

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PROLİFERATİF OLMAYAN DİABETİK RETİNOPATİDE
RENK ALGISI, KARANLIK ADAPTASYONU VE
FLAŞ ELEKTRORETİNOGRAFI BULGULARI**

DR. HÜSEYİN BUĞRA TÜRK

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PROLİFERATİF OLMAYAN DİABETİK RETİNOPATİDE
RENK ALGISI, KARANLIK ADAPTASYONU VE
FLAŞ ELEKTRORETİNOGRAFI BULGULARI**

DR. HÜSEYİN BUĞRA TÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. MEHMET KEMAL GÜNDÜZ, PhD, FEBO

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösterip mesleğimi sevdiren, mesleğimin inceliklerini aktaran, destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof.Dr. Mehmet Kemal Gündüz'e, anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Ahmet Özkağnıcı'ya ve değerli hocalarım Prof.Dr. Nazmi Zengin, Prof.Dr. Mehmet Okka, Prof.Dr. Hürkan Kerimoğlu, Doç.Dr. Günhal Şatırtav, Doç.Dr. Refik Oltulu, Doç.Dr. Gülfidan Bitirgen ve Dr.Öğr.Üyesi Selman Belviranlı'ya,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını ve güleryüzlerini esirgemeyen hemşirelerimize, teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Sevgisi, anlayışı ve desteği ile daima yanımda olan sevgili eşim Nazlı Türk'e, fedakarlıkların en büyüğünü gösteren canım oğlum Emin Mete Türk'e,

Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük emek ve özveriyi gösteren biricik aileme,

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

PROLİFERATİF OLMAYAN DİABETİK RETİNOPATİDE RENK ALGISI, KARANLIK ADAPTASYONU VE FLAŞ ELEKTRORETİNOGRAFI BULGULARI

Dr. Hüseyin Buğra Türk, Uzmanlık Tezi

KONYA, 2020

Amaç: Proliferatif olmayan diabetik retinopati (DR) olgularda renk algısı, karanlık adaptasyonu (KA) ve flaş elektoretinografi (fERG) parametrelerinin değerlendirilmesi.

Yöntem: DR'li 31 hastanın 31 gözü ve 21 sağlıklı bireyin 21 gözü çalışmaya dahil edildi. Objektif refraksiyon, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümleri ve biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenesi, spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile maküla analizi yapıldıktan sonra ChromaTest ile renk kontrast eşiği (RKE), Ganzfeld küresi (Metrovision, Perenchies, Fransa) ile KA ve fERG ölçümleri yapıldı. Elde edilen veriler arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: DR grubunun yaş ortalaması $55,45 \pm 9,01$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $54,86 \pm 5,61$ yıldır. Erkeklerin yaş ortalaması $38,46 \pm 17,10$, kadınların yaş ortalaması $34,72 \pm 13,59$ yıldır. DR'li olguların 17'si (%54,8) erkek, 14'ü (%45,2) kadındır. Kontrol grubunun ise 12'si (%57,1) erkek, 9'u (%42,9) kadındır. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). DR ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, tritan ve protan RKE değeri DR grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). KA maksimum duyarlılık değeri DR grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). fERG ölçümünde istatistiksel olarak DR grubunda rod cevabı b dalgası latansı anlamlı olarak yüksek, maksimal cevap b dalgası latansı anlamlı olarak düşük, maksimal cevap a dalgası amplitüdü ise anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Diğer fERG parametrelerinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). DR grubunda cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada RKE ve KA maksimum duyarlılık değerlerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). fERG ölçümünde rod cevabı b dalgası amplitüdü kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Diğer fERG parametrelerinde DR grubunda cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı

($p>0,05$). Kontrol grubu cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada, protan RKE erkeklerde istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Tritan RKE’de ise cinsiyetler arası anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Maksimal cevap a dalgası amplitüdü kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ($p<0,05$), KA maksimum duyarlılık değeri ve fERG parametrelerinde cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). DR ve kontrol grupları cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında, hem erkek hem de kadın hastalar arasında RKE diabet grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Diabetli kadınlarda, kontrol grubundaki kadınlara göre rod cevabı b dalga latansı istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). KA maksimum duyarlılık değeri ve diğer fERG parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Diabetli erkeklerde kontrol grubundaki erkeklere göre, istatistiksel olarak rod cevabı b dalgası amplitüdü anlamlı düşük ($p<0,05$), maksimal cevap a dalgası amplitüdü anlamlı yüksek ($p<0,001$) ve maksimal cevap b dalgası latansı anlamlı düşük ($p<0,001$) bulundu. Diabetli olguların hastalık süresi ile parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Diabet hastalarının yaşı ile maksimal cevap a dalgası latansı, maksimal cevap b dalgası latansı, kon cevabı b dalgası latansı değerleri arasında anlamlı derecede pozitif ilişki olduğu bulundu. Ek olarak diabet hastalarının yaşı ile maksimal cevap a dalgası amplitüdü, maksimal cevap b dalgası amplitüdü, kon cevabı b dalgası amplitüdü, fotopik negatif cevap (FNC) amplitüdü değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki olduğu bulundu ($p<0,05$). Diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: DR’nin proliferatif olmayan evresinde fonksiyonel değişikliklerin saptanması, RKE, KA ve fERG ölçümleri ile mümkün olabilmektedir. RKE’de bozulmanın, fERG parametrelerindeki bozulmaya göre daha kuvvetli olması, proliferatif olmayan DR’de gelişen renk algı bozukluğunun, elektroretinografik değişimler başlamadan ortaya çıktığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: ChromaTest, Karanlık adaptasyonu, Flaş elektroretinografi, Retina, Diabet.

