

# Tip 2 Diabetes Mellitusun İç Retinal Tabakalar ve Koroidal Kalınlık Üzerindeki Etkilerinin Spektral Domain Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi

## Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Inner Retinal Layers and Choroidal Thickness Analyzed by Spectral Domain Optical Coherence Tomography

Sercan Koray SAĞDIÇ<sup>1</sup>, Taner KAR<sup>2</sup>, Akın ÇAKIR<sup>3</sup>, Melih Hamdi ÜNAL<sup>4</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tanılı hastalarda iç retinal tabakalarda ve koroidal kalınlıkta meydana gelen değişikliklerin Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) tetkiki ile değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Tip 2 DM tanılı ve nonproliferatif diyabetik retinopati izlenen 43 hastanın 60 gözü (Grup 1), diyabetik retinopati izlenmeyen 47 hastanın 89 gözü (Grup 2), yaş ve cinsiyet uyumlu seçilen, tip 2 DM tanısı olmayan 46 bireyin 88 gözü (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların retina sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıkları ve koroid kalınlığı SD-OKT ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Grup 1’de santral foveal RSLT kalınlığının diğer iki gruba göre anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiş olup ( $p=0.009$ ,  $p=0.012$ ), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Grup 1’de GHT kalınlığının tüm iç kadranlarda Grup 2’ye göre anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiştir ( $p=0.005$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.015$ ). Grup 1’de santral fovea, iç nazal, iç temporal, ve iç üst kadranlardaki GHT kalınlığının kontrol grubuna göre belirgin derece azalmış olduğu gösterilmiştir ( $p=0.015$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.010$ ,  $p=0.010$ ). İPT kalınlığının Grup 1’in iç nazal, iç temporal ve iç üst kadranlarında diğer iki gruba göre anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiştir ( $p=0.006$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$  ve  $p=0.009$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.003$ ). Gruplar arasında koroid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Diyabetik hastalarda, mikrovasküler ve nörodejeneratif değişikliklere bağlı olarak ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka kalınlıklarında belirgin incelleme olduğu izlenmiştir. Koroid kalınlığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte, diyabetik hastalarda koroid kalınlığının artma eğiliminde olduğu izlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes mellitus, optik koherens tomografi, retina kalınlığı, koroid kalınlığı.

### ABSTRACT

**Purpose:** To assess the changes in inner retinal layers and choroidal thickness in diabetic patients using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

**Materials and Methods:** We examined 60 eyes of 43 diabetic patients with diabetic retinopathy (as Group 1), 89 eyes of 47 diabetic patients without diabetic retinopathy (as Group 2) and 88 eyes of 46 age and sex matched individuals without diabetes (as control group). The thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL) and choroid measured by SD-OCT.

**Results:** In Group 1 patients, thickness of RNFL were found to be significantly thinner than other groups in central subfield ( $p=0.009$ ,  $p=0.012$ ). In Group 1, thickness of GCL were found to be significantly thinner than Group 2 in all inner fields ( $p=0.005$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.015$ ). In Group 1, thickness of GCL were found to be significantly thinner than control group in central subfield, inner nasal, temporal and superior fields ( $p=0.015$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.010$ ,  $p=0.010$ ). In Group 1, thickness of IPL were found to be significantly thinner than other groups in inner

1- Uz. Dr., Kilis Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Kilis, Türkiye

2- Uz. Dr., Serbest Hekim, Göz Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

3- Uz. Dr., Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

4- Prof. Dr., Serbest Hekim, Göz Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 06.06.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 06.06.2018

Ret-Vit 2019; 28: 122-130

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sercan Koray SAĞDIÇ  
Kilis Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Kilis, Türkiye

Phone: +90 544 267 6778

E-mail: s.koray.sagdic@gmail.com



nasal, temporal and superior fields ( $p=0.006$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$  and  $p=0.009$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.003$ ). No significant difference was found between groups in terms of choroidal thickness ( $p>0.05$ ).

**Conclusions:** In diabetic patients, it was observed that the thickness of the ganglion cell and internal plexiform layer decreased as a result of microvascular and neurodegenerative changes. Although there were no statistically significant differences between the groups, the choroidal thickness tend to be thicker in diabetic patients.

**Keywords:** Diabetes mellitus, optical coherence tomography, retinal thickness, choroidal thickness.

## GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR) her ne kadar tedavi edilebilir bir komplikasyon olarak karşımıza çıksa da, günümüzde gelişen teknolojik imkanların yardımıyla erken tanı, uygun takip ve yönetim önem taşımaktadır. Diyabetin yol açtığı retinal mikrovasküler değişimler tipik olarak hastalığın başlangıcından yıllar sonra oftalmoskopi ile tespit edilebilir hale gelirler.<sup>1</sup> Geçmişte diyabetin göz üzerindeki erken bulgularına yönelik yapılan çalışmalarda, köpekler ve ratlardaki deneysel diyabet modellerinde ve insan otopsi çalışmalarında kapiller perisitlerin kaybı ve kapiller bazal membranın kalınlaşması ile karakterize erken dönem retinal vasküler değişiklikler izlenmiştir.<sup>2-8</sup> Ayrıca hastalığın erken döneminde, glial hücre reaktivitesi, glutamat metabolizması değişimleri, nöron hücre ölümü dahil retinal parankimal hücrelerdeki değişikliklere dair bazı ön kanıtlar bildirilmiştir.<sup>9-15</sup>

