



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİSİ OLMAYAN PEDİYATRİK TİP 1 DİABETES
MELLİTUS OLGULARINDA SPEKTRAL DOMAIN OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİSİ BULGULARININ İNCELENMESİ

Dr. Başak CAN ERMERAK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2017



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK RETİNOPATİSİ OLMAYAN PEDIYATRİK TİP 1 DİABETES
MELLİTUS OLGULARINDA SPEKTRAL DOMAIN OPTİK KOHERENS
TOMOGRAFİSİ BULGULARININ İNCELENMESİ**

Dr. Başak CAN ERMERAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet Âli YÜCEL

Bursa-2017

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Diabetes Mellitus.....	1
Tip 1 Diabetes Mellitus.....	4
Diabetes Mellitus ve Retina.....	10
Diabetes Mellitus ve Koroid.....	14
Optik Koherens Tomografisi.....	16
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	26
Tartışma ve Sonuç.....	32
Kaynaklar.....	41
Kısaltmalar.....	53
Teşekkür.....	54
Özgeçmiş.....	55

ÖZET

Tip 1 diabet mellitus (DM), çocukluk çağında daha sık görülen kronik metabolik bir hastalıktır. Retinal nörodejenerasyon, koroidal vasküler değişiklikler ve sonuç olarak gelişen diyabetik retinopati (DR) bu hastalığın önemli komplikasyonlarından. Biz çalışmamızda; optik koherens tomografisi (OKT) yardımı ile pediatrik Tip 1 DM hastalarında DR'nin göz ile görülebilen bulguları oluşmadan önce meydana geldiği varsayılan santral maküler kalınlık (SMK), peripapiller retinal sinir lifi tabakası (pRSLT), maküler ve peripapiller koroidal kalınlık değişikliklerini saptamayı; böylelikle hastalığın erken retinal tutulumunu ortaya çıkarmayı amaçladık.

Ocak 2015–Nisan 2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Pediatrik Oftalmoloji polikliniğine başvuran Tip 1 DM'lu 103 çocuğun 206 gözü (yaş aralığı; 7-18 yıl) ile benzer yaş grubundaki sağlıklı 41 çocuğun 82 gözü; OKT ile ölçülen pRSLT kalınlığı, SMK, makular ve peripapiller koroidal kalınlıkları açısından karşılaştırıldı.

Ortalama ve sekiz kadrant (superior, superonazal, nazal, inferonazal, inferior, inferotemporal, temporal, superotemporal) pRSLT kalınlıkları Tip 1 DM grubunda kontrol grubuna göre daha ince saptanmakla birlikte sadece temporal kadranda istatistiksel olarak anlamlı incelmeye bulundu ($p=0.032$). Ortalama SMK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.742$). Subfoveal, nazal ve temporal kadrant makular koroid kalınlıkları çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha ince saptandı ancak istatistiksel olarak fark izlenmedi ($p=0.835$, $p=0.305$, $p=0.054$). Aynı sekiz kadrant peripapiller koroid kalınlık ölçümleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre her kadrant için daha ince bulundu; superonazal, nazal, inferonazal, ve inferior kadrantlarda istatistiksel olarak fark saptandı ($p=0.010$, $p=0.020$, $p=0.019$, $p=0.018$).

Tip 1 DM hastaları için OKT'nin; tanıdan itibaren retinal nörodejenerasyon ve koroidal kalınlık değişikliklerinin erken saptanmasında yardımcı bir metod olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diabetes Mellitus, optik koherens tomografi, retinal sinir lifi tabakası, koroidal kalınlık



SUMMARY

Type 1 Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disease which is more common in pediatric population. Retinal neurodegeneration and choroidal vascular changes leading to diabetic retinopathy (DR) are the major complications of this disease. We designed our study in pediatric Type 1 DM patients without visible signs of DR, for evaluating central macular thickness (CMT), peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness, macular and peripapillary choroidal thickness by optical coherence tomography (OCT), therefore defining the early stage retinal findings.

Two hundred and six eyes of 103 children with Type 1 DM (range: 7-18 years of age) and 82 eyes of 41 healthy children who admitted to Uludağ University Pediatric Ophthalmology Department between January 2015- April 2016 were included in this study. pRNFL, CMT, macular and peripapillary choroidal thickness measurements were compared between two groups.

Even though average and eight sector (superior, superonasal, nasal, inferonasal, inferior, inferotemporal, temporal, superotemporal) pRNFL thickness measurements were thinner in the study group; only temporal sector value was statistically significant ($p=0.032$). We did not detect any statistical significance between groups in terms of average CMT ($p=0.742$). Choroidal thickness values of subfoveal, nasal and temporal macula were thinner in the study group but no statistical significance was found ($p=0.835$, $p=0.305$, $p=0.054$). Peripapillary choroidal thickness measurements of eight sectors were also thinner in the study group; superonasal, nasal, inferonasal and inferior sector values were significantly different ($p=0.010$, $p=0.020$, $p=0.019$, $p=0.018$).

We believe, OCT can be a useful modality for early stage retinal neurodegeneration and choroidal thickness changes of DM Type 1 patients.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer, choroidal thickness



GENEL BİLGİLER

1. Diyabetes Mellitus

1.1.Tanım

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle oluşan ve vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinlerden etkin biçimde yararlanamadığı kronik, metabolik bir hastalıktır. (1)

1.2. Sınıflandırma

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen etyolojik DM sınıflandırması ve temel özellikleri şu şekildedir (2);

1- Tip I DM: Otoimmünite ilişkili nedenlerle insülin üreten pankreas β - hücre harabiyeti sonucu oluşan mutlak insülin eksikliği sonrası gelişen hastalık tablosudur.

2- Tip 2 DM: Periferik insülin direncine bağlı olarak insülin salgısında azalma ile karakterizedir.

3- Gestasyonel DM: Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan alt tiptir.

4- Diğer DM alt tipleri: Örneğin; monojenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerin erişkin tipi diyabeti [MODY]), kistik fibroz gibi egzokrin pankreas hastalıklarına diyabet, ilaçlara ve kimyasal ajanlara bağlı diyabet (glukokortikoid kullanımı, organ nakillerinden sonra)

2014 yılında yine ADA tarafından yayınlanan geniş kapsamlı sınıflandırma tablo 1'de verilmiştir (3).

1.3. Tanı Kriterleri

Diyabetes Mellitus, plazma glukoz değerlerine göre tanı alır. Bunlar; açlık plazma glukozu (APG), 75 gr ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz (PG) düzeyi veya Hemogloblin A1c (HbA1C) düzeyidir.

DM tanısı için belirlenen kriterler tablo 2' de belirtilmiştir (2)

Tablo-1: Diyabetes Mellitus'un etyolojik sınıflandırması

I. Tip 1 Diyabet

A. Immün aracılı

B. İdyopatik

II. Tip 2 Diyabet

III. Diğer Spesifik Alt tipler

A. Beta Hücrelerinde Genetik Defekt Varlığı

1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3)
2. Kromozom 7, glukokinase (MODY2)
3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1)
4. Kromozom 13, insulin promoter
5. Kromozom 17, HNF-1 β (MODY5)
6. Kromozom 2, *NeuroD1* (MODY6)
7. Mitokondriyal DNA
8. Diğerleri

B. İnsülin Etkisinde Genetik Defekt Varlığı

1. Tip A insulin direnci
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipoatrofik diyabet
5. Diğerleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

1. Pankreatit
2. Travma/pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik fibrozis
5. Hemokromatozis
6. Fibrokalküloz pankreatopati
7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromasitoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatin
7. Aldosteronoma
8. Diğerleri

E. İlaç Veya Kimyasal Nedenler ile Tetiklenen

1. Vakor
2. Pentamidin
3. Nikotik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonları
6. Diazoksit
7. β -adrenerjik agonistler
8. Tiazidler
9. Dilantin
10. α -Interferon
11. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirus
3. Diğerleri

G. İmmün Aracılı Diyabetin Yaygın Olmayan Nedenleri

1. "Stiff-man" sendromu
2. Anti-insulin reseptör
3. Diğerleri

F. Diyabet ile İlişkili Diğer Genetik Hastalıklar

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksisi
6. Huntington koresi
7. Laurence-Moon-Biedl
8. Myotonik distrofi
9. Porfiriler
10. Prader-Willi sendromu
11. Diğerleri

IV. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

MODY: Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti (Maturity onset diabetes of the young)

HNF: Hepatosit Nükleer Faktör 4

NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon faktör 1

Tablo-2: DM tanı kriterleri

<p>1. Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) olması. Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanır.</p> <p>2. OGTT 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması. OGTT; WHO' nun tanımladığı açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.</p> <p>3. HbA1c değerinin \geq % 6,5 (48 mmol/mol) olması.</p> <p>4. Hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları ile beraber, günün herhangi bir saatinde plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması. (Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır.)</p>
<p>OGTT: Oral glukoz tolerans testi</p> <p>WHO: Dünya Sağlık Örgütü</p> <p>HbA1c: Hemoglobin A1c</p>

HbA1c, glukozun hemoglobine geri dönüşümsüz bağlanması ile oluşur ve açlık plazma glukozu ile OGTT'ye göre farklı üstünlükleri vardır. Ölçümleri, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tarafından belirtilen referans test ile uyumlu ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalanmış laboratuvarlarda yapılmalıdır (2). Açlık veya toklukluktan etkilenmeyen, bir eritrositin ömrü olan yaklaşık 120 günlük süre içerisindeki glisemik kontrolü gösterme açısından değerli bir moleküldür. Fakat, son bir aydaki glukoz düzeyinin HbA1c değeri üzerinde %50 etkisi olduğu oluşturduğu bildirilmiştir. (29) Erişkinler için diyabet tanısında kullanılan % 6,5 değerinin çocuk ve adolesanlardaki kullanılabilirliği tartışmalıdır ve daha yüksek değerler kabul edilebilmektedir (30).

2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

2.1. Tanım

Tip 1 diyabet mellitus, pankreastan insülin salgılayan B hücrelerinde ilerleyici fonksiyon bozukluğu ile seyreden ve mutlak insülin eksikliğine yol açan bir hastalıktır. Kesin nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, genetik olarak yatkın bireylerde tetiklenen humoral ve hücrel immun cevapların bozulması sonucu oluşan organ spesifik otoimmünite üzerinde durulmaktadır (4,5). Tarihsel olarak çocuk ve adölesanların bir hastalığı olarak bilinmesine rağmen bu durum son yıllarda değişmiş; semptomların görülme yaşı kısıtlayıcı bir faktör olmaktan çıkmış ve erişkin başlangıçlı DM olgularının da bir kısmının Tip 1 DM olduğu gösterilmiştir (6).

Polidipsi, polifaji ve poliüri hastalık başlangıç bulgularının klasik tiradidir ve buna tanıya yardımcı belirgin hiperglisemi eşlik etmektedir. Ekzojen insülin tedavisinin tanı sonrası bekletilmeden başlanması ve ömür boyu devam edilmesi gerekmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabet mellitus, çocukluk çağının en sık kronik metabolik hastalıklarından biridir ancak her yaşta tanı alabilir (7). Başlangıç yaşı değişkenlik göstermekle birlikte, birincisi 5-7 yaş aralığında, ikincisi pubertal dönemde olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir. Birinci pik, okul çağının başlaması ve enfeksiyöz ajanlara maruziyetin artması sonucu ortaya çıkarken; ikinci pik ise gonadal steroidler ile büyüme hormonunun insülini antagonize edici etkisi ve emosyonel stres ile açıklanmaktadır (8).

Çocukluk çağı başlangıçlı tip 1 DM olgularının görülme sıklığı coğrafyalar arası değişkenlik göstermekle birlikte %26'sı Avrupa %22'si Kuzey Amerika olmak üzere dünyada 15 yaş altı yaklaşık 500.000 çocukta olduğu tahmin edilmektedir (9). Ülkemizde tip 1 DM insidansının (16/100.000) olduğu düşünülmektedir ve 1996 yılında okul çağı çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada insidans, 320.246 öğrencide (27/100.000) olarak bulunmuştur (10). Hastalığın prevalansı ve insidansı bu ivmeyle devam ederse, Avrupa'da 5 yaş altı olgu sayısında ikiye katlanma ve

hastalığın 15 yaş altı çocuklardaki prevalansında 2005-2020 yılları arasında %70 artış beklenmektedir (11).

Tip 1 DM, kızlarda daha yaygın olarak görülen diğer otoimmün hastalıkların aksine kızlar ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (12). Bazı Avrupa topluluklarında erkeklerde insidans yüksek bildirilmişse de, bunlar puberte sonrası dönemdeki genç erişkinlerdir ve Avrupa kökenli olmayan düşük insidanslı bazı bölgelerde kızlarda hastalık insidansında fazlalık bildirilmiştir (13,14).

Hastalığın mevsimsel özellikler ile ilişkisi araştırıldığında olguların çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında tanı aldıkları görülmüştür. Bu durum, bu mevsimlerde viral enfeksiyonların artması ve enfeksiyonların diyabetin ortaya çıkış mekanizmasını tetiklemesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (15).

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

Tip 1 diyabet etiolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte, hastalık genetik olarak yatkın bireylerde beta hücrelerinin T hücre aracılı otoimmün yıkımı ile oluşmaktadır ve çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde önemli olduğu kabul edilmektedir (16).

2.3.1. Genetik Faktörler

Hastalık gelişimi için tanımlanmış ressesif veya dominant bir genetik geçiş bulunmamaktadır ve çoğu vaka sporadiktir. Babasında tip 1 DM olan bir çocukta hastalığın ortaya çıkma riski %3,6-8.5 iken, annesinde tip 1 DM varsa bu risk %1,3-3,6'dır. Tek yumurta ikizlerinde tip 1 DM olan çocuklarda hastalık gelişme riski ise yaklaşık %36 olarak rapor edilmiştir (17)

Genetik yatkınlık oluşturan en önemli iki bölge insan lökosit antijeni (HLA) ve insülin gen bölgeleridir (18). 6. kromozomun kısa kolunda yer alan, immun cevap antijenlerini kodlayan HLA genotipleri DR ve DQ, duyarlılığın yaklaşık %50' sinden sorumludur (19). HLA genlerinden DR3 ve DR4 hastalık için artmış risk faktörüken, DR2 ve DR5 tip 1 diyabete karşı koruyucu özelliktedir (20). DR3 ve DR4 antijenlerin varlığında Tip 1 DM gelişme riskinin 2-3 kat, her ikisinin varlığında ise 7- 10 kat arttığı gösterilmiştir.

