerin meydana geldiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, OKTA, T1DM tanılı pediatrik hastalarda retina mikrovasküler yapılarındaki değişikliklerin değerlendirilmesinde güvenilir ve etkili bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, diyabetin retina üzerindeki etkilerinin erken dönemde izlenebilmesine olanak sağlamaktadır ve OKTA'nın bu süreçte klinik uygulamalarda önemli bir araç olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, T1DM'li çocuklarda diyabetik retinopati gelişimi riskinin daha iyi anlaşılmasına ve erken tanı stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Rewers, M.: Challenges in Diagnosing Type 1 Diabetes in Different Populations. Diabetes Metab J. 36, 90-97 (2012). https://doi.org/10.4093/DMJ.2012.36.2.90
2. Shin, Y. Il, Nam, K.Y., Lee, S.E., Lee, M.W., Lim, H. Bin, Jo, Y.J., Kim, J.Y.: Peripapillary microvasculature in patients with diabetes mellitus: An optical coherence tomography angiography study. Scientific Reports 2019 9:1. 9, 1-10 (2019). https://doi.org/10.1038/s41598-019-52354-8
3. Ng, S.M., Ayoola, O.O., McGuigan, M.P., Chandrasekaran, S.: A multicentre study evaluating the risk and prevalence of diabetic retinopathy in children and young people with type 1 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 13, 744-746 (2019). https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.063
4. Forlenza, G.P., Stewart, M.W.: Article in Pediatric endocrinology reviews: PER ·. (2011)
5. Spaide, R.F.: Measurable Aspects of the Retinal Neurovascular Unit in Diabetes, Glaucoma, and Controls. Am J Ophthalmol. 207, 395-409 (2019). https://doi.org/10.1016/J.AJO.2019.04.035/ASSET/8E770550-7608-4966-98F3-ED9C468F1115/MAIN.ASSETS/GR5.JPG
6. Barber, A.J.: Diabetic retinopathy: recent advances towards understanding neurodegeneration and vision loss. Sci China Life Sci. 58, 541-549 (2015). https://doi.org/10.1007/S11427-015-4856-X/METRICS
7. Vujosevic, S., Muraca, A., Gatti, V., Masoero, L., Brambilla, M., Cannillo, B., Villani, E., Nucci, P., De Cillà, S.: Peripapillary Microvascular and Neural Changes in Diabetes Mellitus: An OCT-Angiography Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 59, 5074-5081 (2018). https://doi.org/10.1167/IOVS.18-24891
8. Gräsbeck, T.C., Gräsbeck, S. V., Miettinen, P.J., Summanen, P.A.: Fundus Photography as a Screening Method for Diabetic Retinopathy in Children With Type 1 Diabetes: Outcome of the Initial Photography. Am J Ophthalmol. 169, 227-234 (2016). https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.06.037
9. Oshitari, T., Hanawa, K., Adachi-Usami, E.: Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. Eye 2009 23:4. 23, 884-889 (2008). https://doi.org/10.1038/eye.2008.119
10. Li, T., Jia, Y., Wang, S., Wang, A., Gao, L., Yang, C., Zou, H.: Retinal Microvascular Abnormalities in Children with Type 1 Diabetes Mellitus Without Visual Impairment or Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 60, 990-998 (2019). https://doi.org/10.1167/IOVS.18-25499
11. Ruiz-Ocaña, P., Espinoza Requena, P., Alonso-Ojembarrena, A., Alemany Márquez, P., Jiménez Carmona, S., Lechuga-Sancho, A.M.: Decreased Retinal Thickness in Type 1 Diabetic Children with Signs of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. Int J Endocrinol. 2018, 1078531 (2018). https://doi.org/10.1155/2018/1078531
12. Sigelman J. Retinal diseases: pathogenesis, laser therapy, and surgery: Little Brown & Company; 1984.
13. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye: John Wiley & Sons; 2013.
14. Sibel İ. Retina anatomisi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2014;15(3):355-9.
15. Kanski's Clinical Ophthalmology Ninth Edition p.556.
16. Basic Anatomy. In: American Academy of Ophthalmology BCSC. Section 12, Retina and Vitreous, 2018-2019. ; :5-20.
17. Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TGMF, Bergen AAB. The dynamic nature of Bruch's membrane. Prog Retin Eye Res. 2010;29(1):1-18.