Optik koherens tomografi (OKT) son yıllarda hızla gelişme gösteren invaziv olmayan bir tetkiktir ve kullanım alanları giderek genişlemektedir. OKT görüntüleme, retina özelliklerini ve patolojilerini kalitatif olarak değerlendirebildiği gibi DR'nin erken evrelerinde henüz biyomikroskopik veya anjiyografik olarak tespit edilemeyen retinal yapısal değişiklikleri kantitatif ölçümlerle objektif olarak ortaya koyabilmektedir.<sup>16-18</sup> Spektral domain OKT (SD-OKT) nin geliştirilmesi ile birlikte konvansiyonel OKT cihazlarına göre daha yüksek çözünürlüklü ve daha hızlı tarama özellikli görüntüler elde edilebilmiş ve bu gelişme retinanın tüm katmanlarının ayrı ayrı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.<sup>19</sup> SD-OKT teknolojisindeki bir diğer yenilik de retinanın altında kalan derin dokuları görüntüleme imkanı sağlayan ve koroidin tam kat görüntülenmesini mümkün kılan artırılmış derinlikli görüntüleme (Enhanced Depth Imaging) özellikli OKT (EDI-OKT) dir.<sup>20</sup> Erken dönem DR olgularında, doppler ultrasonografi ile koroidal kan akımının foveal bölgede azalmış olduğu gösterilmiştir.<sup>21</sup> Koroide yönelik yapılan histopatolojik çalışmalarda ise diyabetik retinopatinin, koroidal arteriol ve kapiller duvarlarında periyodik asit Schiff pozitif materyal birikimi ve kalınlaşma yaptığı, arterioskleroz insidansını arttırdığı,<sup>22</sup> koryokapiller endotelyumunda atrofiye, koryokapillariste oklüzyona, koroidal mikroanevrizma ve neovaskülarizasyon gelişimine yol açtığı bildirilmiştir.<sup>23-25</sup> EDI-OKT görüntülemenin kullanıma girmesiyle beraber retina tabakalarının ayrıntılı incelenmesine ek olarak diyabetin koroid üzerindeki etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmaların sayısı da artmıştır.

Bu çalışma kapsamında, tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tanılı hastalarda retinanın iç nöral katmanlarında ve koroidal kalınlıklarında meydana gelen değişikliklerin Spektral Domain Optik Koherens Tomografi tetkiki ile in vivo olarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, kontrollü, kesitsel çalışma kapsamında, polikliniğimize müracaat etmiş olan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmamız için Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onayı alınmıştır. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, DM süresi, göz hastalıkları öyküsü, göz içi cerrahi öyküsü, sistemik hastalık öyküsü, biyomikroskopik muayene bulguları, oftalmoskopik muayene bulguları, DR evreleri, aksiyel uzunluk ölçümleri, göz içi basıncı ölçümleri kayıt altına alınmıştır. Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm hastalara SD-OKT tetkikleri uygulanmıştır.

### Çalışma Grupları

Aşağıda ayrıntılı olarak belirtilecek olan çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı tutulma kriterlerine uyan hastalardan; Tip 2 DM tanılı ve hafif-orta nonproliferatif DR (NPDR) mevcut olanlar Grup 1 olarak belirlenmiştir. Tip 2 DM tanısı olup DR izlenmeyen hastalar Grup 2 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu olarak, tip 2 DM tanısı olmayan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

### Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

#### Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Tip 2 DM tanısı olan hastalar
- Retinal ve/veya koroidal patolojiye yol açmış herhangi bir oküler veya sistemik hastalık tanısı olmayan bireyler (Kontrol grubu için)

#### Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

- Geçirilmiş göz içi cerrahisi öyküsü (son 6 aydan önce geçirilmiş katarakt cerrahisi hariç),
- Delici yada ciddi künt oküler travma öyküsü,
- Geçirilmiş veya aktif oküler enflamatuvar hastalık (üveit vb.) öyküsü,
- Glokom tanısı veya glokom şüphesi,

- e. Ambliyopi varlığı,
- f. Diyabetik retinopati dışında koroidal ve/veya retinal patoloji tespit edilmesi,
- g. Herhangi bir nedenle retinal lazer fotokoagülasyon veya intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulama öyküsü,
- h. Ciddi NPDR veya daha ileri seviye DR tespit edilmesi,
- i. Klinik olarak anlamlı maküla ödemi veya SD-OKT ile diyabetik maküla ödemi tespit edilmesi,
- j. Kontrolsüz sistemik hipertansiyon hastaları
- k. Fundus görüntülemesini etkileyecek seviyedeki medya opasitesileri (kornea opasiteleri, yoğun katarakt, asteroid hyaloidozis, vitreus opasiteleri vb.),
- l. Refraksiyon kusurunun +6 ve -6 diyoptri (D) değerlerinin dışında olması,
- m. Alzheimer Hastalığı, Parkinson Sendromu, Multipl Skleroz vb. nörodejeneratif hastalık tanısı olanlar.

### Genel Oftalmolojik Muayene

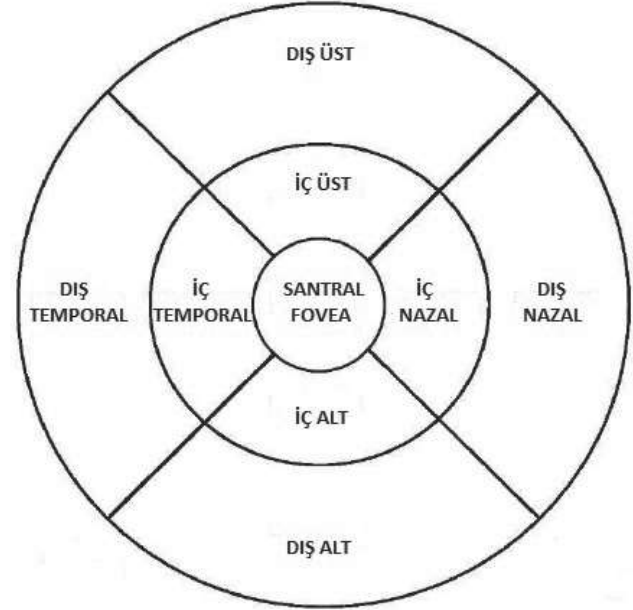
Göz içi basınçları (GİB) non-kontakt tonometri (CT-80A; Topcon, Tokyo, Japonya) cihazı ile ölçüldü. Aksiyel uzunluk ölçümleri optik biyometri (IOLMaster; Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya) cihazı ile yapıldı. Tüm hastalara tropikamid %0.5 damla ile pupil dilatasyonu uygulanmasının ardından, ayrıntılı biyomikroskopik ön segment muayenesi ve +90 D non-kontakt lens ile fundus muayenesi yapıldı. DR evrelendirmesi ETDRS kriterleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