2.3.2.Otoimmünite

Beta hücre hasarı, immün sistemin daha önce karşılaşmadığı antijenlere karşı gelişen β hücre proteinlerine karşı antikorlar ile meydana gelmektedir. Bunlar; insülin otoantikoru (IAA), adacık hücre antikoru (ICA), tirozin fosfataz antikorları (IA2 ve ICA512), glutamik asit dekarboksilaz 65 antikoru (GAD_{65}) ve çinko transporter 8 antikoru (ZnT8) (21). Pankreas hasarı doğrudan bu antikorlar ile oluşmazken, adacıkların hücresel immün sistem aracılı sitotoksik ve yardımcı T lenfosit infiltrasyonu (insülitis) sonucu oluşur. Klinik semptomların genellikle β hücre hasarı %90-95 civarına ulaşınca ortaya çıktığı söylene dahi tanının hücrelerin yaklaşık 2/3 insülin üreten hücre kaybı oluşunca konabileceği gösterilmiştir (22).

Birkaç (ikiden fazla) otoantikor varlığı, genetik yatkınlığı olan çocuklarda 5 sene içinde hastalık gelişme oranını kumulatif olarak %50-60 oranında attırmakta, 15 senelik takiplerde ise risk %84' e çıkmaktadır (23-24).

2.3.3.Çevresel Faktörler

Tip 1 DM gelişiminde genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin sıklığı ve süresinin önemi gösterilmiştir ve bu faktörlerin başında virüsler gelmektedir. Konjenital rubella, kabakulak, sitomegalovirüs, enterovirüs ailesinden koksaki virüs B3 ve B4 özellikle suçlanan virüslerdir (25).

Özellikle süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının otoimmüniteyi tetiklediği yönünde bulgular mevcuttur. Anne sütünün koruyuculuğu olduğu gösterilmişken, inek sütünün riski arttırdığı saptanmıştır (26).

2.4. Klinik Belirtiler

Çocukluk çağı ile adolesan dönemde diyabetin klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybıdır. Bu semptomların nedeni; hipergliseminin renal eşiğin (180mg/dL) üzerine çıkması sonucu oluşan glikozüri ve ozmotik diürezdir (25). Enerji kaybı sonucu ortaya çıkan iştah artışına rağmen insülinin anabolizan etkisinin yokluğu ve artan lipolize bağlı olarak subkutan yağ dokusunda azalma ile kilo kaybı ortaya çıkmaktadır (25). Başvuru anında, pubertal dönemdeki kız çocuklarında mantar

enfeksiyonlarına bağlı vajinitis, bunun yanında piyojenik deri enfeksiyonları ile kandida enfeksiyonları görülebilmektedir (25).

Diyabetik ketoasidoz (DKA), daha nadir görülen akut başvuru şekli olup dünyada ortalama %25-40, ülkemizde %33-43,1 oranlarında bildirilmiştir (25,27).

2.5. Tedavi ve İzlem

Tedavide amaç; iyi glisemik kontrol ile normal bir büyüme gelişme sağlamak ve diyabet komplikasyonlarından korunabilmektir. Tip 1 DM, mutlak insülin eksikliği ile giden bir durum olduğundan dolayı insülin modern tedavinin temelini oluşturmaktadır; eş zamanlı sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, hasta ve aile eğitimi gerekmektedir.

İnsülin, 1920'li yılların başında keşfedilmiş ve tip 1 diyabet tedavisinde dönüm noktası olmuş, ilişkili komplikasyonlarda, morbidite ve mortalitede azalma izlenmiştir. Günümüz tip 1 diyabet tedavisinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insülin analogları kullanılmaktadır. DKA ve dekompanseasyonu engellemek amacıyla tip 1 DM tanısı konulduktan hemen sonra insülin tedavisi başlanmalıdır (28).

Tüm yaş grupları için mümkün olduğunca fizyolojik insülin replasmanı yapılması ve en uygun glisemik kontrolün sağlanması amaçlanmaktadır. Eğer mümkünse; sıkı bir insülin protokolü tercih edilmelidir (analog, regüler insülin ve nötralprotamin Hagedorn (NPH) insülin). Hiçbir insülin protokolü normal fizyoloji gibi etki edemediği halde premikst insülinler pediyatrik hastalar için önerilmemektedir. Hangi insülin protokolü seçilirse seçilsin, hastanın yaşı, olgunluğu, çocuğun ve ailenin bireysel ihtiyaçlarına uygun kapsamlı bir eğitim ile desteklenmelidir (28).

Tip 1 diyabette glisemik kontrolü sağlayabilmek için yemeklerden önce 3 kez ve yatmadan önce 1 kez olmak üzere günde en az 4 kez kan glukoz ölçümü önerilmektedir.

Hipergliseminin varlığı ve süresi diyabetli hastalarda gelişen komplikasyonlarla direkt ilişkili olduğundan dolayı en önemli tedavi amacı glisemik kontrolün sağlanmasıdır ve HbA1c takibi bu açıdan gereklidir. 1993 yılında DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) yoğun glukoz

kontrolü ile mikroangiopati görülme insidansını %50 oranında azaldığını göstermiştir (31). Bu çalışmanın devamı niteliğindeki EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial) çalışması ise, 17 yıllık takiplerde, yoğun insülin tedavisi alan grupta kalp krizi, inme ve kardiyovasküler kaynaklı ölüm risklerinde %57 azalma saptanmıştır (32). Bu nedenle tedavinin amacı hastalarda düşük HbA1c seviyeleri olmalıdır. Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Birliği (ISPAD) tarafından tip 1 DM için önerilen glisemik kontrol hedefi HbA1c seviyelerine göre; iyi kontrol <%7.5, orta kontrol %7.5-9, kötü kontrol %9 ve üzeri olarak önerilmektedir (30).

Tiroid hastalığı tip 1 DM hastalarında görülen en sık otoimmün hastalıklardan biridir ve otoimmün tiroidite bağlı primer veya subklinik hipotiroidi tip 1 diyabet hastalarının %3-8 oranında bildirilmiştir (33). Hastalığın ilk yıllarında anti-tiroid antikoru hastaların %29'unda görülürken, bu hipotiroidizm riskinde %25 oranında artış anlamına gelmektedir (33). Bu nedenle tanı anında, ve yıllık olarak tiroid stimulan hormon, serbest tiroksin ve tiroid antikoru (anti-tiroglobulin ve anti-tiroidperoksidaz) taraması önerilmektedir (34).

Tip 1 DM seyrinde sık görülen diğer bir otoimmün hastalık Çölyak hastalığıdır, ve prevalansı %1-8.3 arasında bildirilmiştir (35). Taramada yine tanı anında, ve yıllık olarak immunglobulin A antikoru (doku transglutaminaz ve/veya endomisial) taraması önerilmektedir (34).

2.6.Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonlar

Tip 1 DM uzun dönem vasküler komplikasyonlarının önlenmesi, erken teşhisi ve tedavisi hastalığın morbidite ve mortalitesini önlemenin en önemli yoludur. Mikrovasküler komplikasyonlar; görme azalması ile körlüğe gidebilen diyabetik retinopati (DR); renal yetmezlik ve hipertansiyon ile seyreden diyabetik nefropati; ağrı, parestezi, kas güçsüzlüğü, otonomik disfonkiyonlara neden olan diyabetik nöropati olarak sınıflandırılır. Makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, periferik arter hastalıkları ve iskemik serebrovasküler hastalık gibi büyük damarları içeren komplikasyonlardır (36).

Çocuk ve adolesan çağda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları klinik olarak sık görülme de, patogenezi ve erken dönem bulgularının çocukluk döneminde başlayıp pubertede arttığı bilinmektedir. Erken dönemde asemptomatik olmasına rağmen vasküler komplikasyonlar ortaya çıktıktan sonra geridönüşümü zor olduğundan düzenli tarama çok önem kazanmaktadır. ISPAD tarafından vasküler komplikasyonlar için önerilen risk faktörleri, tarama ve temel tedavi şemaları tablo 3’de özetlenmiştir (36).

Tablo-3: Tip 1 DM vasküler komplikasyonları için Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Birliği (ISPAD) kılavuzu tarama önerileri, risk faktörleri ve tedavi seçenekleri

	Tarama	Tarama yöntemleri	Risk Faktörleri	Olası Tedavi Seçenekleri
Retinopati	10 yaşından itibaren veya puberte başlamasıyla yıllık Hastalık süresi 2-5 yıl olanlarda yıllık	Fundus fotoğrafı Dilate pupilden yapılan göz dibi muayenesi	Hiperglisemi Hipertansiyon Dislipidemi Obezite	Glisemik kontrol Lazer fotokoagülasyon
Nefropati	10 yaşından itibaren veya puberte başlamasıyla yıllık Hastalık süresi 2-5 yıl olanlarda yıllık	İdrar albumin/kreatinin oranı Sabah ilk idrarda bakılan albumin konsantrasyonu	Hipertansiyon Dislipidemi Sigara	Glisemik kontrol ACE inhibitörü/ Anjiyotensin II reseptör blokleri Kan basıncı kontrolü
Nöropati	-	Öykü ve fizik muayene	Hiperglisemi Obezite	Glisemik kontrol
Makrovasküler Hastalık	>10 yıl hastalık süresi	Beş yılda bir lipit profili Yıllık kan basıncı ölçümleri	Hipertansiyon Dislipidemi Obezite Sigara	Glisemik kontrol Kan basıncı kontrolü Statinler

3. Diyabetes Mellitus Ve Retina

3.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup gelişmiş ülkelerde çalışan yaş grubunda körlük nedenleri arasında ilk sırada gelmektedir (37). WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) çalışmasında, Tip 1 DM hastalarının çoğunda ve Tip 2 DM hastalarının yaklaşık %60'ında, 20 yıllık hastalık süresi sonunda DR geliştiği bildirilmiştir (38).

Ancak son yıllarda; hiperglisemi, kan basıncı ve kan lipid seviyelerinin daha iyi kontrol edilebilmesi sayesinde diyabetik retinopati insidans ve prevalansında azalma izlenmektedir (39). 1980 ile 2007 yılları arasında, yürütülen WESDR çalışmasının devamında; tip 1 DM hastalarında proliferatif diyabetik retinopatinin yıllık insidansının %77, görme kaybının %57 oranında azaldığını göstermiştir (40).

3.2. Pediyatrik Tip 1 DM ve Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopatinin klinik bulgularının ve ilgili komplikasyonlarının gelişebilmesi için belirli bir süre geçmesi gerektiğinden çocuk ve adolesanlarda sıklığı düşük oranlarda bildirilmektedir ve epidemiyolojik çalışmaların çoğu hastalık süresi ve yaş grubuna göre yapılmaktadır (41). Avustralya'da 15 yaş altında 201 tip 1 DM hastası çocuk ile yapılan bir çalışmada zemin DR 11 yaşından küçük çocuklarda %8 oranında görülürken, 11 yaşından büyük çocuklarda %28 oranında saptanmıştır (42). Fransa'dan 10-18 yaş arası hastalarda %4.5, Tanzanya'dan ise 5-18 yaş arası hastalarda %22 oranında bildirilmiştir (43,44).

3.2.1.Risk Faktörleri

3.2.1.1.Hastalık Süresi

Diyabetik retinopati gelişiminde en önemli faktörlerin başında hastalık süresi gelmektedir. Retinopati için en erken bulgular hastalığın beşinci yılından önce çok nadir görülürken, on sene içinde prevalans %50'ye çıkmaktadır (45). 24 senelik takip sonuçlarının bildirildiği bir çalışmada, 15 yaş altında tip 1 DM tanısı alan ve tanı anında diyabetik retinopatisi olmayan

194 hastanın %84'ünde DR saptanmıştır (46).

3.2.1.2.Glisemik-Kontrol

Diyabetik retinopati gelişiminde risk faktörü olarak gösterilen en önemli parametre glisemik kontrolün derecesidir. Çocuk ve adolesanlarda glisemik kontrolün zor olduğu; ve hormonal fluktasyonlar, psikojenik etkiler, kilo alma, puberte gibi bir çok faktörden etkilendiği unutulmamalıdır (47).

Bu konuda yapılan çok çalışma olsa da bunların en kapsamlısı DCCT ile devamı niteliğindeki DCCT/EDIC çalışmalarıdır (31,32). Yoğun insülin tedavisi ile sıkı glisemik kontrol altında olan 13-17 yaş aralığında 195 adolesan tip 1 DM hastasının dahil edildiği grupta; tanı anında DR saptanmayanlarda DR gelişme riskinin %53, tanı anında DR olan grupta ise kötüleşmenin %70 oranında azaldığı bildirilmiştir (31).

3.2.1.3.Puberte

Tip 1 DM hastalarında, puberte öncesi dönemdeki hastalık süresi DR gelişim riskinde önem taşımaktadır, ancak puberte sonrası dönemde hormonal değişiklikler ve seksüel maturasyon sonucu DR progresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (48).

3.2.1.4.Kan Basıncı ve Lipid Profili

2008 yılında 1896 adolesan tip 1 diyabet hastası üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, yüksek sistolik ve diastolik kan basıncının DR gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (49). Yine pediatrik hastalarda diyabetik retinopati gelişmesinde yüksek HDL kolesterol düzeylerinin etkili olduğu bildirilmiştir (50).

3.2.2.Patofizyoloji

Diyabetik retinopati; patogenezi karmaşık olan mültifaktoriyel bir hastalıktır. Hiperglisemi, inflamasyon ve nöronal disfonksiyon patofizyoloji temelinde yer alan ana unsurlardır (51).

Hiperglisemi, diyabetik retinopati ile meydana gelen yapısal ve fonksiyonel bozuklukların temelini oluşturmaktadır. Hiperglisemi zemininde gelişen hücresel hasar, birbiri ile ilişkili bir çok kompleks biyokimyasal mekanizmadan oluşmaktadır. Bunlar; protein kinaz C aktivasyonu, poliol ve

ileri glikolizasyon ürünleri (AGE) birikimi ile anjiojenik büyüme faktörü artışı olarak sıralanabilir (52).