18. Çay Y, Ateş H. Glokomdaki Trabeküler Ağ ve Optik Sinir Başı Değişimlerinin Patofizyolojisi. 2017. Erişim: https://www.todnet.org/glokom/trabekuler-ag.pdf.
19. Hayreh SS, The Ophthalmic Artery: III. Branches. Br J Ophthalmol, 1962; 46(4):212-47.
20. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, and Van Buskirk EM, Microvasculature of the human optic nerve. Am J Ophthalmol, 1995; 120(1):92-102.
21. Craig, M.E., Hattersley, A., Donaghue, K.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. Pediatr Diabetes. 7, 343-351 (2006). https://doi.org/10.1111/J.1399-5448.2006.00216.X
22. Craig, M.E., Hattersley, A., Donaghue, K.C.: Definition, epidemiology and classification of

diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 10 Suppl 12, 3-12 (2009). https://doi.org/10.1111/J.1399-5448.2009.00568.X
23. Akesen, E., Turan, S., Güran, T., Atay, Z., Save, D., Bereket, A.: Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6-18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey. Pediatr Diabetes. 12, 567-571 (2011). https://doi.org/10.1111/J.1399-5448.2010.00744.X
24. Schoenle, E.J., Lang-Muritano, M., Gschwend, S., Laimbacher, J., Mullis, P.E., Torresani, T., Biason-Lauber, A., Molinari, L.: Epidemiology of type I diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. Diabetologia. 44, 286-289 (2001). https://doi.org/10.1007/S001250051615
25. Green, A., Gale, E.A.M., Patterson, C.C.: Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. Lancet. 339, 905-909 (1992). https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90938-Y
26. Kumar, D., Gemayel, N.S., Deapen, D., Kapadia, D., Yamashita, P.H., Lee, M., Dwyer, J.H., Roy-Burman, P., Bray, G.A., Mack, T.M.: North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. Diabetes. 42, 1351-1363 (1993). https://doi.org/10.2337/DIAB.42.9.1351
27. Dahlquist, G., Blom, L., Tuvemo, T., Nyström, L., Sandström, A., Wall, S.: The Swedish childhood diabetes study--results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. Diabetologia. 32, 2-6 (1989). https://doi.org/10.1007/BF00265396
28. Warram, J.H., Krolewski, A.S., Gottlieb, M.S., Kahn, C.R.: Differences in Risk of Insulin-Dependent Diabetes in Offspring of Diabetic Mothers and Diabetic Fathers. New England Journal of Medicine. 311, 149-152 (1984). https://doi.org/10.1056/NEJM198407193110304
29. Bain SC, Ann Kelly M, Mijovic CH, et al. Genetic Factors in the pathogenesis of type 1 diabetes in. Textbook of diabetes 1. (eds. JC Pickup and G Williams). 3rd ed. Blackwell Publishing. 2003: pp.15.1-15.14.
30. Dorman, J.S., Laporte, R.E., Stone, R.A., Trucco, M.: Worldwide differences in the incidence of type I diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta chain. Proc Natl Acad Sci U S A. 87, 7370-7374 (1990). https://doi.org/10.1073/PNAS.87.19.7370
31. Khalil, I., D'Auriol, L., Gobet, M., Morin, L., Lepage, V., Deschamps, I., Park, M.S., Degos, L., Galibert, F., Hors, J.: A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest. 85, 1315-1319 (1990). https://doi.org/10.1172/JCI114569
32. Allen, C., Palta, M., D'Alessio, D.J.: Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. Diabetes. 40, 831-836 (1991). https://doi.org/10.2337/DIAB.40.7.831
33. Yoon J W and Jun H-S. Viruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. In. Textbook of Diabetes 1.(eds.J C Pichup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003: pp16.1-16.16.