### Retina Tabakalarının SD-OKT ile Analizi

Tüm OKT görüntüleri tek bir tecrübeli operatör tarafından tropikamid %0.5 damla ile pupil dilatasyonunun ardından SD-OKT (Spectralis; Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) cihazı ile alınmıştır. SD-OKT tetkiki ölçüm parametreleri; fovea merkezli horizontal tarama modunda, 30°x25°'lik alanı kapsayan (yaklaşık 9x7.5 mm), her biri 245 µm aralıklarla 31 adet B-scan kesitli (her bir kesitte otomatik gerçek zamanlı 20 görüntünün ortalamasının alındığı) ve yüksek hızlı (512 A-scan/B-scan) tarama yapacak şekilde ayarlanmıştır. Çekim kalitesi 20 dB'in üzerinde olan OKT kesitleri değerlendirmeye alınmıştır.

Belirlediğimiz OKT ölçüm parametrelerine göre alınmış olan SD-OKT kesitlerine cihazın kendi yazılımının sahip olduğu otomatik segmentasyon özelliği uygulanarak retina sinir lifi tabakası, gangliyon hücre tabakası ve iç pleksiform tabakanın kalınlık haritası elde edilmiştir. Bu tabakaların her biri için, merkezi fovea olacak şekilde konumlanmış ETDRS gridinin foveayı temsil eden santral 1 mm çaplı alanında, onun dışındaki 3 mm çaplı dairenin ve en dışta kalan 6

mm çaplı dairenin nazal, temporal, üst ve alt kadrantlarında olmak üzere toplam 9 bölgede cihaz tarafından verilen kalınlık ölçümleri kaydedilmiştir. (Resim 1)



**Resim 1.** ETDRS gridine göre belirlenmiş 9 ayrı retinal bölgenin sağ göz için şematize edilmiş görünümü.

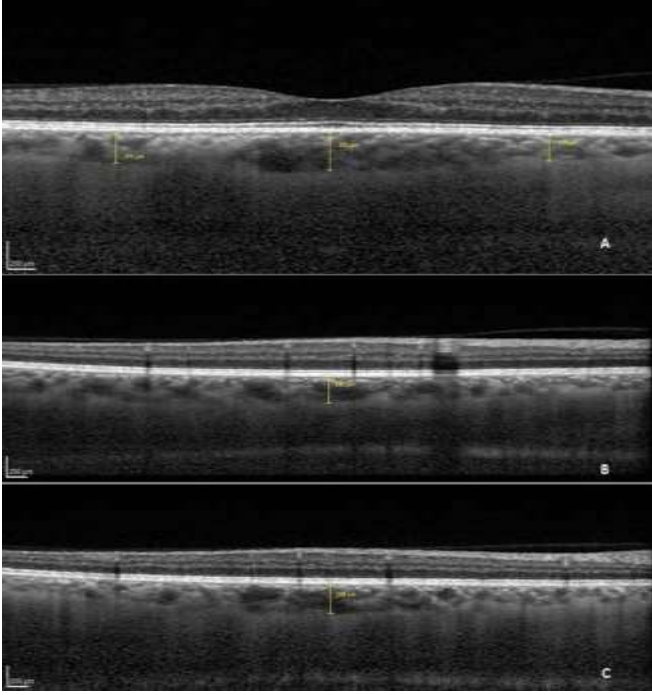
### Koroid Kalınlığının EDI-OKT ile Analizi

Koroid kalınlığı ölçümü için görüntüler, aynı seansta SD-OKT cihazının (Spectralis; Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) EDI-OKT modu kullanılarak aynı operatör tarafından alınmıştır. EDI-OKT ölçüm parametreleri; fovea merkezli horizontal tarama modunda, 20°x15°'lik alanı kapsayan (yaklaşık 6x4.5 mm), her biri 124 µm aralıklarla 37 adet B-scan kesitli (her bir kesitte otomatik gerçek zamanlı 30 görüntünün ortalamasının alındığı) ve yüksek hızlı (512 A-scan/B-scan) tarama yapacak şekilde ayarlanmıştır. Çekim kalitesi 20 dB'in üzerinde olan OKT kesitleri değerlendirmeye alınmıştır. Diurnal koroidal kalınlık değişimlerinin ve sistemik arteriyel kan basıncının olası etkilerinin önüne geçebilmek için EDI-OKT tetkiklerinin tamamı saat 10 ile saat 12 arasında yapılmış olup, tetkik öncesinde hastaların en az 15 dakika süre ile oturtularak dinlendirilmiş olması sağlanmıştır.

Belirlenen kriterlere göre alınan EDI-OKT görüntülerinin tamamı, aynı tecrübeli klinisyen tarafından ve hasta bilgileri maskelenmek suretiyle analiz edilmiştir. Koroidal kalınlık ölçümünde hiperreflektan Retina pigment epiteli-Bruch membran kompleksinin dış kenarı ile hiperreflektan koryoskleral birleşme çizgisinin iç kenarı arasında kalan vertikal mesafe değerlendirilmiştir.