Diyabetik retinopati patofizyolojisinde yer tutan; makula ödemi, iskemi ve neovaskülarizasyona neden olan bir başka önemli faktör inflamasyondur. Temel olarak tanımlanan çok sayıda proinflamatuvar mekanizma ve mediatör bulunmaktadır; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), nitrik oksit (NO), eikozanoidler, lipidler, sitokinler, kemokinler, anjiotensin II ve renin anjiotensin sistemi bunların başlıcalarını oluştururlar (53).

Retinopatinin zeminini oluşturan ilk değişiklikler hipoperfüzyon alanlarındaki mikroanevrizmalar görülmesidir. Hücre hasarı ve vasküler devamlılığın bozulmasına neden olan faktörler; perisit kaybı, bazal membranın kalınlaşması, endotelial hücre proliferasyonu ve apoptozisdir (54). Perisitler, kan retina bariyerinin devamı için önemli yer tutarlar ve perisit kaybı sonucu vasküler geçirgenlik artışı, kapiller dilatasyon ve mikroanevrizmalar meydana gelir. Mikroanevrizmaları; kan-retina bariyerinin hasar görmesi sonucu lipid eksudaları birikimi, retinal sinir lifi tabakası enfarktleri (pamuk atığı eksudaları) ve hemorajiler takip eder. Bu duruma inflamatuvar hücrelerin eşlik etmesi; kapiller yıkım (drop out) ile endotel hücre ölümünü indükleyerek patolojik neovaskülarizasyona giden yolu oluşturmaktadır (54).

Bu gelişim sürecinde birçok basamakta yer alan en önemli mediatör, vasküler permeabilite artışı için en güçlü tetikleyici olan vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Bu faktör; kan-retina bariyerinin hasar görmesi, retina endotel hücreleri sıkı bağlantılarının bütünlüğünü kaybetmesi ve vasküler sızıntıya neden olmaktadır (55). Bu inflamatuvar süreç diyabetik retinopatide önemli bir görme kaybı sebebi olan diyabetik makula ödemi (DMÖ) oluşumuna yol açmaktadır. VEGF, ayrıca güçlü bir endotel hücre mitojenidir; non-proliferatif fazda endotelial hücre hiperplazisi ve proliferatif fazda patolojik anjiogenezde rol oynamaktadır (56).

3.2.3.Sınıflandırma

Günümüz diyabetik retinopati sınıflandırmasında hala geçerliliğini koruyan ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) sistemi kullanılmaktadır (57).

Buna göre diyabetik retinopati temel olarak vasküler patolojilere göre proliferatif olmayan DR (NPDR) ve proliferatif DR (PDR) olmak üzere iki ana evreye ayrılır. Hafif ve orta NPDR (zemin DR), ciddi NPDR (pre-proliferatif DR) ve düşük risk ile yüksek risk PDR alt evreleri oluşturmaktadır. Zemin retinopati; erken belirtilerdir ve mikroanevrizmalar, noktasal hemorajiler, eksudalarla karakterizedir. Pre-proliferatif DR; pamuk atığı görünümü, venöz değişiklikler, intraretinal mikrovasküler anomaliler ve koyu retinal hemorajiler ile seyreder. Bu evre ilerleyici retinal iskemi göstergesidir ve retinal neovaskülarizasyona ilerleme riski artmıştır. Proliferatif DR; optik disk üzerinde veya optik diske bir optik disk çapı yakınlığında alanda neovaskülarizasyon (NVD) ve/veya fundusun herhangi bir bölgesinde neovaskülarizasyonlarla (NVE) karakterizedir (58).

3.3. Diyabetik Retinopati ve Retinal Nörodejenerasyon

Diyabetik retinopati, temelde vasküler bir olay gibi kabul edilmesine rağmen son yıllarda yapılan çalışmalar mikrovasküler hasar öncesi nöral dejenerasyon (retinal nörodejenerasyon) geliştiğini göstermiştir (59,60). Bunlar; diyabetik retinopatinin öncesinde ya da çok erken evrelerinde ortaya çıkan nöral apoptozis, ganglion hücre kaybı, glial reaktivite ve iç retinal tabakaların kalınlığında incelme olarak tanımlanabilir (61-63). Bu yapısal nöropati bulgularının, vasküler hasardan bağımsız olarak nöroretinal fonksiyon bozukluğuna yol açtığı; elektroretinogram, karanlık adaptasyon, kontrast sensivite ve renk görme ile yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir (64-67).

Retina sinir lifi tabakası (RSLT) retinanın en iç tabakası olup retina ganglion hücre aksonları, destek hücreleri olan astrositler, retinal damarlar ve Müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulur. Retinal sinir lifi tabakası kayıpları retinal ganglion hücre disfonksiyonu ve apoptozis ile ilişkilendirilmiştir (60,61). Diyabetik hayvan modellerinde diyabetik

retinopatinin erken evrelerinde, retinal nöral hücre hasarı ve iç retina tabakalarında incelme saptanması bu düşünceyi desteklemektedir (68). Bunun yanında, iç retina tabakaları retinal dolaşım tarafından kanlanır ve koroidal dolaşımdan beslenen dış retina tabakalarına oranla daha daha hipoksiktir. Retinanın yüksek metabolik ihtiyacı da göz önünde tutulursa, bu durum retinanın iç katmanları diyabette oluşan strese karşı daha duyarlı kılmaktadır (60). Nörodejenerasyonla ilişkilendirilen diğer olası bir mekanizma; retinal nöronların sağ kalımın devamlılığını sağlayan insülinin azalması, hiperglisemi ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin nöroglial hücrelerin apoptozisini indüklemesi olarak açıklanabilir (59,69,70).

Son yıllarda peripapiller retinal sinir lifi tabakası (pRSLT) kalınlık değişiklikleri farklı çalışmalarda incelenmiş; bazı çalışmalarda (71-73) retinopatisi olmayan diyabetik bireylerde sağlıklı kontrollere göre pRSLT kalınlığında incelme saptanırken, bazı çalışmalarda (74,75) ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu bilgiler ışığında retina iç tabakaları ve RSLT kalınlığının prelinik DR evresinde incelmediğinin gösterilmesi; pRSLT takibinin diyabetik retinopatinin erken tanı ve tedavisinde önemli yer kazanmasını sağlayacak nitelikte gözükmektedir.

4. Diyabetes Mellitus Ve Koroid

4.1. Koroidal Anatomi ve Histoloji

Internal karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arter; santral retinal arter ve posterior siliyer arterlere ayrılır. Posterior siliyer arter, nadir varyasyonları olmakla birlikte, popülasyonun çoğunda medial ve lateral posterior siliyer arterler olmak üzere ikiye ve sonrasında göze doğru izledikleri yolda birçok yan dallara ayrılırlar. İki major daldan biri olan uzun posterior siliyer arterler uvea ön bölümünü beslerken, kısa posterior siliyer arterler optik sinir ve makula çevresinden göze girerek beslenmede görev alırlar (76). Kısa posterior siliyer arterler, göze girdikten sonra daha küçük dallar halinde devam ederek koryokapillaris oluştururlar.

Koroid; optik diskten pars planaya kadar uzanıp sonrasında silyer cisimi oluşturur ve histolojik olarak beş tabakaya ayrılır. İç tarafından başlayarak; Bruch membranı, koryokapillaris, büyük damarlardan oluşan Haller ile orta ve küçük damarlardan oluşan Sattler olmak üzere iki vasküler tabaka, ve sklera komşuluğunda en dışta suprakoroid (77). Koroid stroması; kollajen ve elastik lifler, fibroblastlar, avasküler düz kas hücreleri, ve damarların komşuluğundaki melanositlerden oluşmaktadır.

4.2. Koroid Fonksiyonları

Koroidin ana görevi iç nükleer tabakaya kadar olan dış retina katmanlarına oksijen sağlamaktır; bu nedenle foveal avasküler zondaki nörosensöryel retina da koroid tarafından beslenir. Peripapiller koroid ise optik sinir başının prelaminer ve retrolaminer bölümlerini beslemektedir (78).

Bunun yanında koroidin bazı diğer önemli görevleri mevcuttur. Bunlar; 1) ısı yayılımı özelliği ile termoregülasyon, 2) koroid kalınlık değişimleri sayesinde emetropizasyon için retinal pozisyonel değişim, 3) büyüme faktörleri salınımı 4) uveoskleral yol ile aköz humör drenajı ile göz içi basıncının ayarlanması (79-81).

4.3. Koroid Görüntülenmesi

Koroid, bu önemli fonksiyonları ile optik sinir, retina pigment epiteli ve retinayı etkileyen çeşitli hastalıklarda yer almaktadır (82). Bu hastalıkların patofizyolojisini anlamak için koroidal görüntüleme klinik önem taşımaktadır. Yoğun pigmentasyona sahip retinal pigment epiteli ve opak sklera arasındaki yerleşimi nedeniyle koroidin doğrudan görülmesi ve fundus fotoğrafları ile görüntülenmesi oldukça güçtür (82). Ultrasonografi, fundus floresin anjiyografisi (FFA) ve indosiyanın yeşili anjiyografisi (ICG) gibi yöntemler koroidin vasküler yapıları hakkında bilgi verirken optik kohorens tomografisi (OKT) yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüler sayesinde patolojilerin derinliğini anlamıza yardımcı olmaktadır (82).

4.4. Diyabetik Koroidopati

Koroidde oluşan vasküler hasarın, diyabetik retinopati patogenezinde önemli bir yeri olduğunu ilk kez Hidayat ve Fine 1985 yılında öne sürmüşlerdir (83). Devamında yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalar,

diyabetik hastalarda meydana gelen koroidal vasküler değişikliklerin diyabetik retinopati patogeneğinde rolü olduğunu göstermişlerdir (84-86).

Shiragami ve arkadaşlarının diyabetik koroidopati için tanımladıkları risk faktörleri şunlardır; ağır diyabetik retinopati, kötü glisemik kontrol ve uygunsuz tedavi rejimleri (85).

Diyabette meydana gelen koroidal histopatolojik değişiklikler; koryokapillaris oklüzyonu, vasküler dejenerasyon, koroidal anevrizmalar ve koroidal neovaskülarizasyon olarak sıralanabilmektedir (86,87). Koroid, dış retina tabakalarının beslenmesini ve fotoreseptör metabolizmasını sağladığı için vasküler yapısında oluşan patolojiler; koroidal hipoperfüzyon nedeniyle oluşan dış retina tabakalarının disfonksiyonu ile sonuçlanabilecektir (88).

Koroidin in-vivo görüntülenmesindeki zorluklar nedeniyle, koroidal anjiyopati üzerinde yapılmış az sayıda klinik çalışma mevcuttur. Indosiyanın yeşil anjiyografisi diyabetik gözlerde hiper ve hipofloresan alanlar göstermiştir (84). Hipofloresan alanların, koroidal damarlarda meydana gelen iskemik değişikliklerden kaynaklandığı ve buna bağlı dolunda gecikme veya koryokapillaristeki bir defekti temsil ettiği düşünölmektedir (87). Hiperfloresan alanların ise, koroidal neovaskülarizasyona veya intrakoroidal mikrovasküler anomalilere sekonder geliştiiğine inanılmaktadır (84-86).

Günümüzde, OKT teknolojisindeki gelişmeler koroidin daha yüksek çözünürlükle görüntülenmesini ve in-vivo kalınlık ölçümlerini mümkün kılmaktadır. Diyabetik gözlerde farklı OKT cihazlarıyla yapılan koroid kalınlık ölçümleri farklı çalışmalarda bildirilmiştir (89-99). Koroid kalınlığının diyabetik retinopati gelişiminde etkisi hala tartışmalı olsa da yakın zamanda diyabetik makuler ödem nedeniyle VEGF tedavisi alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; başlangıç koroidal kalınlığı yüksek olan hastalarda tedavi sonrası görme ve anatomik sonuçlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (99).

5. Optik Koherens Tomografisi

Optik koherens tomografisi, üç boyutlu ve kesitsel yüksek çözünürlükte görüntüler elde etmemizi sağlayan, girişimsel olmayan ve temas gerektirmeyen bir görüntüleme yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından değişen hızlarla geri yansıyan aşırı aydınlatıcı (super luminescent) diod lazer şiddetini düşük kohorensli interferometre ile ölçerek, dokuların B-scan ultasonografiye benzer şekilde ama daha yüksek çözünürlüklü görüntülerinin alınmasına olanak tanır (100).

Optik koherens tomografisi; vitreus, retina ve koroidin diğer girişimsel olmayan yöntemler ile elde edilemeyen kesitsel görüntülerini elde etmemizi sağlamaktadır. Bu yüksek çözünürlükteki görüntüler ile ışık mikroskopu altında incelenen histolojik kesitler karşılaştırıldığında; OKT teknolojisinin retinal morfolojiyi tekrarlanabilir şekilde in-vivo olarak görüntülememizi sağlayarak büyük bir avantaj sağladığı gösterilmiştir (101,102).

5.1. Tarihçe

Optik koherens tomografisi teknolojisi, Huang ve arkadaşları tarafından ilk kez 1991 yılında tanımlandıktan sonra hızlı bir şekilde gelişim göstermiştir (100,103). İlk kullanıma sunulan OKT cihazı, 1996 yılında 10 mm aksiyel çözünürlüğü ve saniyede 100 A-scan tarama hızı olan 'Zeiss OCT' olmuştur. 2000 yılında 'Zeiss OCT2' piyasaya sürülmüşse de ancak bu yöntemin oftalmolojide yaygın olarak klinik kullanımı 2002 yılında, zamana bağımlı OKT (Time Domain - TD-OKT) olan 'Zeiss Stratus OKT' (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA) cihazı ile kabul görmüştür. Bu cihaz yine 8-10 mm aksiyel çözünürlüğe sahip olmasına rağmen, saniyede 400 A-scan tarama hızı, daha iyi çözünürlüğe sahip görüntüler elde edilmesini ve bu sayede klinik kullanıma uygunluğunu sağlamıştır. Işık kaynaklarındaki gelişmeler ve yüksek hızlı spektrometrenin devreye girmesiyle 2004 yılında, duyarlılığı ve çözünürlüğü yüksek spektral bağımlı OKT (SD-OKT) piyasaya sürülmüştür. Bu cihaz yine 4-7 mm aksiyel çözünürlük ile saniyede 20000 A-scan tarama hızına ulaşmıştır. Zaman içinde, bir çok SD-OKT cihazı

piyasaya sürülmüş ve yüksek rezolüsyonlu hızlı çekimler sağlanması mümkün kılınmıştır.