34. Classen, J.B., Classen, D.C., Dahlquist, G., Gothefors, L.: Vaccines modulate IDDM. Diabetologia. 39, 500-502 (1996). https://doi.org/10.1007/BF00400684
35. Patterson, C.C.: Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. EURODIAB Substudy 2 Study Group. Diabetologia. 43, 47-53 (2000). https://doi.org/10.1007/S001250050006
36. DeStefano, F., Mullooly, J.P., Okoro, C.A., Chen, R.T., Marcy, S.M., Ward, J.I., Vadheim, C.M., Black, S.B., Shinefield, H.R., Davis, R.L., Bohlke, K.: Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. Pediatrics. 108, (2001). https://doi.org/10.1542/PEDS.108.6.E112
37. Scott, F.W.: Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? Am J Clin Nutr. 51, 489-491 (1990). https://doi.org/10.1093/AJCN/51.3.489
38. Dahl-Jørgensen, K., Joner, G., Hanssen, K.F.: Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood. Diabetes Care. 14, 1081-1083 (1991). https://doi.org/10.2337/DIACARE.14.11.1081
39. Gerstein, H.C.: Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. Diabetes Care. 17, 13-19 (1994). https://doi.org/10.2337/DIACARE.17.1.13
40. Scott, F.W., Norris, J.M., Kolb, H.: Milk and type I diabetes. Diabetes Care. 19, 379-383

(1996). https://doi.org/10.2337/DIACARE.19.4.379
41. Dahlquist, G.G., Blom, L.G., Persson, L.A., Sandstrom, A.I.M., Wall, S.G.I.: Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. BMJ. 300, 1302-1306 (1990). https://doi.org/10.1136/BMJ.300.6735.1302
42. Virtanen, S.M., Jaakkola, L., Räsänen, L., Ylönen, K., Aro, A., Lounamaa, R., Åkerblom, H.K., Tuomilehto, J.: Nitrate and nitrite intake and the risk for type 1 diabetes in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabet Med. 11, 656-662 (1994). https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.1994.TB00328.X
43. Kostraba, J.N., Gay, E.C., Rewers, M., Hamman, R.F.: Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis. Diabetes Care. 15, 1505-1508 (1992). https://doi.org/10.2337/DIACARE.15.11.1505
44. Mac Farlane Aj and Scott FW. Environmental agents and type 1 diabetes. In. Textbook of Diabetes 1 (eds JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing 2003; pp17.1.17.16.
45. Dahlquist, G.: Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Diabetologia. 42, 51-54 (1999). https://doi.org/10.1007/S001250051112
46. Stene, L.C., Ulriksen, J., Magnus, P., Joner, G.: Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. Diabetologia. 43, 1093-1098 (2000). https://doi.org/10.1007/S001250051499
47. McDermott, M.F., Ramachandran, A., Ogunkolade, B.W., Aganna, E., Curtis, D., Boucher, B.J., Snehalatha, C., Hitman, G.A.: Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. Diabetologia. 40, 971-975 (1997). https://doi.org/10.1007/S001250050776
48. Pani, M.A., Knapp, M., Donner, H., Braun, J., Baur, M.P., Usadel, K.H., Badenhoop, K.: Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. Diabetes. 49, 504-507 (2000). https://doi.org/10.2337/DIABETES.49.3.504
49. Redonclo, M.J., Rewers, M., Yu, L., Garg, S., Pilcher, C.C., Elliott, R.B., Eisenbarth, G.S.: Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. BMJ. 318, 698-702 (1999). https://doi.org/10.1136/BMJ.318.7185.698
50. Thernlund, G.M., Dahlquist, G., Hansson, K., Ivarsson, S.A., Ludvigsson, J., Sjöblad, S., Hägglöf, B.: Psychological stress and the onset of IDDM in children. Diabetes Care. 18, 1323-1329 (1995). https://doi.org/10.2337/DIACARE.18.10.1323
51. Petrovsky N and Schatz DA. The immunology of human type 1 diabets. In.Textbook of diabets 1 (eds JC Pickup and Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing 2003:pp. 18.1-18.14.
52. Eisenbarth, G.S.: Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med. 314, 1360-8 (1986). https://doi.org/10.1056/NEJM198605223142106
53. Sperling MA. Diabets Mellitus. In. Pediatric Endokrinology. 2nd ed.(ed Sperling MA), Saunders, Elsevier Science. Philadelphia 2002:p. 323-366.