Koryoskleral birleşme çizgisinin seçilemediği olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır. Koroidal kalınlık ölçümü; her bir gözde subfoveal alandan ve parafoveal alanları

temsil edecek şekilde foveanın 1500 µm nazali, 1500 µm temporalı, 1500 µm üstü ve 1500 µm altı olmak üzere toplam 5 ayrı noktadan, cihazın yazılımına ait (Heidelberg Eye Explorer) kaliper kullanılarak manuel olarak yapılmıştır (Resim 2).



**Resim 2.** A. Foveadan geçen horizontal kesitte subfoveal, foveaya 1500 µm nazal ve 1500 µm temporal uzaklıktan yapılan koroid kalınlığı ölçümü B. Foveanın 1500 µm üst kadransından yapılan koroid kalınlığı ölçümü C. Foveanın 1500 µm alt kadransından yapılan koroid kalınlığı ölçümü.

### İstatiksel Analiz

Tüm istatiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 17.0.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapılmıştır. Verilerin normaliteleri Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak doğrulanmıştır ( $p > 0.05$ ).

Normal dağılım gösteren veriler tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA), normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırması için Kruskal Wallis testi kullanılarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi halinde bu farklılığın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını göstermek için çoklu karşılaştırma testleri (post-hoc analiz) uygulanmış ve Bonferroni düzeltmesi ile  $p < 0.017$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Demografik ve sistemik faktörlerin retinal tabakalar ve koroidal kalınlık üzerindeki etkilerini araştırmak için çoklu lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Koroidal ve retinal katmanlar arasındaki ilişkiyi göstermek için normal dağılıma uyan veriler arasında Pearson korelasyon analizi,

normal dağılıma uymayan veriler arasında Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma kapsamında tip 2 DM tanılı 90 hastanın 149 gözü değerlendirmeye alınmıştır. Tip 2 DM tanısı olan 43 hastanın 60 gözünde NPDR (hafif-orta evre) mevcut olup bu gözler Grup 1 olarak belirlenmiştir. Tip 2 DM tanısı olup DR izlenmeyen 47 hastanın 89 gözü Grup 2 olarak belirlenmiştir. Yaş ve cinsiyet uyumlu seçilen, tip 2 DM tanısı olmayan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 46 hastanın 88 gözü kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk ve GİB değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p = 0.109$ ,  $p = 0.727$ ,  $p = 0.576$ ,  $p = 0.206$ ). Grupların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

### Retina Tabakalarının Kalınlık Analizi

#### Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) Kalınlığı Analizi

RSLT kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında RSLT kalınlığı açısından santral fovea ve dış temporal kadranda anlamlı farklılık olduğu ( $p < 0.05$ ), bu verilerin post-hoc analizinde Grup 1’de santral foveal RSLT kalınlığının diğer iki gruba göre anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiştir ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.012$ ). Diğer kadranslarda, Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Tüm gruplarda kadranslara göre kalınlık sıralaması düşükten yükseğe doğru santral fovea < iç temporal < iç nazal < iç üst < iç alt < dış temporal < dış üst < dış alt < dış nazal şeklindedir. Tüm gruplarda sinir lifi tabakası perifoveal alanda (dış kadranslarda) daha kalındır.

#### Ganglion Hücre Tabakası (GHT) Kalınlığı Analizi

GHT kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında GHT kalınlığı açısından dış temporal ve dış alt kadrans haricindeki diğer tüm kadranslarda anlamlı farklılık bulunduğu izlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Yapılan post-hoc analizde Grup 1’de GHT kalınlığının iç nazal, iç temporal, iç üst ve iç alt olmak üzere tüm iç kadranslarda Grup 2’ye göre istatiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu izlenmiştir ( $p = 0.005$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.015$ ). Ayrıca yine Grup 1’de santral fovea, iç nazal, iç temporal, ve iç



<b>Tablo 1. Gruplara göre demografik ve klinik özellikler</b>					
		Grup 1	Grup 2	Kontrol	p
Hasta Sayısı (n)		43	47	46	
Göz sayısı (n)		60	89	88	
Cinsiyet n (%)	Kadın	27 (45)	41 (46.0)	41 (46.5)	0.727*
	Erkek	33 (55)	48 (53.9)	47 (53.4)	
Ort.±SD (min-maks)	Yaş (yıl)	67.1±8.1 (49-80)	65.9±6.9 (52-82)	67.8±6.1 (58-82)	0.109*
	Aksiyel Uzunluk (mm)	23.1±0.4 (21.5-24.0)	23.1±0.6 (21.1-24.4)	23.2±0.5 (22.1-24.5)	0.576*
	GİB (mmhg)	16.0±1.4 (13-19)	16.2±1.9 (11-20)	15.7±1.62 (12-20)	0.206*
	DM Süresi (yıl)	18.5±7.59 (2-35)	12.3±8.3 (1-40)	-	<0.001†

\* Kruskal Wallis † Mann Whitney U

<b>Tablo 2. Gruplara göre retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçüm değerleri</b>				
ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	11.3±2.7 **	12.3±2.3	12.3±2.2	0.015
İç Nazal	20.5±3.6	20.5±2.5	20.8±2.4	0.460
İç Temporal	18.3±1.8	17.7±1.7	17.8±1.7	0.064
İç Üst	23.6±4.2	23.5±2.7	24.3±3.1	0.363
İç Alt	26.6±4.3	25.1±3.1	25.4±3.1	0.106
Dış Nazal	46.6±8.7	47.7±6.9	48.1±8.3	0.794
Dış Temporal	21.1±3.5	19.6±1.8	19.4±1.5	0.002
Dış Üst	37.7±6.8	37.8±5.2	37.8±6.2	0.927
Dış Alt	38.3±8.4	39.9±6.9	39.4±6.6	0.330