5.2. Temel Prensipleri

Optik koherens tomografisi temel prensibi düşük koherens interferometreyle kullanılarak; aşırı aydınlatıcı (super luminescent) diod lazerden sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi lazer ışığının farklı retina katmanlarından değişen hızda geri yansması ve yansıyan ışığın ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Gönderilen ışık, ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçerek ve ikiye ayrılmaktadır. İlk demet oküler ortama gönderildikten sonra farklı kırma gücü olan dokulardan farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. İkinci demet ise dedektöre mesafesi bilinen bir referans aynasına, diğer demet ise göze gönderilir. Referans aynasına giden demet bilinen, değişken bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre geri ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Gözden gelen ışığın zamansal gecikmesinin ölçümünün, aynadan gelen ışığın yansıma zamanıyla karşılaştırılmasına interferometri, bu işlemi yapan alete interferometre denmektedir. Referans aynasının mesafesi değişirken dedektördeki sinyallerin boyutu ölçülür ve 500 ayrı noktanın dokudaki uzaklıklarına karşılık gelecek şekilde işaretlenmesi ile A-tarama görüntü; ardışık 100 A-tarama görüntüsü birleştirilip B-tarama görüntü elde edilmektedir (104).

Dokuların reflektivitesini ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Retinal sinir lifi tabakası, retina pigment epiteli ışığı güçlü bir biçimde yansıtan dokulardır; OKT'de güçlü ışık sinyali verirler ve hiperreflektif olarak değerlendirilirler. Işığı geriye yansıtmaz özelliği düşük olan vitreus, retina dış nukleer tabaka gibi dokular ve ışığı absorbe eden vasküler yapılar ise hiporeflektif olarak kabul edilmektedirler.

5.3. Retina Sinir Lifi Kalınlık Ölçümü

Retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü, yine tarayıcı lazer interferometri prensibine dayanarak yapılmaktadır. İlk kez glokom için

tanımlanan peripapiller RSLT ölçümü için optik disk etrafında sabit çaplı sirküler tarama kullanılmaktadır (105).

Optik disk etrafında 3.46 mm çaplı peripapiller sirküler bölge incelenirken RSLT tarama (512 A mod tarama/görüntü) ve hızlı RSLT tarama (256 A mod tarama/ görüntü) protokolleri kullanılmaktadır (106). Retinal sinir lifi tabası kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemi ihtiyacı olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. Program RSLT sınırlarını çevresinden kenar tanımlayıcı bir algoritma ile ayırt eder, kalınlık değerlerini üst, alt, nazal, temporal dört kadran ile ortalama RSLT kalınlığını verecek şekilde bir grafik halinde göstermekte ve yaş uyumlu kontrol grubuyla karşılaştırmak üzere renk kodlarına ayırmaktadır.

5.4. EDI (Enhanced Depth Imaging) OKT

Koroid, sklera gibi derin dokuların görüntüleri OKT ile ilk kez Spaide ve arkadaşları tarafından tanımlanan 'Enhanced Depth Imaging' (EDI) tekniği sayesinde daha detaylı olarak incelenebilmiştir (107). Bu teknikte SD-OKT cihazı göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılmakta ve daha derin yapılar sıfır noktasına yaklaşırken oluşan görüntüde ekranın üst tarafında sklera–koroid yer almakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir (107). Bu sayede OKT ile daha derindeki yapılar daha net görüntülenebilmiştir.

Enhanced Depth Imaging-OKT yöntemi ile koroid görüntülemesi klinik olarak senil makular dejenerasyon, santral seröz koryoretinopati, Vogt-Koyanagi-Harada, sarkoidoz, yüksek miyopi, koroidal metastatik tutulumlar gibi bir çok hastalıkta klinik olarak kullanılabilir (108).

Biz bu çalışmada, pediyatrik yaş grubu Tip 1 DM hastalarında diyabetik retinopati gelişmeden önce meydana gelen peripapiller RSLT ve santral makular kalınlık değişiklikleri ile makular ve peripapiller koroid kalınlık değişikliklerini saptamayı; bu bulguları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Olgu Seçimi, Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışma 29 Şubat 2016 tarihli ve 52588837-000/89 sayılı karar ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruk Komitesi onayı alınarak yapılmış, çalışma süresince 'Helsinki Deklerasyonu Bildirgesi'ne sadık kalınmıştır. Çalışmada Ocak 2015 – Nisan 2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji polikliniklerine başvuran 7 – 18 yaş arası hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Çalışma grubuna, Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından Tip 1 DM tanısı ile en az bir yıldır takip edilen, oftalmolojik tarama amaçlı tarafımıza başvuran ve diyabetik retinopati bulgusu olmayan olgular dahil edilmiştir. Tüm olgu dosyalarından yaş, cinsiyet ve detaylı oftalmolojik muayene verileri; refraksiyon değerleri, görme keskinliği, biyomikroskopik ön segment muayenesi ile dilate fundus muayenesi değerlendirmeleri kayıt edilerek sistemik kontrol değerlendirmesi açısından her olgu için; HbA1C seviyesi, eşlik eden hipertansiyon, otoimmün tiroidit gibi sistemik hastalıklar, nefropati ile nöropati varlığı ve kullanılmakta olan tedavi protokolleri kayıt edilmiştir.

Tüm olgular için Snellen eşeli ile değerlendirilen en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ve ototrefraktometre ile ölçülen kırma kusuru sferik eşdeğerleri alınmıştır. Olgular için, renkli fundus fotoğraflarına, aksiyel uzunluluk ve keratometri (IOLMaster; Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany) değerlerine ve Spektralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH; Heidelberg, Germany) kayıtlarına ulaşılmıştır.

Hastaların, refraksiyon kusur sferik eşdeğeri $\geq \pm 4.0$ diyoptri ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği görece düşük $\leq 0,6$ olması hasta dışlama kriterlerinden kabul edilmiştir. Her hasta için renkli fundus fotoğrafları değerlendirilerek diyabetik retinopati bulguları olmadığı alanında uzman

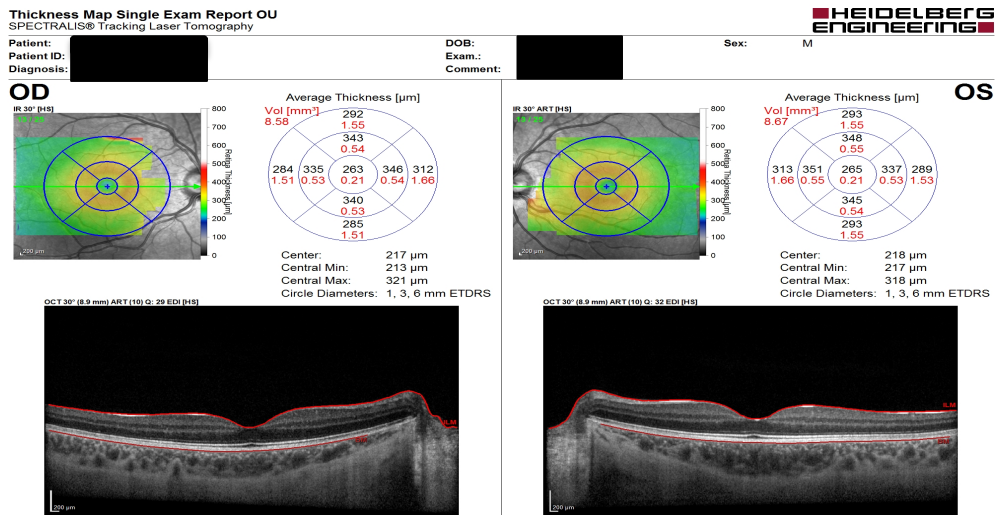
hekim tarafından doğrulattırılmıştır. Tip 1 DM dışında bir sistemik ve herhangi bir oküler hastalık veya travma öyküsü bulunan; daha önce oküler cerrahi veya enjeksiyon öyküsü mevcut, diyabetik retinopati veya herhangi bir retinal vasküler hastalık bulgusu bulunan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Kırma kusuru dışında oküler veya sistemik herhangi bir patolojisi bulunmayan, yukarıda belirtilen oftalmolojik kriterlere uyan olgular kontrol grubu olarak çalışmaya kabul edilmiştir.

2. Optik Koherens Tomografisi

2.1. Retinal Kalınlık Ölçümü

Tüm olgular için Spectralis OCT değerlendirmeleri 'Heidelberg Eye Explorer' yazılımı kullanılarak, santral makula kalınlığı ölçümü ise 'Fast Retinal Scan' protokolü ile yapılmaktadır. Bu yöntemde arka kutup 6x6 mm'lik alanda 25 horizontal raster line kesit ile tarama yapılırken ve her kesit 512 A-scan içermektedir. Elde edilen harita 25x512 A-Scan görüntüden oluşmaktadır. Sonuçlar ETDRS'nin belirlediği 9 kadranda verilmektedir (Şekil-1). Bizim çalışmamızda, her hasta için santral makular kalınlık değerleri kayıt edilmiştir.



Şekil-1: Spectralis OCT ile ETDRS'nin belirlediği makula 9 kadrant retinal kalınlık ölçümü.

2.2. Peripapiller RSLT Kalınlık Ölçümü

Peripapiller RSLT kalınlık ölçümleri, Spectralis OCT 'Classic Glaucoma Application' protokolü ile 360 derece, yaklaşık 3,45 mm çaplı bir dairenin manuel olarak optik disk ortalanarak üzerine yerleştirilmesiyle yapılırken ve pRSLT kalınlığı cihaz tarafından otomatik olarak belirlenen ön ve arka sınırlardan ölçülmektedir. Çalışmada her hasta için cihaz tarafında ölçülen ortalama pRSLT ve 8 kadran (superior, superonazal, nazal, inferonazal, inferior, inferotemporal, temporal, superotemporal) RSLT kalınlıkları kayıt edilmiştir (Şekil-2).

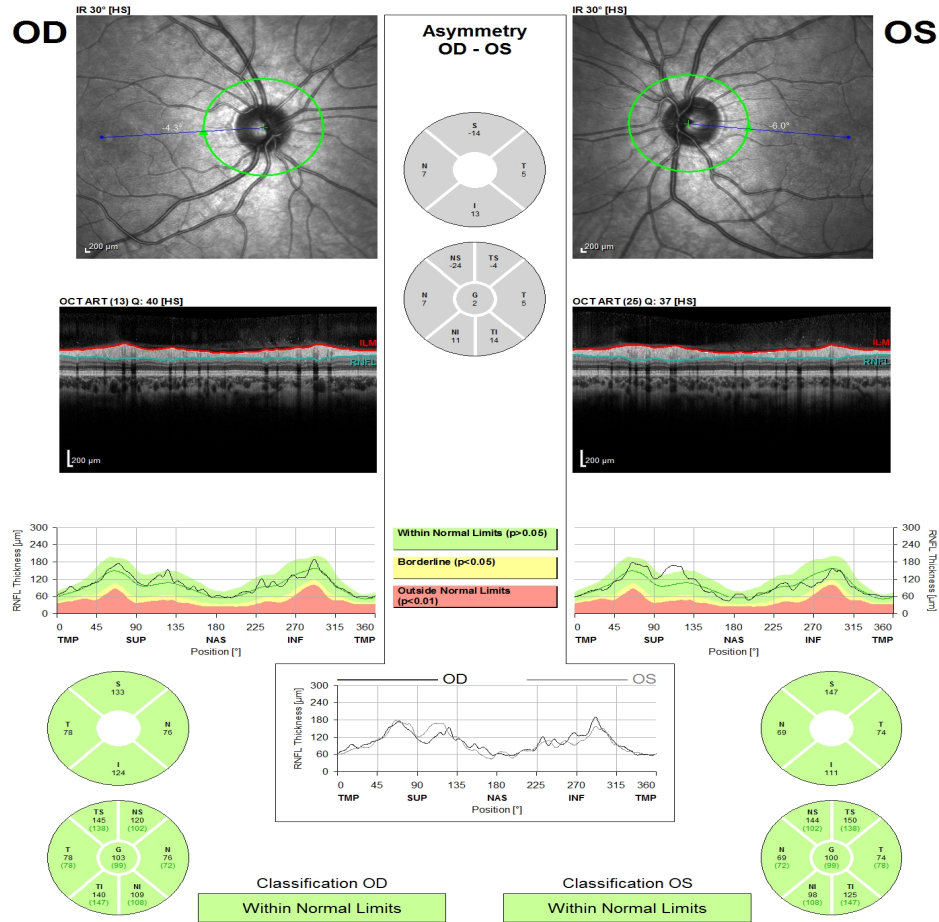
RNFL Single Exam Report OU
SPECTRALIS® Tracking Laser Tomography

HEIDELBERG
ENGINEERING

Patient:
Patient ID:
Diagnosis:

DOB:
Exam.:
Comment:

Sex: F



Şekil-2: Spectralis OCT ile peripapiller retinal sinir lifi kalınlık ölçümü.

2.3. Koroid Kalınlık Ölçümü

Koroid değerlendirmesi için 'TruTrack Active Eye Tracking' (Heidelberg Engineering GmbH) kullanılan EDI-OCT çekimlerinden yararlanılmıştır. Tüm olguların ve sağlıklı katılımcıların koroid kalınlık ölçümleri manuel olarak bu konuda deneyimli aynı hekim tarafından, cihazdaki mevcut yazılımla yapılmıştır. Retina pigment epiteli (RPE) dış kısmından skleranın iç kısmına olan mesafe ölçülerek her olgu için iki ölçüm yapılmış, iki ölçüm ortalaması değerlendirmeye alınmıştır. Koroid kalınlığındaki diüurnal varyasyondan kaçınmak üzere OKT çekimlerinin saat 09:00 –13:00 arasında olmasına dikkat edilmiştir. Arka kutup koroid ölçümleri foveayı en iyi ortalayan çekimden yapılırken ve üç noktada ölçülmüştür; 1) subfoveal alan, 2) foveanın 1500 µ nazali, 3) foveanın 1500 µ temporalı (Şekil-3).