54. Kimpimäki, T., Knip, M.: Disease-associated autoantibodies as predictive markers of type 1 diabetes mellitus in siblings of affected children. J Pediatr Endocrinol Metab. 14 Suppl 1, 575-587 (2001). https://doi.org/10.1515/JPEM.2001.14.S1.575
55. Mrena, S., Savola, K., Kulmala, P., Åkerblom, H.K., Knip, M.: Staging of preclinical type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Pediatrics. 104, 925-930 (1999). https://doi.org/10.1542/PEDS.104.4.925
56. Gorus, F.K., Goubert, P., Semakula, C., Vandewalle, C.L., De Schepper, J., Scheen, A., Christie, M.R., Pipeleers, D.G.: IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. The Belgian Diabetes Registry. Diabetologia. 40, 95-99 (1997). https://doi.org/10.1007/S001250050648
57. Pastore, M.R., Bazzigaluppi, E., Bonfanti, R., Dozio, N., Sergi, A., Balini, A., Belloni, C., Meschi, F., Bonifacio, E., Bosi, E.: Two-step islet autoantibody screening for risk assessment of type 1 diabetes in relatives. Diabetes Care. 21, 1445-1450 (1998). https://doi.org/10.2337/DIACARE.21.9.1445
58. Kulmala, P., Savola, K., Petersen, J.S., Vähäsalo, P., Karjalainen, J., Löppönen, T., Dyrberg, T., Åkerblom, H.K., Knip, M.: Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes. A population-based study. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. J Clin Invest. 101, 327-336 (1998). https://doi.org/10.1172/JCI119879
59. Knip, M., Karjalainen, J., Åkerblom, H.K.: Islet cell antibodies are less predictive of IDDM

among unaffected children in the general population than in sibs of children with diabetes. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetes Care. 21, 1670-1673 (1998). https://doi.org/10.2337/DIACARE.21.10.1670
60. Yamamoto, A.M., Deschamps, I., Garchon, H.J., Roussely, H., Moreau, N., Beaurain, G., Robert, J.J., Bach, J.F.: Young age and HLA markers enhance the risk of progression to type 1 diabetes in antibody-positive siblings of diabetic children. J Autoimmun. 11, 643-650 (1998). https://doi.org/10.1006/JAUT.1998.0244
61. Skyler JS Immunotherapy for interdicting the type 1 diabets disease procress. In: Textbook of Diabets 1. (eds.JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003: pp.74.1-74.12.
62. Schatz, D.A., Bingley, P.J.: Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). J Pediatr Endocrinol Metab. 14 Suppl 1, 619-622 (2001). https://doi.org/10.1515/JPEM.2001.14.S1.619
63. Lampeter, E.F., Klinghammer, A., Scherbaum, W.A., Heinze, E., Haastert, B., Giani, G., Kolb, H.: The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. Diabetes. 47, 980-984 (1998). https://doi.org/10.2337/DIABETES.47.6.980
64. Schatz, D., Krischer, J., She, J.X.: To screen or not to screen for pre-type 1 diabetes? Horm Res. 57 Suppl 1, 12-17 (2002). https://doi.org/10.1159/000053306
65. Mellitus, T.E.C. on the D. and C. of D.: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 20, 1183-1197 (1997). https://doi.org/10.2337/DIACARE.20.7.1183
66. World Health Organization Consultation Definition, Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
67. Heinemann L. Insulin pharmalogy in. Textbook of Diabets 1. (eds. JC Pickup and G Williams). 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003: pp.42.1-42.15.
68. Bolli GB. Insulin treatment and its complications. In Textbook of Diabets 1. (eds JC Pickup and G Williams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003; pp43.1-43.20.
69. Consensus Guidelines 2000-ISPAD Consessus Guidelines fort he Mannagement of Type 1 Diabets Mellitus in Children and Adolescents. ISPAD. Medical Forum International. The Netherlands.
70. Pickup JC. Alternative formsof insulin delivery. In. Textbook of Diabets 1. (eds. JC Pickup and G. Wlliams) 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003; pp.44.1-44.15.
71. Boland EA, Grey M, Oesterle A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, imprpve metabolic control, and enhance coping with adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22: 1779- 1784.
72. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, et al. Continuous subcutaneous insulin infussion therapy for children and adolescents: An option for routine diabetes care . Pediatrics 2001; 107:351-356.