\* Kruskal Wallis; \*\* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, p<0.05; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, p<0.017)

<b>Tablo 3. Gruplara göre ganglion hücre tabakası kalınlığı ölçüm değerleri</b>				
ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort.±SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	12.4±3.6**	12.7±2.9	13.8±3.2	0.022
İç Nazal	44.4±10.2**	48.8±5.3	49.7±5.4	0.001
İç Temporal	42.7±7.9**	45.7±5.7	46.3±5.3	0.016
İç Üst	47.3±8.7**	51.2±4.5	51.0±5.0	0.005
İç Alt	47.5±9.6**	50.8±5.0	50.8±5.3	0.043
Dış Nazal	36.4±5.3	38.2±3.7**	36.7±4.0	0.021
Dış Temporal	33.5±6.3	35.3±4.1	35.3±4.3	0.201
Dış Üst	33.0±4.9	34.8±3.7**	33.6±3.6	0.016
Dış Alt	30.7±5.3	32.5±3.4	32.1±3.8	0.076

\* Kruskal Wallis; \*\* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis, p<0.05; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte, p<0.017)

üst kadranlardaki GHT kalınlığının kontrol grubuna göre belirgin derece azalmış olduğu gösterilmiştir ( $p=0.015$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.010$ ,  $p=0.010$ ). Grup 2 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında GHT kalınlığının dış nazal ve dış üst kadranda Grup 2 lehine artmış olduğu izlenmektedir ( $p=0.008$ ,  $p=0.007$ ), diğer kadrarlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Tüm gruplarda ganglion hücre tabakası parafoveal alanda (iç kadrarlarda) daha kalındır.

### İç Pleksiform Tabaka (İPT) Kalınlığı Analizi

İPT kalınlığının ETDRS gridine göre 9 ayrı bölge için elde edilmiş ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında İPT kalınlığı açısından iç nazal, iç temporal, iç üst, iç alt ve dış üst kadrarlarda belirgin farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Yapılan post-hoc analizde İPT kalınlığının Grup 1'in iç nazal, iç temporal ve iç üst kadrarlarda diğer iki gruba göre anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir ( $p=0.006$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$  ve  $p=0.009$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.003$ ). Grup 2 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında İPT kalınlığının sadece dış üst kadranda Grup 2 lehine anlamlı şekilde artmış olduğu görülmüştür

( $p=0.012$ ). Diğer kadrarlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Tüm gruplarda iç pleksiform tabaka parafoveal alanda daha kalındır.

### Koroidal Kalınlık Analizi

Koroid kalınlığının subfoveal, foveanın 1500  $\mu\text{m}$  nazal (N1500), 1500  $\mu\text{m}$  temporal (T1500), 1500  $\mu\text{m}$  üst (Ü1500) ve 1500  $\mu\text{m}$  alt (A1500) noktasından elde edilen ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında koroid kalınlığı açısından sadece N1500 noktasında belirgin farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Yapılan post-hoc analizde (Tukey HSD) bu farklılığın Grup 1 ile kontrol grubu arasında olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p=0.058$ ). Tüm gruplarda koroidin en kalın olduğu bölge subfoveal alan iken, en düşük ölçümler N1500 noktasından alınmıştır

### Demografik ve Sistemik Faktörlerin Etkisinin Analizi

Yapılan retinal ve koroidal kalınlık ölçüm analizleri sonucunda gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak en belirgin olduğu kadrardaki kalınlık verileri baz alınarak, demografik ve sistemik faktörlerin bu kalınlık değerleri

**Tablo 4.** Gruplara göre iç pleksiform tabaka kalınlığı ölçüm değerleri

ETDRS Gridi Ölçüm Alanı	Ort. $\pm$ SD			p*
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Santral Fovea	19.0 $\pm$ 3.0	19.6 $\pm$ 2.5	19.6 $\pm$ 2.5	0.272
İç Nazal	38.0 $\pm$ 6.5**	40.9 $\pm$ 3.3	41.1 $\pm$ 3.5	0.010
İç Temporal	37.6 $\pm$ 6.0**	40.4 $\pm$ 3.3	40.9 $\pm$ 3.8	0.001
İç Üst	37.1 $\pm$ 6.3**	40.4 $\pm$ 3.2	40.4 $\pm$ 3.6	0.002
İç Alt	37.8 $\pm$ 6.0	39.9 $\pm$ 3.9	40.2 $\pm$ 3.4	0.038
Dış Nazal	27.9 $\pm$ 5.0	29.1 $\pm$ 2.8	28.3 $\pm$ 3.0	0.089
Dış Temporal	31.0 $\pm$ 4.0	32.0 $\pm$ 2.8	31.6 $\pm$ 2.6	0.221
Dış Üst	27.2 $\pm$ 3.4	28.2 $\pm$ 2.9**	27.3 $\pm$ 2.7	0.036
Dış Alt	25.8 $\pm$ 3.0	26.4 $\pm$ 2.8	26.0 $\pm$ 2.4	0.368

\* Kruskal Wallis; \*\* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan veriler (Kruskal Wallis,  $p<0.05$ ; post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmesi ile birlikte,  $p<0.017$ )