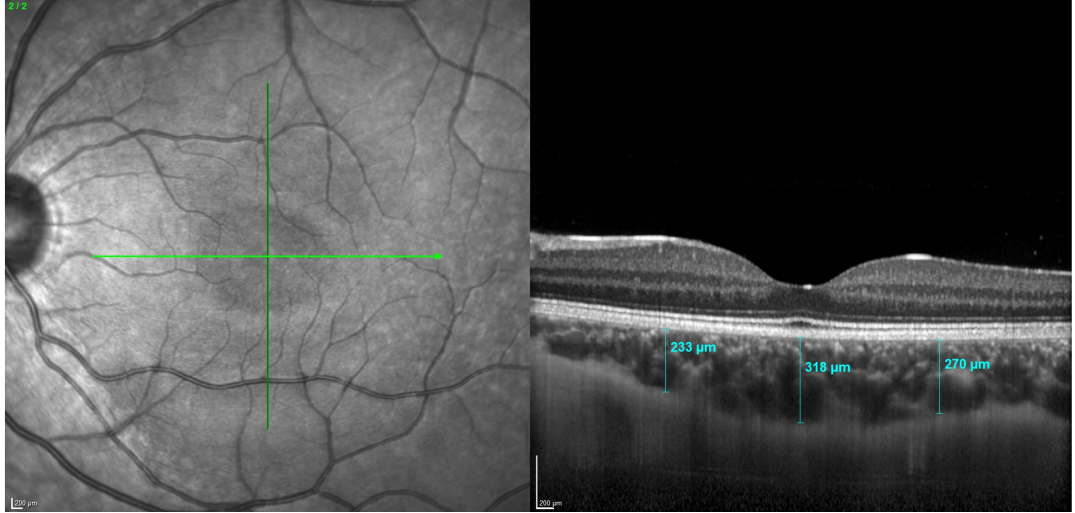
Overview Report
SPECTRALIS® Tracking Laser Tomography
Patient: [REDACTED]
Patient ID: [REDACTED]
Diagnosis: [REDACTED]

DOB: [REDACTED]
Exam.: [REDACTED]
Comment: [REDACTED]

Sex: F

HEIDELBERG
ENGINEERING
OS

IR 30° ART + OCT 20° (5.9 mm) ART (100) Q: 41 EDI [HS]



Şekil-3: EDI-OCT yöntemi ile manuel olarak, yatay ekseninde makular koroid kalınlık ölçümü.

Peripapiller koroid ölçümleri elde edilen RSLT görüntüleri üzerinden yapılmıştır. Retina pigment epiteli dış kısmından skleranın iç kısmına olan mesafe ölçülürken ve 8 noktadan (superior, superonazal, nazal, inferonazal, inferior, inferotemporal, temporal, superotemporal) kalınlıklar kayıt edilmiştir. Değerlendirilen her kadran arasında 45 derece olduğundan emin olmak için 2 ETDRS kadran şeması optik diskin geometrik merkezinde üstüste bindirilerek ve sonrasında bir tanesi iki kadran arasında 90 derece olacak şekilde rotasyone edilmiştir (Şekil-4).

Overview Report
SPECTRALIS® Tracking Laser Tomography

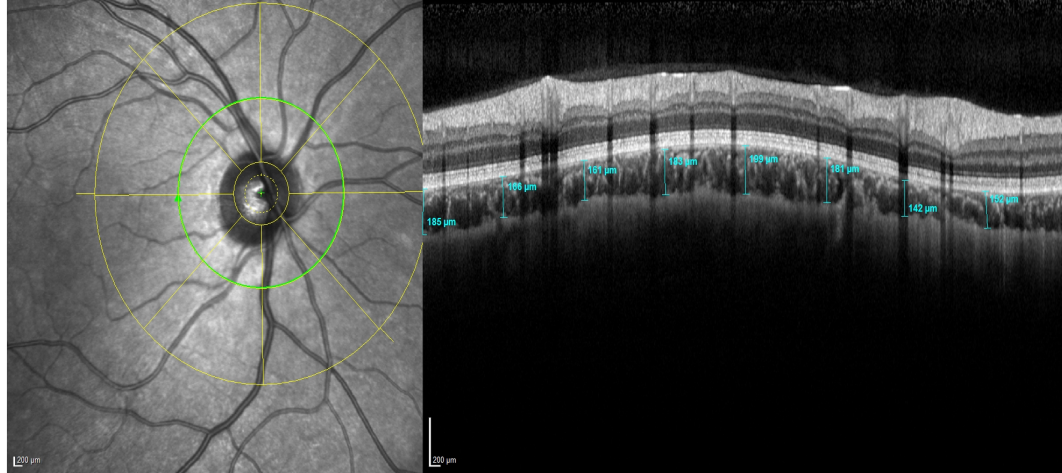
HEIDELBERG
ENGINEERING

Patient: [REDACTED]
Patient ID: [REDACTED]
Diagnosis: [REDACTED]

DOB: [REDACTED]
Exam.: [REDACTED]
Comment: [REDACTED]

Sex: M

OD, IR 30° + OCT ART (25) Q: 34 [HS]



Şekil-4: EDI-OCT yöntemi ile manüel olarak, birbirine dik iki ETDRS kadran şeması kullanılarak yapılan, 8 noktadan peripapiller koroid kalınlık ölçümü.

3. İstatiksel Yöntem

Araştırmada elde edilen bulguların istatistiksel analiz değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY) programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı

istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri alınmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. İstatistiksel analiz yapılırken, dağılımın dzenli olduğu nümerik veriler için parametrik testler; dağılımın dzenli olmadığı nümerik veriler için non-parametrik testler uygulanmıştır. Normal dağılan bağımsız gruplar için Bağımsız İki Örneklem t-testi, normal dağılmayan bağımsız gruplar için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Değişkenler arası ilişkiler normal dağılım gözlenen değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılım gözlenmeyen değişkenler için Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Normal dağılmayan değişkenler için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Yapılan analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Ocak 2015 - Nisan 2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji polikliniklerine başvuran, Tip 1 DM tanılı 118 çocuğun dosyaları geriye dönük incelendi. Dört olgu diyabetik nefropati, 11 olgu otoimmün hipotiroidi tanısı ile tedavi altındaydı ve değerlendirme dışında tutuldu. Dahil etme kriterlerine uyan 103 çocuğun 206 gözü çalışma grubu olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Benzer yaş grubunda, refraksiyon kusuru nedeniyle takip edilen ve yine dahil etme kriterlerine uyan 41 çocuğun 82 gözü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubunda ortalama hasta yaşı 13.09 ± 2.93 yıl, kontrol grubunda ise 13.45 ± 3.94 yıl saptanmıştır. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.364$). Çalışma grubunda 86 olgu (%41.75) kız, 120 olgu (%58.25) erkekti. Kontrol grubunda ise 66 olgu (%75) kız, olgu (%25) erkekti. Çalışma grubunda kız olgu oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$).

Düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri çalışma grubunda 0.97 ± 0.07 , kontrol grubunda 1.00 ± 0.00 saptanırken, ortalama sikloplejik olmayan kırma kusuru sferik eşdeğer olarak çalışma grubunda -0.15 ± 1.02 , kontrol grubunda -0.06 ± 0.99 bulunmuştur.

Göz içi basınçları çalışma grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla 13.90 ± 1.59 ve 13.27 ± 1.74 bulundu; gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0.072$).

Ortalama glob aksiyel uzunlukları çalışma grubunda 23.14 ± 0.83 , kontrol grubunda 22.35 ± 1.97 saptanmış ve istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir ($p=0.081$) (Tablo 5).

Tablo-5: Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu n=206	Kontrol Grubu n=88	p değeri
	Ort ± SS n	Ort ± SS n	
Yaş	13.09 ±2.93	13.45 ±3.94	0.364
Cinsiyet (K/E)	86/120	66/22	0.001
Görme Keskinliği	0.97 ±0.07	1.00 ±0.00	
Sferik Eşdeğer (Dioptri)	-0.15 ±1.02	-0.56 ±0.99	0.001
Göziçi Basıncı (mmHg)	13.90 ±1.59	13.27 ±1.74	0.072
Aksiyel Uzunluk (mm)	23.14 ±0.83	22.35 ±1.97	0.081
Hastalık süresi	5.17 ±3.07	-	
HbA1C (%)	9.57 ±1.98	-	

Ort: Ortalama **SS:** Standart sapma **HbA1c:** Hemogloblin A1c

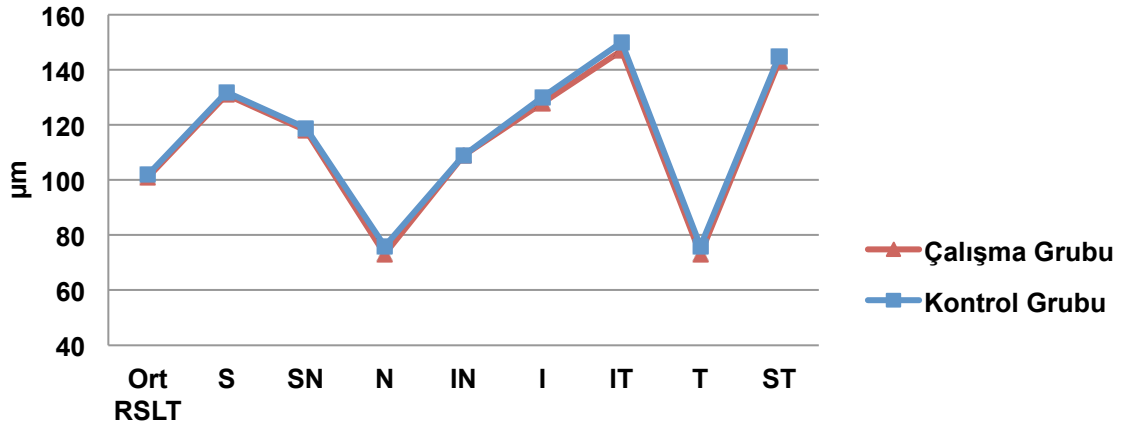
Çalışma grubunda hastalık süresi ortalama 5.17 ± 3.07 (min:1 mak:14) yıl, ortalama HbA1c değeri 9.57 ± 1.98 (min:5.6-mak:14.8) idi. Olguların tümü; sabah, öğle, akşam 3 doz kısa etkili ve tek doz uzun etkili olmak üzere yoğun insülin tedavisi altındaydı. 26 hastada lokal lipodistrofi mevcuttu.

Çalışma grubunda ortalama pRSLT kalınlığı 101.29 ± 8.56 μm , kontrol grubunda ise 102.16 ± 14.32 μm bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0.174$). Ortalama ve sekiz ayrı kadranda peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığı incelendiğinde; çalışma grubunda kalınlıklar kontrol grubuna göre daha ince saptanmakla birlikte sadece temporal kadranda istatistiksel olarak anlamlı incelmeye bulunmuştur ($p=0.032$) (Tablo-6 ve Şekil-5).

Tablo-6: Çalışma ve kontrol grupları peripapiller retina sinir lifi (pRSLT) kalınlık değerleri

µm	Çalışma Grubu n=206		Kontrol Grubu n=88		P değeri
	Ort ± SS	Med (Min-Mak)	Ort ± SS	Med (Min-Mak)	
Ortalama RSLT	101.29 ±8.56	101 (78-136)	102.16 ±14.32	103 (61-126)	0.174
Superior	131.28 ±15.77	132 (91-200)	131.87 ±17.72	131 (94-185)	0.990
Superonazal	118.96 ±21.89	120 (63-188)	119.20 ±23.11	119 (72-194)	0.844
Nazal	72.84 ±13.40	72 (36-117)	76.13 ±14.93	75.5 (41-122)	0.062
İnferionazal	108.74 ±22.14	108 (56-182)	108.84 ±23.05	106 (61-164)	0.973
İnferior	128.06 ±14.64	128.5 (91-178)	129.91 ±16.25	129 (87-171)	0.338
İnferotemporal	146.75 ±18.62	145 (87-208)	150.42 ±17.82	151.5 (85-192)	0.118
Temporal	73.11 ±11.08	72 (44-104)	76.44 ±14.45	76 (40-108)	0.032
Superotemporal	143.48 ±19.06	145 87-211	144.94 ±18.09	146.5 (95-199)	0.819

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Mak: Maksimum



Ort RSLT: Ortalama Retinal Sinir Lifi Tabakası, S:Superior, SN:Superonazal, N:Nazal, IN:Inferonazal, I:Inferior, IT:Inferotemporal, T:Temporal, ST:Superotemporal

Şekil-5: Çalışma ve kontrol grubu peripapiller retina sinir lifi (pRSLT) kalınlıkları.

Ortalama santral makula kalınlığı, çalışma grubunda 258.11±20.95 kontrol grubunda 255.37±35.08 bulunurken, gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0.742) (Tablo-7).