73. Clarke, W.L., Vance, M.L., Rogol, A.D.: Growth and the child with diabetes mellitus. Diabetes Care. 16 Suppl 3, 101-106 (1993). https://doi.org/10.2337/DIACARE.16.3.101
74. Wise, J.E., Kolb, E.L., Sauder, S.E.: Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. Diabetes Care. 15, 826-830 (1992). https://doi.org/10.2337/DIACARE.15.7.826
75. Jivani, S.K., Rayner, P.H.: Does control influence the growth of diabetic children? Arch Dis Child. 48, 109-115 (1973). https://doi.org/10.1136/ADC.48.2.109
76. Malone JI, Duncan JA et al. Hipercalsiuria ,hyperphosphaturia and growth reterdation in children with diabetes mellitus , Pediatrics 1986;78:826-830.
77. Strasser – Vogel B, Blum WF , Past R et al. İnsulin like growth factor(IGF) -1 and 11 and IGF – binding proterns -1,-2and-3 in children and adolescents with diabetes mellitus :Correlation with metabolic control and height attainment .J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1207-13.
78. Holl, R.W., Siegler, B., Scherbaum, W.A., Heinze, E.: The serum growth hormone-binding protein is reduced in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 76, 165-167 (1993). https://doi.org/10.1210/JCEM.76.1.8421083
79. Batch, J.A., Baxter, R.C., Werther, G.: Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 73,

964-968 (1991). https://doi.org/10.1210/JCEM-73-5-964
80. Bundak R. Balaban S Kabatas S. et al. Investigation of growth in Turkish children with insülin-dependent diabetes mellitus. Acta Peditr. 1997, 423:146(abstract).
81. Salerno, M., Argenziano, A., Di Maio, S., Gasparini, N., Formicola, S., De Filippo, G., Tenore, A.: Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. Diabetes Care. 20, 721-724 (1997). https://doi.org/10.2337/DIACARE.20.5.721
82. Drummond, K., Mauer, M.: The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. Diabetes. 51, 1580-1587 (2002). https://doi.org/10.2337/DIABETES.51.5.1580
83. SALARDI, S., CACCIARI, E., PASCUCCI, M.G., GIAMBIASI, E., TACCONI, M., TAZZARI, R., CICOGNANI, A., BORIANI, F., PUGLIOLI, R., MANTOVANI, W., DONATI, S.: Microalbuminuria in diabetic children and adolescents. Relationship with puberty and growth hormone. Acta Paediatr Scand. 79, 437-443 (1990). https://doi.org/10.1111/J.1651-2227.1990.TB11490.X
84. Levy-Marchal C, Sahler C, Cahane M et al. Risk factors for mikroalbuminuria in children and adelescents with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:613-20.
85. Economides PA and King GL. Pathophysiology of diabetic complications. İn. Topical Endocrinology, 2002; number 19, p:2-7.
86. Miller JW, Damico DJ. Proliterative Diabetic Retinopathy Principles and Practice of Ophthalmology, 1985, s.760-782.
87. Mac Cuish A.C. Early Detection and Screening for diabetic retinopathy. Eye, 1993, c.7, s.254-259.
88. Lloyd CF, Klein R, Maser RE, et al. The Progression of Retinopathy Over 2 years. The Pittsburg Epidemiyology of Diabetes Compications, 1995,c.9, c.140-148.
89. Krolevski, A.S and Warraw, J.H. Joslin's Diabetes Mellitus, 1994, s.611-612.
90. Klein R, Klein EK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XV. The Long-term incidence of Macular Edema. Ophthalmol, 1994, s.7-16.
91. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIV. Ten-yer Incidence and Progression of Dİabetic Retinopathy. Arch. Ophthalmol., 1994, s.1217,1228.
92. Garner, A. Histopathology of Diabetic Retinopaty in Man. Eye, 1993, c.7, s.250-253.
93. Frank, R.N. Etiologic Mechanisms in Diabetic Retinopathy Retina, 1994, s.1243-1276.
94. Forrester JV, Shatice A, Scröder S, et al. Eye 1993, c.7 s.276-288.
95. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The Prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropath, retinopath and nephropathy in a population,based colrapt. Neurology. 1992, s.817-824.
96. Davis, N. D. : Proliferative diabetic retinopath. Retina, 1994, s.1319-1358.
97. Coonan, P. Ve Everett, A. The Early treatment of Diabetic Retinopathy. Ophth. Clinics of North Am. 1990, s.359-372.
98. Conway MD, Olk. D. Diabetic Maculopathies. Ophth. Clinics of North Am., 1993, s.213-230.
99. Cahill M, Halley A, O'Meara N, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years, Br. J. Of Ophth. 81, 1997, s218-222.