**Tablo 5.** Gruplara göre koroid kalınlığı ölçüm değerleri

Ölçüm Noktası	Ort. $\pm$ SD			p
	Grup 1	Grup 2	Kontrol	
Subfoveal	246.1 $\pm$ 49.0	241.2 $\pm$ 54.9	232.5 $\pm$ 53.1	0.282*
N1500	202.1 $\pm$ 54.7	198.3 $\pm$ 56.0	181.0 $\pm$ 50.5	0.032*
T1500	214.8 $\pm$ 45.3	210.1 $\pm$ 53.7	207.7 $\pm$ 49.3	0.603**
Ü1500	231.0 $\pm$ 46.2	226.1 $\pm$ 49.9	217.0 $\pm$ 48.9	0.200*
A1500	209.9 $\pm$ 53.0	215.0 $\pm$ 56.3	197.8 $\pm$ 50.6	0.096*

\* Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA); \*\* Kruskal Wallis

ile ilişkisinin tespiti için çoklu lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Bu kapsamda yaş, cinsiyet, aksiyel uzunluk, GİB, DM süresi, DR varlığı ve sistemik HT varlığının retinal ve koroidal kalınlık üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Buna göre;

- RSLT kalınlığı ile demografik ve sistemik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).
- GHT kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen tek faktör DR varlığıdır ( $B= -0.228$ ,  $p=0.013$ ).
- İPT kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen tek faktör DR varlığıdır ( $B= -0.219$ ,  $p=0.016$ ).
  - Koroid kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilen tek faktör yaştır ( $B= -0.236$ ,  $p=0.020$ ).

DR'li hastalarda subfoveal koroid kalınlığı ile ölçümü yapılan retina tabakaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır ( $p>0.05$ ). DR'si olmayan DM hastalarında (Grup 2); RSLT kalınlığı ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r= -0.217$ ,  $p= 0.041$ ). Grup 2 hastalarda diğer retina tabakaları ile subfoveal koroid kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, DR'nin her bir retina tabakası üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi, klinik bulgular ortaya çıkmadan önce retinal ve koroidal değişikliklerin tespiti, diyabetik retinopatinin nörodejeneratif komponentinin ortaya konulması, diyabete bağlı koroidopatinin değerlendirilmesi gibi konulara odaklanmıştır.<sup>16,26-29</sup>

Diyabetin retina üzerindeki erken dönem nörodejeneratif etkileri ilk olarak Wolter tarafından tanımlanmış, diyabetin ganglion hücre atrofisi ve iç nükleer tabaka dejenerasyonu ile seyrettiği ve bu sürecin vasküler değişimlerin ortaya çıkmasına yol açan primer patoloji olabileceği öne sürülmüştür.<sup>30</sup> Blood-worth tarafından postmortem insan gözleri ile yapılan histopatolojik inceleme sonucunda ise iç pleksiform tabaka ve ganglion hücre tabakasındaki dejenerasyon gösterilmiştir.<sup>31</sup> Deneysel diyabetik hayvan modeli ve postmortem insan gözlerinin birlikte incelendiği bir diğer çalışmada streptozosin ile diyabetik hale getirilen ratların retinalarında vasküler yapılardan bağımsız olarak nöronal hücre apoptozisi meydana geldiği gösterilmiştir. Diyabetik rat gözleri sağlıklı ratlar ile karşılaştırıldığında belirgin ganglion hücre kaybı, iç pleksiform tabakada ve iç nükleer tabakada inceltme izlenmiştir. Aynı çalışma kapsamında postmortem diyabetik ve diyabetik olmayan insan gözleri incelenmiştir. Apoptozisli hücre görülme oranı en yüksek DR'li insan gözünde, daha sonra DR'siz diyabetli

insan gözünde, en az miktarda ise diyabetik olmayan insan gözlerinde tespit edilmiştir. Böylece nörodejeneratif değişikliklerin sadece ratlarda değil insanlarda da meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca herhangi bir vasküler patoloji izlenmeyen diyabetli insan gözünde de apoptozisin artmış olması, nörodejenerasyonun vasküler patolojilerden bağımsız meydana geldiğini işaret etmektedir.<sup>13</sup>

Çalışmamız kapsamında yapılan retinal tabakaların kalınlık analizlerine baktığımız zaman; RSLT kalınlığı sadece santral foveal alanda gruplar arasında farklılık göstermektedir. DR'li hastalarda (Grup 1) santral foveal RSLT kalınlığının diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha ince olduğu izlenmektedir. Diğer kadranlarda Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında RSLT açısından parafoveal ve perifoveal alanlarda kalınlık farkı saptanamamıştır. Yapılan çalışmalara bakıldığında, bazı çalışmalarda diyabetik hastalar ile kontrol grupları arasında RSLT kalınlığı açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir.<sup>32-34</sup> Buna karşın RSLT kalınlığının DR'li hastalarda, DR'si olmayan diyabetli hastalara veya sağlıklı bireylere göre düşük olarak bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. RSLT kalınlığındaki bu düşüş diyabetin erken nörodejeneratif bulgularından biri olarak değerlendirilmiştir.<sup>16,35,36</sup> Bizim çalışmamız neticesinde elde ettiğimiz verilere göre, RSLT kalınlığının DR'li hastalarda santral foveal alanda belirgin olarak düşük olarak izlenmesi DR'nin nörodejeneratif etkisine işaret edebileceği gibi, gruplar arasında diğer kadranlarda belirgin farklılık tespit edilmemesi nedeniyle diyabetik hastalarda tek başına değerlendirilmesinin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakalar diyabetin özellikle nörodejeneratif etkilerinin gösterilmesi için yoğun ilgi gören retina katmanlarıdır ve yapılan çalışmaların önemli bir kısmında DR'li hastalarda GHT ve İPT kalınlığının sağlıklı bireylere göre düşük olarak tespit edildiği bildirilmiştir.<sup>16,33,35,37,38</sup> Bu çalışmaların çoğunda kullanılan OKT özellikleri nedeniyle GHT ve İPT tabakalarının ayrımı tam olarak yapılamadığı için bu tabakalar birlikte değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda kullandığımız Spectralis OKT'nin sağladığı yüksek çözünürlük ve otomatik segmentasyon özelliği sayesinde GHT ve İPT tabakalarının kalınlık ölçümleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Literatür bilgisi ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da DR'li hastalarda GHT ve İPT kalınlığının Grup 2 ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olduğu izlenmektedir. GHT ve İPT tabakalarındaki bu inceltmenin özellikle parafoveal alanda belirgin olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda DR'si olmayan diyabet hastalarımızda ise kontrol grubuna göre belirgin bir inceltme izlenmez iken, bazı çalışmalarda DR'li ve DR'siz diyabetik hasta gruplarının hepsinde GHT ve İPT kalınlığında azalma tespit edilmiş ve bu durum diyabetin vasküler değişikliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkan erken nöronal hasar olarak tanımlanmıştır.<sup>33</sup> GHT ve İPT tabakalarında görülen