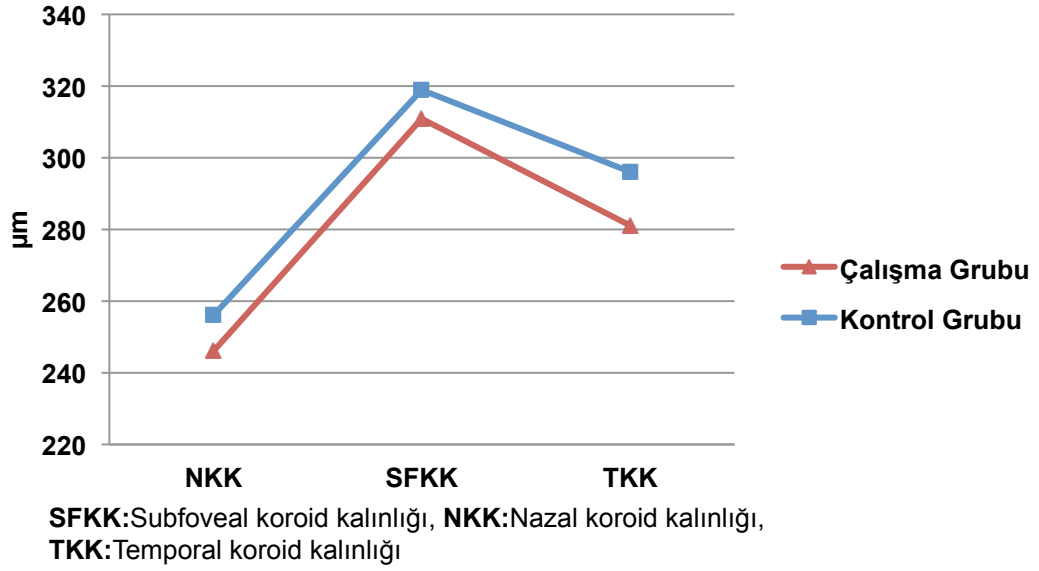
Makula koroid kalınlık ölçümleri subfoveal, nazal ve temporal kadrarlarda çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha ince saptanırken istatistiksel olarak fark izlenmemiştir (p=0.835, p=0.305, p=0.054) (Tablo-7 ve Şekil-6)

Tablo-7: Çalışma ve kontrol grupları ortalama santral makula kalınlığı ve makular koroid kalınlık ölçümü değerleri

µm	Çalışma Grubu n=206		Kontrol Grubu n=88		P değeri
	Ort ± SS	Med (Min-Mak)	Ort ± SS	Med (Min-Mak)	
SMK	258.11 ±20.95	255 (221-380)	255.37 ±35.08	260 (119-332)	0.742
SFKK	311.75 ±41.97	319.5 (177-407)	312.65 ±63.76	315 (189-453)	0.835
NKK	246.96 ±41.66	252.5 (127-347)	254 ±56.83	248 (147-419)	0.305
TKK	281.38 ±41.01	284 (163-398)	295.14 ±59.15	300 (148-447)	0.054

SMK:Santral makular kalınlık, **SFKK:**Subfoveal koroid kalınlığı, **NKK:**Nazal koroid kalınlığı, **TKK:**Temporal koroid kalınlığı, **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart sapma, **Med:** Medyan, **Min:** Minimum, **Mak:** Maksimum

Sekiz kadranda yapılan peripapiller koroid kalınlık ölçümleri yine çalışma grubunda kontrol grubuna göre her kadrana için daha ince bulunmuş, superonazal, nazal, inferonazal, ve inferior kadrarlarda istatistiksel olarak fark izlenmiştir (p=0.010, p=0.020, p=0.019, p=0.018) (Tablo-8 ve Şekil-7).

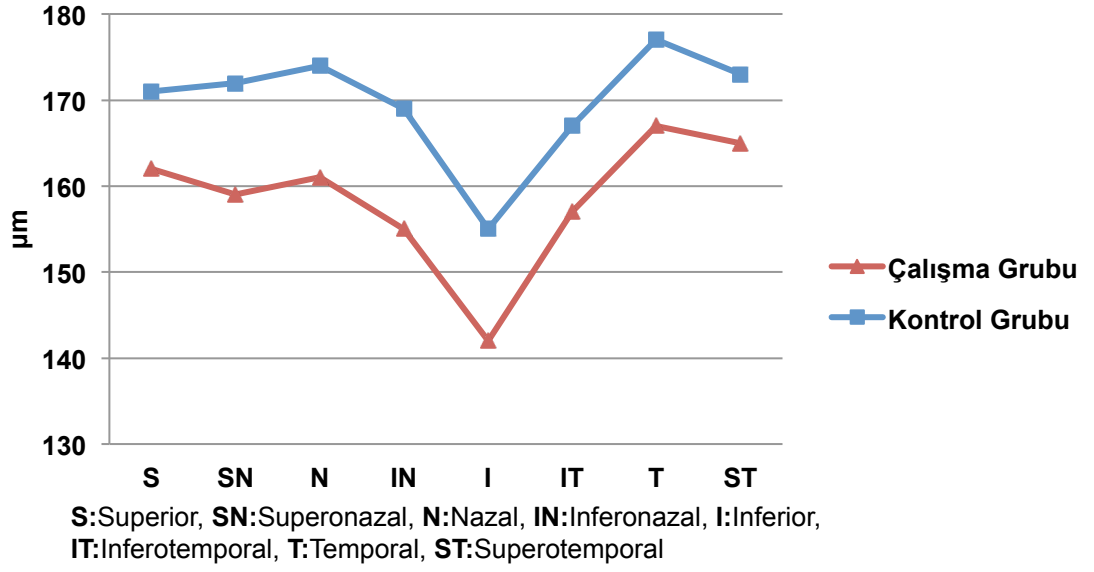


Şekil-6: Çalışma ve kontrol grubu makular koroid kalınlıkları.

Tablo-8: Çalışma ve kontrol grupları peripapiller sekiz kadran koroid kalınlık ölçümü değerleri

µm	Çalışma Grubu n=206		Kontrol Grubu n=88		P değeri
	Ort ± SS	Med (Min-Mak)	Ort ± SS	Med (Min-Mak)	
Superior	162.04 ±35.82	160 (55-263)	171.89 ±42.33	167 (93-341)	0.134
Superonazal	159.34 ±36.17	158 (59-269)	172.74 ±42.25	170 (93-305)	0.010
Nazal	161.84 ±36.13	160 (72-276)	174.64 ±40.51	175 (96-300)	0.020
İnferionazal	155.84 ±35.75	150 (53-294)	169.14 ±45.76	166.5 (90-320)	0.019
İnferior	142.70 ±32.43	139 (59-271)	155.27 ±43.37	151.5 (68-289)	0.018
İnferotemporal	157.97 ±33.18	155 (65-272)	166.51 ±41.48	163.5 (93-292)	0.182
Temporal	167.03 ±35.73	164 (65-279)	177.34 ±46.51	173 (96-308)	0.200
Superotemporal	165.16 ±34.46	163 (72-287)	173.87 ±42.89	170 (99-297)	0.236

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Mak: Maksimum



Şekil-7: Çalışma ve kontrol grubu peripapiller sekiz kadran koroid kalınlıkları.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetik retinopati patofizyolojisinde mikrovasküler bulgular ortaya çıkmadan retinal nöral dejenerasyon geliştiği fikri son yıllarda çalışmalarla desteklenmiştir (59,60). Bu nedenle; retinal sinir lifi tabakası (RSLT) ve ganglion hücre kompleksi (GHK) kalınlık değişikliklerinin prelinik DR evresinden itibaren gösterilebilmesi, diyabetik retinopati erken tanı ve tedavisinde önemli gözükmetedir. Gelişen OKT teknolojisi sayesinde; santral makular kalınlık (SMK), RSLT ile GHK kalınlığı retinopatisi olan ve olmayan diyabet hastalarında yapılan çalışmalarla incelenmiş, sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. (71,72,74,75,109-117)

Sugimoto ve arkadaşları 2005 yılında yaptığı çalışmada, diyabetik retinopatisi olmayan tip 2 DM hastaları ile sağlıklı bireylerin pRSLT kalınlıklarını karşılaştırmış; diyabetik grupta her kadranda inceme saptamışlarsa da anlamlı fark sadece superior kadranda izlenmiştir (74). Yine tip 2 diyabetli hastalarda yapılan başka bir çalışmada; retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre üst ve alt kadranda ile ortalama pRSLT kalınlıklarında inceme saptanıp anlamlı fark izlenmezken, preproliferatif diyabetik retinopatisi olan grupta kontrollere göre her kadranda anlamlı inceme saptanmıştır (71). Benzer şekilde, Van Dijk ve arkadaşları, erişkin tip 2 DM hastalarında perisantral ve periferel makula alanlarında yaptıkları ölçümlerde; RSLT ve GHK kalınlıklarında retinopatisi olmayan diyabetik bireyler ile sağlıklı grupta fark izlemezken, minimal diyabetik retinopatisi olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı inceme saptamışlardır (109). Bu bilgilerin aksine, Demir ve arkadaşları 2014 yılında tip 2 diyabetli hastalarda retinopatinin çeşitli evrelerinde GHK ve RSLT kalınlıklarında inceme saptamış ancak gruplar içinde ve sağlıklı bireylere göre anlamlı fark bulmamışlardır (75). Bu sonuçları destekleyen başka bir çalışmada; makulada yapılan GHK kalınlığında retinopatinin ilerleyen evrelerinde kontrollere göre anlamlı inceme saptanırken, RSLT kalınlıklarında gruplar arası fark izlenmemiştir (110).

Literatürde, Tip 1 DM hastalarında bu konu üzerinde yapılan farklı çalışmalar mevcuttur. Türkiyeden yapılan bir çalışmada Gönül ve arkadaşları, diyabetik retinopatisi olmayan pediyatrik ve erişkin tip 1 DM hastalarında kontrol grubuna göre her kadranda pRSLT kalınlıklarında inceleme tespit ettikleri halde anlamlı fark izlemezken, NPDR grubunda kontrollere göre temporal kadranda dışında her kadranda anlamlı inceleme saptanmışlardır (111). Erişkin tip 1 DM hastalarında yapılan önemli bir çalışmada perisantral ve periferel makula alanlarından yapılan ölçümlerde; minimal retinopati bulguları olan diyabetik bireylerde perisantral GHK ve periferel RSLT kalınlıklarında sağlıklı bireylere göre inceleme izlerken, retinopatisi olmayan diyabet hastaları ile kontrol grubu arasında fark bulmamışlardır (112). Gündoğan ve arkadaşları 2016 yılında, yine retinopatisi olmayan erişkin tip 1 DM hastalarında kontrol grubuna göre ortalama, alt ve üst kadranda pRSLT kalınlıklarında ve makular GHK kalınlığında anlamlı inceleme saptarken temporal ve nazal kadranda pRSLT kalınlıklarında fark izlememişlerdir (114).

Literatürdeki bu sonuçlar genellikle erişkin yaş grubu hastaları kapsarken pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalar sınırlıdır. 2014 yılında mikrovasküler komplikasyonları olan ve olmayan adolesan dönem (yaş ortalaması 14.3 ± 2.4 yıl) tip 1 diyabet hastaları ile sağlıklı kontrollerin üst ve alt kadranda pRSLT kalınlıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (113). 2016 yılında; retinopatisi olmayan pediatrik (yaş ortalaması 12.21 ± 3.04 yıl) tip 1 DM hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış; ortalama, alt ve üst kadranda pRSLT kalınlıklarında ve makular GHK kalınlığında anlamlı inceleme saptanmışlardır (115).

Mevcut çalışmamızda; çalışma grubunda ortalama pRSLT kalınlığı 101.29 ± 8.56 μm , kontrol grubunda ise 102.16 ± 14.32 μm bulunmuştur ($p=0.174$). Ortalama ve sekiz ayrı kadranda sinir lifi kalınlığı incelendiğinde; çalışma grubunda kalınlıklar kontrol grubuna göre daha ince saptanmakla birlikte sadece temporal kadranda pRSLT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.032$). Ganglion hücre kompleks kalınlık ölçümü, OKT cihazındaki yazılım gereği otosegmentasyona yönelim çekimler gerektirmektedir. Hastaların mevcut OKT kayıtlarında bu modda çekilmiş

yeterli sayıya ulaşamadığımız için; çalışmamızda GHK kalınlık karşılaştırmalarını inceleme fırsatı bulamadık.

Optik kohorens tomografisi teknolojisi sayesinde retinanın yüksek rezolusyonlu görüntüleri elde edilip, tabakaları ince kesitler halinde detaylı olarak incelenebilmektedir. Son yıllarda, retinanın iç tabakalarında incelenen vasküler bulgular öncesinde geliştiği gösterilmiş ve bu durum nöroretinal dejenerasyonun vasküler patolojiler öncesinde ortaya çıktığı fikrini desteklemiştir (71,109,114,115). Ancak farklı çalışmalardaki sonuçlar OKT teknolojisinin bu alandaki kullanımını halen sorgulamaktadır (75,113,116).

Lopes ve arkadaşları 2002 yılında, tarayıcı laser polarimetre ile ilk in vivo pRSLT kalınlık ölçümünün yaptıkları çalışmada retinopatisi olmayan erişkin tip 1 diyabet hastalarında; superior kadranda anlamlı incelmeye bildirilmişlerdir (73). Optik kohorens tomografisi ile yapılan farklı çalışmalarda yine buna benzer sonuçlara ulaşılmıştır (74,114,115) Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre superior, inferior, nazal, temporal kadranda pRSLT lifi kalınlığında incelmeye saptanmasına karşın; sadece temporal kadran kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Diyabetik hastalarda vasküler bulgular gelişmeden önce gelişen retinal nöral hasarda öncelikle ganglion hücre kompleksinin sonrasında retinal sinir lifi tabakasının kademeli şekilde etkilendiği düşünülmektedir (110,112). Van Dijk ve arkadaşları bu durumu şu şekilde açıklamaktadır; diyabette ilk etkilenen hücreler olan santral ganglion hücreleri aksonal kaybı, öncelikli olarak makula perisantralinde ganglion hücre kompleksi, sonrasında ise makula periferinde retinal sinir lifi incelmeye sebep olacaktır (112). Ganglion hücre aksonları; retinal sinir lifi tabakasında demetler halinde, komşu demetleri çaprazlamadan veya dağılmadan optik sinir başına doğru ilerlerler ki bu nedenle; perisantral ganglion hücre kayıplarına bağlı en önemli RSLT değişikliklerinin periferik nazal kadranda olması beklenmektedir (112). Çalışmamızda tespit ettiğimiz temporal kadran peripapiller RSLT incelmeye bu hipotezi desteklemektedir.

Bu konuda 2016 yılında pediatrik yaş grubu ile yapılan bir çalışmada; El-Fayoumi ve arkadaşları; retinopatisi olmayan tip 1 diyabet hastalarında

sağlıklı kontrollere göre ortalama, alt ve üst kadran pRSLT kalınlıklarında inceleme saptarken, nazal ve temporal kadranlarda anlamlı fark izlenmemişlerdir (115). Bu çalışmada için hastalık süresinin en az beş yıl olması şartı aranmış ve çalışmaya hastalık süresi ortalama 7.7 ± 2.61 yıl olan 46 çocuk dahil edilmiştir (115). Bizim çalışmamıza hastalık süresi en az 1 yıl olan 103 çocuk dahil edilirken, hastalık süresi ise 5.17 ± 3.07 yıl olarak saptanmıştır. Elhabashy ve arkadaşlarının, 8.7 ± 2.9 yıl hastalık süresi olan adolasan yaş grubu ile yaptıkları çalışmanın sonuçlarında retinopatisi olmayan tip 1 diyabet grubu ile sağlıklı kontroller arasında üst ve alt kadran pRSLT kalınlıkları açısından anlamlı fark bulunmamıştır, ve bu bulgular da bizim çalışmamızı desteklemektedir (113).