100. Bresnick GH. Nonproliferative diabetic retinopathy. Retina, 1994, s.1277-1318.
101. Barnet AH. Origin of the Microangiopathic Changes in Diabetes. Eye, 1993, c.7, s.233-227.
102. Barlton M, Zdenek G, Mc Leod D, et al. Intravitreal growth facors in proliferative diabetic retinopathy. Correlation with neovascular activity and glycaemic management, Br J Ophthalmol.81, 1997, s.228-233.
103. Aiello CM. Diagnosis, Management and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edama. Principles and Practice of Ophtalmology, 1995, s.747-760.
104. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes, Diabetes Care. 1999;22:1245-1251.
105. Di Leo MA, Ghirlanda G. Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations. Fren Radic Res. 2003; 37:323-330.
106. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductaseinhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinpathy Trial Research Group. Arch Ophthalmol. 1990;108:1234-1244.

107. Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. Dİabetes. 2001;50:1636-1642.
108. Hammes HP, Martin S, Federlin K et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88:11555-11558.
109. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K et al. Design and baseline characteristics fort he aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). Control Clin Trials. 1999;20:493-510.
110. Ishii H, Jirousek MR, Koya D et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. Science.1996;272;728-731.
111. The PKC-DRS Study Group: The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. Dİabetes. 2005;54:218-2297.
112. Entezari M, Ahmadieh H Dehghan MH et al. Posterior sub-tenon triamcinolone for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. Eur J Ophthalmol. 2005;15:746-750.
113. Verma LK, Vivek MB, Kumar A et al. A prospective controlled trial to evaluate the adjunctive role of posterior subtenon tramcinolone in the treatment of diffuse diabetic macular edema. J Ocular Pharm adn Therapeuctics. 2004;20:277- 284.
114. Mruthyunjaya P, Khalatbari D, Yang P et al.: Efficacy of lowrelease- rate fluocinolone acetonide intravitreal implats to treat experimental uveitis. Arch Ophthalmol. 2006;124:1012-1018.
115. Mohammad DA, Sweet BV, Elner SG.: Retisert: is the new advance in treatment of uveitis a good one? Ann Pharmacother. 2007;41:449-454.
116. Qaum T, Xu Q Joussen AM et al. VEGF- initiated blood-retinal barrier Breakdown in early diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci.2001;42:2408-2413.
117. Dodson PM, Gibson JM. Long term Follow-up of and underlying medical conditions in patients with diabetic exudative maculopathy. Eye. 1991;5:699-703.
118. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al.: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabeticretinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report 22. Arch Ophthalmol.1996;114:1079-1084.
119. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al.: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensice people with type 1 diabetes. Lancet. 1998;351:28-31.
120. Van der Pijl JW, van der Woude FJ, Swart W et al.: Effect of danaparoid sodium on hard exudates in diabetic retinopathy. Lancet.1997;350:1743-1745.
121. Berthet P, Farine JC, Barras JP. Calcium dobesilate: pharmacologiacal profile related to its use in diabetic retinopathy. Int J clin Pract. 1999;53:631-636.
122. Haas A, Trummer G. Eckhardt M et al. Effect of calcium dobesilate on progression of diabetic retinopathy. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1995;207:17-21.
123. Ribeiro ML, Seres Al, Carneiro AM et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006;9.
124. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Researh Group.: Effects of Aspirin Treatment on Diabetic Retinopathy. ETDRS Report Number 8. Ophthalmology. 1991; 98:757-765.
125. Grant MB, Mames RH, Fitzgerald C et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy; a randomized controlled study. Diabetes Care. 2000;23:504-509.
126. Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group.: The effect of a growth hotmone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2001;108:2266-2272.
127. Fujimoto, J.G., et al., Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia, 2000. 2(1- 2): p. 9-25.
128. Chen, C.-L. & Wang, R. K. Optical coherence tomography based angiography [Invited]. Biomed Opt Express 8, 1056 (2017).
129. Chen, C. L. et al. Optic nerve head perfusion in normal eyes and eyes with glaucoma using optical coherence tomography-based microangiography. Quant Imaging Med Surg 6, 125–133 (2016).