incelme, diyabetin yarattığı stres ile birlikte artmış metabolik ihtiyaca karşı iç retinal katmanların daha korumasız hale gelmesi,<sup>39</sup> retinal nöronlar için koruyucu etki gösteren insülin düzeyinin azalmış olması,<sup>40</sup> hiperglisemi ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin tetiklediği nöronal apoptozis<sup>14</sup> ile açıklanabilir. Bizim olgularımızda DR grubunda (Grup 1) GHT ve İPT kalınlığının azalmış olması diyabete bağlı mikrovasküler değişikliklerin sonucunda meydana gelen nörodejenerasyon olarak değerlendirilmiştir. Sadece DM grubunda (Grup 2) kontrol grubuna göre belirgin bir incelme izlenmemiş olması, bu tabakalardaki nörodejeneratif değişikliklerin vasküler değişikliklerden bağımsız olmadığını düşündürmektedir. Literatürde, öncelikle etkilenen elemanların ganglion hücrelerinin nükleusları ve dendritleri olduğu, bu nedenle öncelikle GHT ve İPT tabakalarında incelme meydana geldiği, daha sonra ganglion hücrelerinin aksonlarının etkilendiği ve RSLT kalınlığının azaldığı ifade edilmektedir.<sup>33,41,42</sup> Bizim çalışmamızda da GHT ve İPT kalınlığındaki düşüşün daha belirgin olduğu ve RSLT kalınlığının anlamlı şekilde etkilenmemiş olduğunun gösterilmesi bu literatür bilgisi ile uyusmaktadır.

Diyabetik hastalarda koroid kalınlığının OKT ile analizine yönelik yapılan çalışmalara bakıldığında, yapılan çalışmaların büyük bir bölümünde, DR'si olmayan diyabetik hastalarla sağlıklı bireyler arasında koroid kalınlığı açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>43-47</sup>

Xu ve ark. tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, yaş ve aksiyel uzunluklar açısından eşleştirilmiş, diyabetik ve diyabetik olmayan grupların koroid kalınlığı karşılaştırıldığında, diyabetik grubun koroid kalınlığının diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu (sırasıyla 266±108 µm ve 250±103 µm) ve diyabetin artmış koroid kalınlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>44</sup> Bu çalışma ile benzer olarak, bizim çalışmamızda da gruplar arasında yaş ve aksiyel uzunluk ölçümleri açısından istatistiksel olarak fark olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, diyabetik grubun ortalama subfoveal koroid kalınlığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla 243.1±52.5 µm ve 232.5±53.1 µm) fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Mann-Whitney U testi, p=0.109). Buradan yola çıkarak diyabetik hastalarda koroidin kalınlaşma eğiliminde olduğu değerlendirilmektedir. Bu kalınlaşma diyabetik koroidopatide izlenen; koroidal vasküler tortuosite ve dilatasyon artışı, hipersellülerite, vasküler lup ve mikroanevrizma oluşumunda artış, koroidal lobullerin arasında gelişen sinüs benzeri boşluklar, koroidal arteriol ve kapiller duvarlarında periyodik asit Schiff pozitif materyal birikimi sonucu meydana gelen kalınlaşma gibi bilinen histopatolojik değişikliklere bağlanabilir.<sup>22,23,48</sup> Fakat gruplar arasında koroid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaması nedeniyle, diyabetik hastalarda izlenen koroidal kalınlaşma eğiliminin klinik açıdan ne derecede önemli olabileceği konusu çalışmamız kapsamında aydınlatılamamıştır.

Koroid, sistemik ve lokal bir çok faktörden çabuk etkilenen, dinamik vasküler bir yapıya sahiptir. OKT cihazı ile iki boyutlu düzlemde alınmış kesitler üzerinde yapılan tek seferlik kalınlık analizi sonuçlarının, bu derece dinamik olan bir yapı hakkında yeterli bilgi sağlamadığı değerlendirilmektedir. Daha efektif bir değerlendirme için otomatizasyon yazılımları geliştirilen OKT cihazları ile subfoveal veya submaküler alandan yapılacak olan koroidal hacim ölçümlerinin daha doğru sonuçlar vereceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda kullanılan metod ile yapılacak olan koroid kalınlığı analizlerinin ise, aynı noktadan geçen kesitlerin tekrarlayan vizitlerde değerlendirilmesi suretiyle prospektif dizaynli çalışmalarda faydalı bilgiler sağlayabilmesi mümkün görülmektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre maküla ödemi olmayan NPDR'li hastalarda dahi, nöronal tabakalarda önemli patolojik değişikliklerin başlamış olduğu SD-OKT ile gösterilmiştir. Diyabetik maküla ödemi tedavisi uygulanan hastaların bazılarında daha az görsel iyileşme sağlanıyor olması, erken dönemde başlayan nöronal patolojik değişikliklerle ilişkilendirilebilir. Bu patolojik değişikliklerin fonksiyonel sonuçlarına yönelik olarak yapılacak prospektif çalışmalarda DR'nin görsel prognozu ile ilgili daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilir. Maküla ödemi olmayan DR'li hastalarda tespit edilen mikrovasküler ve nörodejeneratif değişikliklere yönelik geliştirilecek olan potansiyel medikal tedaviler, DR'ye histolojik seviyede müdahale edilebilmesini ve görme kayıplarının azaltılmasını sağlayabilir.

## KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Wiley HE, Ferris FL. Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. In: Ryan SJ, editor. Retina. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013;940-68.
2. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1961;66:366-78.
3. Toussaint D, Dustin P. Electron microscopy of normal and diabetic retinal capillaries. Arch Ophthalmol. 1963;70:96-108.
4. Speiser P, Gittelsohn AM, Patz A. Studies on diabetic retinopathy. 3. Influence of diabetes on intramural pericytes. Arch Ophthalmol. 1968;80:332-7.
5. Sima AA, Garcia-Salinas R, Basu PK. The BB Wistar rat: an experimental model for the study of diabetic retinopathy. Metabolism. 1983;32:136-40.
6. Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. Arch Ophthalmol. 1990;108:1301-9.
7. Kador PF, Takahashi Y, Akagi Y, et al. Age-dependent retinal capillary pericyte degeneration in galactose-fed dogs. J Ocul Pharmacol Ther. 2007;23:63-9.
8. Roy S, Ha J, Trudeau K, et al. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. Curr Eye Res. 2010;35:1045-56.
9. Whitmore W, Al-Gayyar MM, Abdelsaid M, et al. Alteration of growth factors and neuronal death in diabetic retinopathy: what we have learned so far. Mol Vis. 2011;17:300-8.

10. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3330-6.
11. Lieth E, Barber AJ, Xu B, et al. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. Penn State Retina Research Group. *Diabetes.* 1998;47:815-20.
12. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Muller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1998;47:445-9.
13. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998;102:783-91.
14. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27:283-90.
15. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, et al. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2000;28:3-8.
16. Cabrera DeBuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography. *Med Sci Monit.* 2010;16:15-21.
17. Cabrera Fernandez D, Salinas HM, Puliafito CA. Automated detection of retinal layer structures on optical coherence tomography images. *Opt Express.* 2005;13:10200-16.
18. Özdek SC, Erdiñç MA, Güelik G, et al. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica.* 2005;219:86-92.
19. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27:45-88.
20. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:496-500.
21. 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;88:1060-3.
22. Yanoff M. Ocular pathology of diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol.* 1969;67:21-38.
23. Fryczkowski AW, Sato SE, Hodes BL. Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings. *Ann Ophthalmol.* 1988;20:299-305.
24. McLeod DS, Lutty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:3799-811.
25. Cao J, McLeod S, Merges CA, et al. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:589-97.
26. Somfai GM, Tatrai E, Laurik L, et al. Automated classifiers for early detection and diagnosis of retinopathy in diabetic eyes. *BMC Bioinformatics.* 2014;15:106.
27. Hua R, Liu L, Wang X, et al. Imaging evidence of diabetic choroidopathy in vivo: angiographic pathoanatomy and choroidal-enhanced depth imaging. *PLoS One.* 2013;8(12):e83494.
28. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, et al. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1267-74.
29. Esmaelpour M, Povazay 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;52:5311-6.
30. Wolter JR. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1961;51:1123-41.
31. Bloodworth JM, Jr. Diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1962;11:1-22.
32. Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, et al. Retinal thickness profile of individuals with diabetes. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016;36:158-66.
33. 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;56:6333-8.
34. Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, et al. Retinal tissue thickness in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Exp Optom.* 2016;99:78-83.
35. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:2715-9.
36. Vujosevic S, Midená E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Muller cells alterations. *J Diabetes Res.* 2013;2013:905058.
37. Gundogan FC, Akay F, Uzun S, et al. Early Neurodegeneration of the Inner Retinal Layers in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ophthalmologica.* 2016;235:125-32.
38. Gao W, Tátrai E, Ölvédy V, et al. Investigation of changes in thickness and reflectivity from layered retinal structures of healthy and diabetic eyes with optical coherence tomography. *Journal of Biomedical Science and Engineering.* 2011;4:657-65.
39. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006;55:2401-11.
40. Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, et al. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem.* 2001;276:43748-55.
41. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3404-9.
42. Leung CK, Weinreb RN, Li ZW, et al. Long-term in vivo imaging and measurement of dendritic shrinkage of retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1539-47.
43. Lee HK, Lim JW, Shin MC. Comparison of choroidal thickness in patients with diabetes by spectral-domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 2013;27:433-9.
44. Xu J, Xu L, Du KF, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2013;120:2023-8.
45. Sayin N, Kara N, Pirhan D, et al. Evaluation of subfoveal choroidal thickness in children with type 1 diabetes mellitus: an EDI-OCT study. *Semin Ophthalmol.* 2014;29:27-31.
46. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, et al. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina.* 2012;32:1781-90.
47. Unsal E, Eltutar K, Zirtiloglu S, et al. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:637-42.
48. Yanoff M, Sassani JW. *Diabetes Mellitus. Ocular Pathology.* 7th ed. Philadelphia: Joseph W. Sassani; 2015;527-53.