Mevcut çalışmamızda, santral makular kalınlık ölçümlerinde çalışma grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Bu bulgu, retinopatisi olmayan tip 1 DM hastaları ile kontrol karşılaştırmalarının bildirildiği önceki literatür bilgisi ile uyumludur (112,114,116,117,94,95,97)

Koroid; son yıllarda diyabetik retinopati patofizyolojisinde önem kazanan bir yapı haline gelmiştir. Retina dış katmanları, retina pigment epiteli ve foveal avasküler zon için en önemli oksijen ve besin kaynağı olması nedeniyle yapısındaki değişikliklerin diyabetik bireylerde görülen retinal hipoksi ve iskemide rol aldığı düşünülmektedir.

Nagaoka ve arkadaşlarının 2004 yılında, tip 2 diyabet hastaları üzerinde laser doppler flowmetre kullanarak koroid kan akımı ve foveal retina kalınlığını eş zamanlı ölçtükleri çalışmada; diyabetik retinopatisi olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre koroidal kan akımında anlamlı azalma saptanırken foveal retina kalınlığında istatistiksel fark izlenmemiştir (118). Yine başka bir çalışmada diyabetik retinopatinin erken evrelerinde posterior siliyer arter kan akımı azalması ve koroidal kan akımı değişiklikleri bildirilmiştir (119). Bu durum, koryokapillaris dolaşımındaki değişikliklerin diyabetik retinopati bulgularının klinik olarak ortaya çıkışından önce başladığını göstermiş ve daha öncesinde histopatolojik çalışmalarda gösterilen kapiller yıkım kuramını desteklemiştir (120,88). Koryokapillarisite ortaya çıkan yıkım sonucu damar direncinin arttığı ve koroidal kan akımının

azaldığı düşünölmektedir. Aynı çalışmada koroidal kan akımının, makula ödemi olan ve olmayan NPDR gruplarında da anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (118). Bu bulgular diyabetik hastalarda koroidopatinin, retinal doku hipoksisi ve VEGF artışı ile retinopatıyı tetikleyebileceğini ve artan retina hasarı sonucu makula ödemeine katkıda bulunabileceğini düşöndürtmektedir.

Bu bilgiler ışığında koroid kalınlık değışiklikleri, özellikle EDI-OCT teknolojisi gelişmesi sayesinde, yine diyabetik erişkin bireyler üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda değeriendirilmiştir (89-98). Koroid kalınlığındaki bu değışikliklerin, diyabetik retinopati ile ilişkisi henüz net olarak tanımlanamamıştır. Literatürde çalışmalarda farklılıklar izlense de, eğilim koroidal kalınlık değışikliklerinin DR gelişimi öncesi varolduğı ve ilerleyen DR ile belirginleştiğı yönündedir (5,7-11,14).

Erişkin Tip 2 DM hastalarında retinopatinin erken evrelerinde makular koroid kalınlığının değeriendirildiğı farklı çalışmalarda mevcuttur. 2012 yılında Querques ve arkadaşları, subfoveal koroid kalınlığının, DR olan ve olmayan diyabetik bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığı göstermiş; DR olan ve olmayan gruplar arasında SFKK değerieleri arasında fark saptamamışlardır (89). Esmaeelpour ve arkadaşları, koroid kalınlığını tek nokta yerine 36°x36°haritalar kullanarak ölçmüş ve DR bulunmayan grupta sağlıklı bireyle göre subfoveal ve alt kadrarlarda koroid kalınlığında incelme saptamışlardır (93). Bu bilgilerin aksine, Regatieri ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, NPDR grubu foveal koroidal kalınlık ölçümleri ile sağlıklı bireyler arasında farklılık saptamamışlardır (90). Ferreira ve arkadaşları ise; benzer şekilde DR bulunmayan diyabetik bireylerin makular koroid kalınlığı değeriendirdikleri çalışmada kontrol grubuna göre sadece 1500 µm üst kadrarda anlamlı fark gözlerken diğeri kadrarlarda fark bildirmemişlerdir (96).

Literatürde erişkin tip 1 DM hastalarında yapılan çalışmalarda yine çeşitli sonuçlar mevcuttur. Esmaeelpour ve arkadaşlarının, erişkin tip 1 DM hastalarında subfoveal koroid kalınlığını değeriendirdiğı çalışmada; DR olan veya olmayan diyabetik bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha ince olduğı gösterilmiş fakat DR olan ve olmayan gruplar arasında SFKK

değerleri arasında fark saptanmamıştır (94). Diyabetik retinopatisi olmayan erişkin tip 1 DM olgularında yapılan başka bir çalışma ise 2016 yılında Yolcu ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (95). Subfoveal, nazal ve temporal kadransların 500 µm aralıklarla 1500 µm'a kadar koroidal kalınlıkların değerlendirildiği bu çalışmada; subfoveal, tüm nazal kadranslar ve 1500 µm temporal kadranda diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı incelmeye bildirmişlerdir (95).

Türkiye'den Sayın ve arkadaşları 2014 yılında ilk defa 18 yaş altı diyabetik retinopatisi olmayan tip 1 DM hastalarında subfoveal koroidal kalınlık ölçüm sonuçlarını bildirmişlerdir. Kırkbir tip 1 DM hastası ile 42 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan bu çalışmada, kontrol grubu ile çalışma grubu arasında subfoveal koroid kalınlığı arasında fark bulunmamıştır (97).

Sayın ve arkadaşlarının çalışmasına ek olarak; bizim çalışmamızda diyabetik retinopatisi olmayan pediyatrik tip 1 DM hastaları ile sağlıklı bireyler arasında yapılan karşılaştırmada subfoveal koroidal kalınlık ölçümüne ek olarak foveanın 1500 µm temporal ve nazal noktalarından koroidal kalınlıklar ölçülmüştür. Çalışma grubunda her üç noktada ölçülen koroidal kalınlıkları kontrol grubuna göre azalmış olsa da, istatistiksel olarak fark izlenmemiştir. Çalışma grubumuz, 18 yaş altı pediyatrik hastalardan oluşması nedeniyle hastalık süresi ortalama 5.17 yıl idi. Erişkinlerle yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, biz bu sürenin koroidopati ortaya çıkması için yeterli bir süre olmayabileceği görüşündeyiz; bu yüzden uzun hastalık süresine sahip hasta grupları ile yapılacak çalışmalar koroid kalınlığının diyabetik koroidopati gelişimindeki rolünü tanımlamak açısından daha aydınlatıcı olabilecektir.

Mevcut çalışmada ek olarak; literatürde ilk kez diyabetik retinopatisi olmayan pediyatrik tip 1 DM hastalarında peripapiller koroid kalınlık ölçümlerini tanımladık. Çalışma grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm sekiz kadranda daha inceydi; superonazal, nazal, inferonazal, ve inferior kadranslarda ise istatistiksel olarak fark mevcuttu (p=0.010, p=0.020, p=0.019, p=0.018). Bu konuda Vujosevic ve

arkadaşlarının erişkin tip 2 DM hastalarında yaptıkları çalışmada; ortalama peripapiller koroid kalınlığının diyabetik retinopati ciddiyeti ile azaldığını izlemişlerdir (91). Kontrol grubu ile diyabetik retinopatisi olmayan grupta ortalama peripapiller koroid kalınlık ölçümlerinde istatistiksel olarak fark izlenmezken, NPDR ve PDR gruplarında kontrol grubuna göre, PDR grubunda ise diyabetik retinopatisi olmayan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır (91).

Çalışmamızda değerlendirilen peripapiller sekiz kadran arasında inferior kadran, hem hasta grubunda hem kontrol grubunda en ince olarak saptandı. Bu durumun, daha önce sağlıklı erişkinler (121-125), sağlıklı çocuklar (126-128) ve tip 2 DM hastası erişkin bireylerde (91) yapılan peripapiller koroid kalınlığının değerlendirildiği çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görüldü. Bunun nedeni tam olarak açıklanamasa da embriyolojik kökenli olduğu düşünülmektedir. Optik koroidal fissür; alt kadranda yer alan ve embriyolojik sırada son kapanan yapıdır. Bu gelişim düzeninin inferior kadranda incelmış bulunan koroid kalınlığını desteklediği öne sürülmüştür (129).

Daha önce vurguladığımız gibi, peripapiller koroidin optik sinir başı kanlanmasıdaki yeri tartışmalı olsa da; prelaminer ve retrolaminer bölümlerini beslediği bildirilmiştir (78). Koroid kalınlığının incilmesi; koryokapillarisite kan akımında azalmaya, koryokapillarisin beslediği optik disk prelaminer kısım dolaşım bozukluğuna, dolayısıyla hipoksi ve intraokuler basınç yüksekliklerine daha duyarlı hale gelmesine sebep olacaktır (122,128). Bu bilgiler ışığında glokom hastalarında peripapiller koroid kalınlıklarının değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. Park ve arkadaşları 2014 yılında ortalama ve superior, temporal, nazal ve inferior kadran peripapiller koroid kalınlık ölçümlerinde primer açık açılı glokom hastaları ile sağlıklı kontroller ile fark izlenmezken, normal basınçlı glokom grubunda diğer iki gruba göre anlamlı incelmeye saptamışlardır (130). Bu durumu destekleyen başka bir çalışmada; normal tansiyonlu glokom hasarı olan miyopik gözlerde miyopik kontrol grubuna göre superior ve temporal kadran peripapiller koroidal kalınlıkta anlamlı azalma saptamışlardır (131). Sklerotik

optik diski olan glokom hastalarında sağlıklı kontrollere göre peripapiller koroid kalınlığında azalma saptanırken, diğer optik disk hasarı olan grupla (fokal ve diffüz) ile kontrol grubu arasında fark izlenmemiştir (132). Hiroka ve arkadaşları, 2012 yılında normal tansiyonlu gözlerde, sağlıklı kontrollere göre peripapiller inferonazal, inferior ve inferotemporal kadran koroid kalınlıklarında anlamlı incelleme saptamışlardır (133).

Bizim çalışmamızda; retinopatisi olmayan tip 1 DM hastası çocuklarda superonazal, nazal, inferonazal, ve inferior kadran peripapiller koroid kalınlıklarında incelleme saptanmıştır. Koroid kalınlığında incelleme, koryokapillaris ve prelaminar kısım beslenmesinde bozukluklarına sebep olabilirken biz bu durumun; glokom hastalarında olduğu gibi çalışma grubumuzu oluşturan pediyatrik tip 1 DM hastalarını da intraokular basınç değişikliklerine ve hipoksiye daha duyarlı hale getirebileceğini düşünmekteyiz.

Gelişen EDI-OKT teknolojisi sayesinde koroid kalınlık değerlendirmesi mümkün hale gelmiştir. Ancak bu değerlendirmelerde bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan koroid kalınlığı ölçümü çalışmalarında koroidal kalınlığın yaş (her dekat için 15.6 µm azalma) ve aksiyel uzunluk (her mm fark için 17-58.2 µm azalma) ile değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (134). Bu çalışmada; çalışma grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve aksiyel uzunluk açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.364, p=0.081). Koroidal kalınlığın sağlıklı bireylerde gün içinde değişiklik gösterdiği, hatta diüurnal varyasyonların 67 µm'a ulaştığı gösterilmiştir (108,135,136). Bu durumun önüne geçebilmek için çalışmamıza OKT değerlendirmeleri sabah 09:00 ile öğlen 13:00 saatleri arasında yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hipertansiyonun, koroid ve kalınlığını etkileyen bir faktör olduğu bilinmektedir (137,138). Yapılan bir çalışmada, iki haftalık hastanede yatış ve sistemik kan basıncı (sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı) regülasyonu sonucu koroid değişiklikleri arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (137). Akay ve arkadaşları yüksek kan basıncı olan hastalarda koroid kalınlığında anlamlı azalma saptamışlardır (138). Bu çalışmada olguların sistemik kan basınçları ölçümler

öncesi ölçülmemiş olsa da; tüm hastalar Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından düzenli takipliydi ve hipertansiyon hastalığı tanıları bulunmamaktaydı.

Bu çalışmada; cinsiyet dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda; koroid kalınlığının çocukluk çağında cinsiyetler arası istatistiksel olarak fark göstermediği izlenmiştir (124,127).

Çalışmamızda mevcut bir kısıtlılık, takip süresidir. Diyabetik retinopati evresi arttıkça koroid kalınlıklarında incelleme literatürde gösterilmiştir (91,92). Pediyatrik diyabet hastalarında retinopati sık görülmesine de, bu hastaların uzun dönem takiplerinin tip 1 DM hastaları için koroid kalınlığı ve diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi değerlendirmede önemli olduğu görüşündeyiz.