130. Kashani, A. H. et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. Prog Retin Eye Res 60, 66–100 (2017).

131. Song, S.H. Complication characteristics between young-onset type 2 versus type 1 diabetes in a UK population. BMJ Open Diabetes Res. Care 2015, 3, e000044.
132. Tănasie, C.A.; Dan, A.O.; Ică, O.M.; Mercut, , M.F.; Mitroi, G.; Taisescu, C.-I.; Sfredel, V.; Corbeanu, R.I.; Mocanu, C.L.; Danielescu, C. Retinal Functional Impairment in Diabetic Retinopathy. Biomedicines 2024, 12, 44.
133. Dan, A.O.; Bălăs, oiu, A.T.; Puiu, I.; Tănasie, A.C.; Târtea, A.E.; Sfredel, V. Retinal Microvascular Alterations in a Patient with Type 1 Diabetes Mellitus, Hemoglobin D Hemoglobinopathy, and High Myopia—Case Report and Review of the Literature. Diagnostics 2023, 13, 2934.
134. Chui, T.Y.P.; Zhong, Z.; Song, H.; Burns, S.A. Foveal avascular zone and its relationship to foveal pit shape. Optom. Vis. Sci. 2012, 89, 602–610.
135. Sun, Z.; Yang, D.; Tang, Z.; Ng, D.S.; Cheung, C.Y. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: An updated review. Eye 2021, 35, 149–161.
136. Gui, F.; You, Z.; Fu, S.; Wu, H.; Zhang, Y. Endothelial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. Front. Endocrinol. 2020, 11, 591.
137. Park, Y.G.; Kim, M.; Roh, Y.J. Evaluation of Foveal and Parafoveal Microvascular Changes Using Optical Coherence Tomography Angiography in Type 2 Diabetes Patients without Clinical Diabetic Retinopathy in South Korea. J. Diabetes Res. 2020, 2020, 6210865.
138. Jung, J.J.; Yu, D.J.G.; Zeng, A.; Chen, M.H.; Shi, Y.; Nassisi, M.; Marion, K.M.; Sadda, S.R.; Hoang, Q.V. Correlation of Quantitative Measurements with Diabetic Disease Severity Using Multiple En Face OCT Angiography Image Averaging. Ophthalmol. Retin. 2020, 4, 1069–1082.
139. Palma, F.; Camacho, P. The role of Optical Coherence Tomography Angiography to detect early microvascular changes in Diabetic Retinopathy: A systematic review. J. Diabetes Metab. Disord. 2021, 20, 1957–1974.
140. Gołębiewska, J., Olechowski, A., Wysocka-Mincewicz, M., Odrobina, D., Baszyńska-Wilk, M., Groszek, A., Szalecki, M., Hautz, W.: Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. PLoS One. 12, e0186479 (2017). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0186479
141. Ting, D. S. W., Cheung, G. C. M., & Wong, T. Y. (2017). Diabetic retinopathy: Global prevalence, major risk factors, screening practices, and public health challenges: A review. Clinical and Experimental Ophthalmology, 45(1), 11–25. https://doi.org/10.1111/ceo.12796.
142. Borrelli, E., et al. (2018). In vivo mapping of the retinal and choriocapillaris capillary plexus in diabetic retinopathy. Progress in Retinal and Eye Research, 67, 1–22. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.01.001.
143. Eun Young Choi, Sung Eun Park, Sung Chul Lee, Hyoung Jun Koh, Sung Soo Kim, Suk Ho Byeon, Min Kim; Association Between Clinical Biomarkers and Optical Coherence Tomography Angiography Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2020;61(3):4. https://doi.org/10.1167/iovs.61.3.4.
144. Zhang, Q., et al. (2021). Optical coherence tomography angiography of deep capillary plexus changes in diabetes. American Journal of Ophthalmology, 225, 203–212. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.11.009.
145. Abdelshafy, M.; Abdelshafy, A. Correlations Between Optical Coherence Tomography Angiography Parameters and the Visual Acuity in Patients with Diabetic Retinopathy. Clin. Ophthalmol. 2020, 14, 1107–1115.
146. Qian, J.; Haq, Z.; Yang, D.; Jin, J.Q.; Stewart, J.M. Duration of Diabetes as a Risk Factor for Retinal Microvasculature Alterations Detected with Optical Coherence Tomography Angiography in Patients without Clinical Retinopathy. Diagnostics 2022, 12, 3020.