Sonuç olarak, tip 1 DM retina ve koroidi etkileyen, kontrol edilmezse ciddi görme kayıplarına sebep olan bir sağlık sorunuken gelişen OKT teknolojisi sayesinde artık, hastaların retina ve koroidal kesitlerinin yüksek çözünürlükle in-vivo değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Dolayısıyla diyabetin retina ve koroid üzerine olan etkileri erken dönemde öğrenilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2013. Ankara, 2013. S:15.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care 2016;39 (Suppl.1):13–22.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37(Suppl. 1):81–90.
4. J.A. Bluestone, K. Herold, G. Eisenbarth. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes, Nature 464 (2010); 1293-1300.
5. J.A. Todd. Etiology of type 1 diabetes, Immunity 32 (2010); 457-67.
6. Leslie RD. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. Diabetes 2010; 59: 330–31.
7. Gale EA. Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on. Diabetologia 2005; 48: 1435–38.
8. Drash AL. Diabetes mellitus in the child. Classification, diagnosis, epidemiology and etiology. 3 th. New York, 1996; 55: 555-65.
9. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2013.
10. Pala Ö. Tip I DM Epidemiyolojisi, Patogenezi, Klinik, Komplikasyon ve Tedavisi İstanbul Turgut yayıncılık ve AŞ Kanaat basımevi 1997; 1-27.
11. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. The Lancet 373.9680 (2009); 2027-33.
12. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence–what can we learn from epidemiology? Pediatric diabetes. 2007; 8(s6):6-14.
13. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-

- dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992; 339(8798): 905-9.
14. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44(1): 3-15.
 15. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med* 2009; 26(7): 673-8.
 16. Winter WE. Diabetes autoimmunity. In: Lifshitz F (Ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 5th edition, 2007; 83-99.
 17. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes* 2009;10(12):3-12.
 18. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(8):4037-43.
 19. Anjos S, Polychronakos C. Mechanisms of genetic susceptibility to type 1 diabetes: beyond HLA. *Molecular genetics and metabolism* 2004;81(3):187-95.
 20. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:69-89.
 21. Wucherpfennig KW, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes. *Nat Immunol* 2001; 2(9):767-8.
 22. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2009; 155:173–81.
 23. Siljander HT, Simell S, Hekkala A, et al. Predictive characteristics of diabetes-associated autoantibodies among children with HLA-conferred disease susceptibility in the general population. *Diabetes* 2009;58:2835–2842.
 24. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–79.
 25. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman

- R.M, Jenson H.B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004.S:1947-72.
26. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553-78.
 27. Demir K, Büyükinan M, Dizdärer C et al. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Tanıda Diyabetik Ketoasidoz Sıklığı ve İlişkili Faktörler-Özgün Araştırma. *Güncel Pediatri* 2010; 8(2):52–55.
 28. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014;15 (Suppl. 20): 115–134.
 29. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care* 2002; 25(2):275-8.
 30. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014;15 (Suppl. 20): 102–14.
 31. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977–86.
 32. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
 33. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2014;31:126–35.
 34. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M et al. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014;15 (Suppl. 20):270–78.
 35. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF et al. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and

- microvascular complications. *Diabetes Care* 2005;28:2170–75.
36. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA et al. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014;15 (Suppl. 20): 257–69.
 37. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124
 38. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-15.
 39. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better? A long-term epidemiological perspective. *Diabetes* 2010; 59:1853-60.
 40. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2010;117:63-70.
 41. Gallego PH, Wiltshire E, Donaghue KC. Identifying children at particular risk of longterm diabetes complications. *Pediatr Diabetes* 2007;8(Suppl 6):40-8.
 42. Donaghue KC, Craig ME, Chan AK, et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005;22:711-18.
 43. Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France. *Diabetes Metab* 2007;33:284-9.
 44. Majaliwa ES, Munubhi E, Ramaiya K, et al. Survey on acute and chronic complications in children and adolescents with type 1 diabetes at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Diabetes Care* 2007;30:2187-92.
 45. Brink SJ. Complications of pediatric and adolescent type 1 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2001;1:47-55.
 46. Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, et al. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia* 2006;49:2281-90.
 47. Weinzimer SA, Doyle EA, Tamborlane WV Jr. Disease management in the

- young diabetic patient: glucose monitoring, coping skills, and treatment strategies. *Clin Pediatr* 2005;44:393-403.
48. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18:160-64.
 49. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *Bmj* 2008;337:918.
 50. Kordonouri O, Danne T, Hopfenmuller W, et al. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus? *Acta Paediatr* 1996;85:43-48.
 51. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1–32.
 52. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540-53.
 53. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol* 2008; 30:65–84.
 54. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003;198:483-9.
 55. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol* 2008;30:65-84.
 56. Wirostko B, Wong TY, Simó R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:608-21.
 57. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs- an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):786-806.
 58. Bowling B. Kanski's clinical ophthalmology: A systematic approach. 8th edition. Elsevier Health Sciences; 2015.
 59. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease

- of the eye. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2003;27:283–90.
60. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy *N Engl J Med* 2012;366:1227–39.
61. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1156–63.
62. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *The Journal of physiology* 2008;586(18):4401-8.
63. Van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50(7):3404-9.
64. Han Y, Adams AJ, Bearse MA Jr, et al. Multifocal electroretinogram and short-wavelength automated perimetry measures in diabetic eyes with little or no retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1809-15.
65. Hardy KJ, Lipton J, Scase MO, et al. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *Br J Ophthalmol* 1992;76:461–64.
66. Di Leo MA, Caputo S, Falsini B, et al. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care* 1992;15(5):620-5.
67. Bearse MA Jr, Han Y, Schneck ME, et al. Local multifocal oscillatory potential abnormalities in diabetes and early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3259–65.
68. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3330-36.
69. Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, et al. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *J Biol Chem* 2001;276:32814–21.
70. King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:255-70.

71. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)*. 2009; 23:884–89.
72. Park H, Kim I, Park C. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1223-28.
73. Lopes de Faria J, Russ H, Costa V. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 725-28.
74. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, et al. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005;219: 379-85.
75. Demir M, Oba E, Sensoz H, Ozdal E. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:719-20.
76. Hayreh SS. The ophthalmic artery: III. Branches. *Br J Ophthalmol* 1962; 46:212-47.
77. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the Human Eye*. Saunders Company, Philadelphia; 1971.
78. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it-myth and reality. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:563-93.
79. Parver L. Temperature modulating action of choroidal blood flow. *Eye* 1991;5:181–85.
80. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision research* 1995;35(1):37-50.
81. Alm A, Nilsson F. Uveoscleral outflow—a review. *Experimental eye research* 2009;88(4):760-68.
82. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *American journal of ophthalmology* 2009;147(5):811-15.
83. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy: light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology* 1985;92:512-22.

84. Weinberger D, Kramer M, Priel E, et al. Indocyanine green angiographic findings in non proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1998;126:238–47.
85. Shiragami C, Shiraga F, Matsuo T, et al. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240:436–42.
86. Cao J, McLeod S, Merges CA, Luty GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol* 1998;116:589–97.
87. Fukushima I, McLeod DS, Luty GA. Intrachoroidal microvascular abnormality: a previously unrecognized form of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1997;124:473–87.
88. Luty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol* 1997;151:707–14.
89. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(10):6017–24.
90. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012; 32(3):563–68.
91. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, Pilotto E, Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina* 2012;32(9):1781-90.
92. Ünsal E, Eltutar K, Zirtiloğlu S, et al. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014;8:637–42.
93. Esmaelpour M, Považay B, Hermann B, et al. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5311-16.
94. Esmaelpour M, Brunner S, 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(11):6803-09.
95. Yolcu U, Çağıltay E, Toyran S, et al. Choroidal and macular thickness changes in type 1 diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy. *Postgraduate Medicine* 2016;128(8):755-60.
96. Ferreira J, Vicente A, Proença R, et al. Choroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2015;93(S225).
97. Sayin N, Kara N, Pirhan D, et al. Evaluation of subfoveal choroidal thickness in children with type 1 diabetes mellitus: an EDI-OCT study. In *Seminars in ophthalmology* 2014 Jan 1 (Vol. 29, No. 1, pp. 27-31). Taylor & Francis.
98. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in Choroidal Thickness in Relation to the Severity of Retinopathy and Macular Edema in Type 2 Diabetic Patients. *Choroidal Thickness in Diabetic Retinopathy. Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54(5):3378-84.
99. Rayess N, Rahimy E, Ying G-S, et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2015;159(1):85–91.
100. Özçetin H, Baykara M (eds). *Göz hastalıklarında görüntüleme*. 1. baskı. Bursa, 2013.
101. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:325-32.
102. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1425-28.
103. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-81.
104. Batioğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology Special Topics*. 2010;3(1):1-11.
105. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:89–95.
106. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. *Turk J Ophthalmol*. 2008;38:168-75.
107. Spaide R, Koizumi H, Pozzoni M. Enhanced depth imaging spectral-

- domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496–500.
108. Mrejen S, Spaide R. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013;58(5):387–429.
109. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Early Neurodegeneration in the Retina of Type 2 Diabetic Patients Retinal Neurodegeneration in Type 2 Diabetes. *Investigative ophthalmology & visual scienc.* 2012; 53(6):2715-19.
110. Chhablani J, Sharma A, Goud A, et al. Neurodegeneration in type 2 diabetes: evidence from spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:6333-38.
111. Gonul S, Ozkagnici A, Ozturk B, Kerimoglu H, Sahin A. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness with optical coherence tomography in type 1 diabetes mellitus patients. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2011; 31:1100–05.
112. Van Dijk HW, Verbraak FD, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3660-5.
113. Elhabashy SA, Elbarbary NS, Nageb KM, Mohammed MM. Can optical coherence tomography predict early retinal microvascular pathology in type 1 diabetic adolescents without minimal diabetic retinopathy? A single-centre study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2015 Jan 1;28(1-2):139-46.
114. Gundogan FC, Akay F, Uzun S, et al. Early Neurodegeneration of the Inner Retinal Layers in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ophthalmologica* 2015;235(3):125-32.
115. El-Fayoumi D, Badr Eldine NM, Esmael AF, Ghalwash D, Soliman HM. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thicknesses are reduced in children with type 1 diabetes with no evidence of vascular retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:5355-60.
116. Alessandro C, Marco C, Daniele M, Raffaella M, et al. OCT is not useful for detection of minimal diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:259–63.
117. Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, et al. Retinal tissue thickness in

- type 1 and type 2 diabetes. *Clinical and Experimental Optometry* 2016;99(1):78-83.
118. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):1060–63.
119. Dimitrova G, Kato S, Tamaki Y, et al. Choroidal circulation in diabetic patients. *Eye* 2001;15(5):602-07.
120. McLeod DS, Luttj GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3799–811.
121. Ho J, Branchini L, Regatieri C, et al. Analysis of normal peripapillary choroidal thickness via spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011;118:2001-07.
122. Tanabe H, Ito Y, Terasaki H. Choroid is thinner in inferior region of optic disks of normal eyes. *Retina* 2012;32(1):134–39.
123. Oh J, Yoo C, Yun CM, et al. Simplified method to measure the peripapillary choroidal thickness using three-dimensional optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 2013;27:172–77.
124. Huang W, Wang W, Zhou M, et al. Peripapillary choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *BMC Ophthalmol.* 2013;13:23.
125. Erbagci H, Oren B, Okumus S, et al. Peripapillary choroidal thickness in healthy Turkish subjects. *Clinical ophthalmology* 2015;9:1393.
126. Wu XS, Shen LJ, Chen RR, Lyu Z. Peripapillary choroidal thickness in Chinese children using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *International Journal of Ophthalmology.* 2016;9(10):1451.
127. Read SA, Alonso-Caneiro D, Vincent SJ, Collins MJ. Peripapillary choroidal thickness in childhood. *Experimental eye research.* 2015;135:164-73.
128. Gupta P, Cheung CY, Saw S- M, et al. Peripapillary choroidal thickness in young Asians with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1475-81.
129. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010; 51(4):2173-6.
130. Park HY, Lee NY, Shin HY, Park CK. Analysis of macular and peripapillary

- choroidal thickness in glaucoma patients by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Journal of glaucoma* 2014;23(4):225-31.
131. Usui S, Ikuno Y, Miki A, et al. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153:10–16.
132. Roberts KF, Artes PH, O’Leary N, et al. Peripapillary choroidal thickness in healthy controls and patients with focal, diffuse, and sclerotic glaucomatous optic disc damage. *Arch Ophthalmol* 2012;130:980–86.
133. Hirooka K, Tenkumo K, Fujiwara A, et al. Evaluation of peripapillary choroidal thickness in patients with normal-tension glaucoma. *BMC ophthalmology* 2012;12(1):29.
134. Tan CS, Cheong KX. Macular choroidal thicknesses in healthy adults—relationship with ocular and demographic factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6452–58.
135. Han YS, Lim HB, Lee SH, Kim JY. Diurnal variation in choroidal and retinal thickness of the early treatment of diabetic retinopathy study macular subfields determined using swept-source optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2015;233(3-4):192-97.
136. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52: 5121–29.
137. Bourke K, Patel MR, Prisant LM, Marcus DM (2004) Hypertensive choroidopathy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 6(8):471–472.
138. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *European journal of ophthalmology* 2016;26(2):152-7.

KISALTMALAR

- AGE: İleri Glikolizasyon Ürünleri
APG: Açlık Plazma Glukozu
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
DM: Diyabetes Mellitus
DKA: Diyabetik Ketoasidoz
DR: Diyabetik Retinopati
EDI: Enhanced Depth Imaging'
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FFA: Fundus Floresein Anjiografisi
GHK: Ganglion Hücre Kompleksi
HbA1c: Hemoglobin A1c
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
ICG: İndosiyanın Yeşili Anjiografisi
ISPAD: Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Birliği
NKK: Nazal Koroid Kalınlığı
NO: Nitrik Oksit
NPDR: Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati
OKT: Optik Kohorens Tomografisi
PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati
pRSLT: Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası
RPE: Retina Pigment Epiteli
RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası
SD-OCT: Spektral bağımlı OCT (Spectral Domain-OCT)
SFKK: Subfoveal koroid kalınlığı
SMK: Santral Makular Kalınlık
TD-OCT: Zamana bağımlı OCT (Time Domain-OCT)
TKK: Temporal Koroid Kalınlığı
OGTT: Oral Glukoz tolerans testi
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, ihtiyaç duyduğum anlarda yol gösteren Tez Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Âli Yücel'e; bu çalışmanın sürdürülmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Özgür Yalçınbayır ve Doç. Dr. Erdal Eren'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince; değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Tuncer Özmen, Prof. Dr. Bülent Yazıcı, Prof. Dr. Mehmet Baykara, Doç. Dr. Meral Yıldız, Doç. Dr. Berna Akova Budak ve Uzm. Dr. Sertaç Argun Kıvanç' a şükran ve minnetlerimi sunarım.

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve çok değer verdiğim asistan arkadaşlarıma; servis, poliklinik ve ameliyathanede beraber çalıştığımız hemşire, teknisyen, sekreter, personel; tüm Uludağ Göz Ailesi'ne çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana karşı gösterdikleri koşulsuz sevgi ve sonsuz fedakarlıklar yanında hekimlik hayatımın en önemli örnekleri oldukları için Can'ım annem ve babama; her an yanımda hissettiğim kardeşim Ege'ye; iyi ki benimle olan, en büyük destekçim eşim Onur'a; sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Başak Can Ermerak

Bursa, 2017

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında İzmir’de doğdum. İlkokulu Metin Aşıkoğlu İlköğretim Okulu’nda, ortaokul ve liseyi İzmir Bornova Anadolu Lisesi’nde okudum. 2003 yılında AFS aracılığı ile Amerika Birleşik Devletleri, Kaliforniya Eyaleti’nde lise 4. sınıfa giderek buradan diploma alma hakkı kazandım. 2004 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi’nde lisans eğitimime başladım ve 2010 yılında mezun oldum. 2011 yılının Mart ayında Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak işe başladım. Buradaki görevimden ayrıldıktan sonra 2012 yılının Ağustos ayında Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak işe başladım.