147. Sasongko, M. B., Wong, T. Y., Nguyen, T. T., Cheung, C. Y., Shaw, J. E., Kawasaki, R., … Wang, J. J. (2015). Retinal Vessel Tortuosity and Its Relation to Traditional and Novel Vascular Risk Markers in Persons with Diabetes. Current Eye Research, 41(4), 551–557. https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1034371.
148. Kim, M., et al. (2017). Foveal thickness and subclinical macular edema in diabetic patients without retinopathy. Retina, 37(12), 2348–2356. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001483.
149. Abcouwer, S. F., & Gardner, T. W. (2014). Diabetic retinopathy: Loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. Annals of the New York Academy of Sciences, 1311(1), 174–190. https://doi.org/10.1111/nyas.12471.

150. Bahrami, H., et al. (2021). Anti-VEGF therapies in diabetic retinopathy: Long-term effects and clinical practice insights. Ophthalmology Retina, 5(8), 716–724. https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.12.002.
151. Simo, R., & Hernandez, C. (2018). Neurodegeneration in the diabetic eye: New insights and therapeutic perspectives. Trends in Endocrinology and Metabolism, 29(4), 225–234. https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.007.
152. Wang, J. C., & Miller, J. B. (2019). Optical Coherence Tomography Angiography: Review of Current Technical Aspects and Applications in Chorioretinal Disease. Seminars in Ophthalmology, 34(4), 211–217. https://doi.org/10.1080/08820538.2019.1620797.
153. Tan B, Chua J, Barathi VA, Baskaran M, Chan A, Lin E, et al. Quantitative analysis of choriocapillaris in non-human primates using swept-source optical coherence tomography angiography (SS-OCTA). Biomed Opt Expr. 2019;10:356–71.
154. Fryczkowski AW, Sato SE, Hodes BL. Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings. Ann Ophthalmol. 1988;20:299–305.
155. Nesper, P. L., et al. (2019). Choriocapillaris perfusion in early diabetic retinopathy: A comparison between type 1 and type 2 diabetes. Journal of Ophthalmology, 2019.
156. Wang, X., et al. (2021). Oxidative stress in retinal endothelial cells: Implications for diabetic retinopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 62(10), 24.
157. Hwang, Y. H., et al. (2016). The effect of hypertension on choriocapillaris perfusion in patients with retinal vascular changes. Journal of Hypertension, 34(4), 640-647.
158. Liu, C., et al. (2017). Choriocapillaris perfusion and its relationship with atherosclerosis in the general population. European Journal of Ophthalmology, 27(6), 715-723.
159. Yılmaz, Ö., et al. (2020). Choriocapillaris perfusion in diabetic retinopathy and its correlation with disease severity. Retina, 40(2), 340-347.
160. Lee, J. H., et al. (2018). The role of antioxidants in the management of diabetic retinopathy. Ophthalmologica, 240(1), 39-46.
161. Kaufman P, Alm A, Adler F, Levin L. Adler's Physiology of the Eye (Physiology of the Eye) Elsevier Health Sciences. 2011.
162. Cunha-Vaz J, Faria de Abreu JR, Campos AJ. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. Br J Ophthalmol 1975;59:649–656.
163. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:6017–6024.
164. Esmaeelpour M, Brunner S, Ansari-Shahrezaei S, et al. Choroidal thinning in diabetes type 1 detected by 3- dimensional 1060 nm optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:6803–6809.
165. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, et al. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. Retina 2012;32:1781–1790.
166. Sayin, N., Kara, N., Pirhan, D., Vural, A., Ersan, H. B. A., Onal, H., & Cınar, S. (2013). Evaluation of Subfoveal Choroidal Thickness in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: An EDI-OCT Study. Seminars in Ophthalmology, 29(1), 27–31.
167. Antonetti, D. A., Klein, R., & Gardner, T. W. (2020). Diabetic retinopathy. New England Journal of Medicine, 366(13), 1227–1239. https://doi.org/10.1056/NEJMra1603141.
168. Ebrahimi, B.; Le, D.; Abtahi, M.; Dadzie, A.K.; Lim, J.I.; Chan, R.V.P.; Yao, X. Optimizing the OCTA layer fusion option for deep learning classification of diabetic retinopathy. Biomed. Opt. Express 2023, 14, 4713–4724.