ABSTRACT

COLOR PERCEPTION, DARK ADAPTATION, AND FLASH ELECTRORETINOGRAPHY FINDINGS IN NON-PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Dr. Hüseyin Buğra Türk

KONYA, 2020

Objective: This study aims to evaluate color perception, dark adaptation (DA), and flash electroretinography (fERG) findings in non-proliferative diabetic retinopathy (DR).

Material and Methods: A total of 31 eyes of 31 DR patients and 21 eyes of 21 healthy individuals were included in the study. Objective refraction, best corrected visual acuity measurements and biomicroscopic anterior segment and fundus examination findings, macula analysis with spectral-domain optic coherence tomography (OCT) (Hedielberg Engineering, Heidelberg, Germany) followed by color contrast threshold (CCT) with ChromaTest, DA with Ganzfeld effect (Metrovision, Perenchies, FR), and fERG measurements were evaluated. The obtained data were statistically analyzed. P value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: Mean age of the DR group was 55.45 ± 9.01 years, while mean age of the control group was 54.86 ± 5.61 years. The mean age of males was 38.46 ± 17.10 , and the mean age of females was 34.72 ± 13.59 years. The DR group consisted of 17 (54.8%) males and 14 (45.2%) females. The control group consisted of 12 (57.1%) males and 9 (42.9%) females. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender ($p > 0.05$). Tritan and protan CCT measurements were significantly higher in the DR group ($p < 0.001$). Maximum sensitivity value of DA was significantly lower in the DR group ($p < 0.05$). In fERG measurements, the DR group had significantly higher rod response b-wave latency, significantly lower maximal response b-wave latency, and significantly higher maximal response a-wave amplitude ($p < 0.05$). There was no significant difference in other fERG parameters between the two groups. ($p > 0.05$). In the comparison of genders in the DR group, there was no significant difference between males and females according to CCT and DA maximum sensitivity values ($p > 0.05$). Female patients had significantly higher rod response b-wave amplitude in fERG ($p < 0.05$). There was no

significant difference in the other fERG parameters between the genders of the DR group ($p>0.05$). In the control group, males had significantly higher protan CCT compared to females ($p<0.05$), while there was no significant difference between the genders according to tritan CCT ($p>0.05$). Females had significantly higher maximal response a-wave amplitude ($p<0.05$) than males, while there was no difference in DA maximum sensitivity values and fERG parameters ($p>0.05$). When the DR and control groups were compared according to genders, CCT was significantly higher in the DR group in both males and females ($p<0.001$). Females with diabetes had significantly higher rod response b-wave latency compared to females in the control group ($p<0.05$), however, there was no significant difference in DA maximum sensitivity value and other fERG parameters ($p>0.05$). Males with diabetes had significantly lower rod response b-wave amplitude compared to those in the control group ($p<0.05$), significantly higher maximal response a-wave amplitude ($p<0.001$), and significantly lower maximal response b-wave latency ($p<0.001$). There was no statistically significant correlation between disease duration and parameters of patients with diabetes ($p>0.05$). A significant positive correlation was found between age of diabetic patients and maximal response a-wave latency, maximal response b-wave latency, and cone response b-wave latency. In addition, a statistically significant negative correlation was found between the age of diabetic patients and the values of maximal response a-wave amplitude, maximal response b-wave amplitude, cone response b-wave amplitude, photopic negative response amplitude values ($p<0.05$). There was no statistically significant correlation between other parameters ($p>0.05$).

Conclusion: The detection of functional changes is possible with CCT, DA and fERG measurements in the non-proliferative phase of DR. The finding that impairment in CCT is stronger than the impairment in the fERG parameters is indicative that color perception disorder that develops in the non-proliferative DR occurs before the start of electroretinographic changes.

Keywords: ChromaTest, Dark adaptation, Flash electroretinography, Retina, Diabetes.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Diabetik Retinopati.....	2
2.1.1 Diabetik Retinopati Patofizyolojisi.....	2
2.1.1.1 Vasküler değişiklikler.....	2
2.1.1.2 Biyokimyasal Mekanizmalar.....	3
2.1.1.2.1 İleri Glikolizasyon Son Ürünleri.....	3
2.1.1.2.2 Polyol Yolu Aktivasyonu.....	3
2.1.1.2.3 Protein Kinaz C.....	4
2.1.1.2.4 Oksidatif Hasar.....	4
2.1.1.3 İnflamasyon.....	4
2.1.1.3.1 Lökostaz.....	5
2.1.1.3.2 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.....	5
2.1.1.3.3 Kan Retina Bariyeri.....	6
2.1.2 Diabetik Retinopati Sınıflandırması.....	6
2.1.2.1 Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati.....	7
2.1.2.1.1 Hafif Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati.....	7
2.1.2.1.2 Orta Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati.....	7
2.1.2.1.3 Ağır Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati.....	7

2.1.2.2 Proliferatif Diabetik Retinopati	8
2.1.2.2.1 Erken Proliferatif Diabetik Retinopati.....	8
2.1.2.2.2 Yüksek Riskli Proliferatif Diabetik Retinopati.....	8
2.2 Diabetik Makülopati.....	8
2.3 Retina Fotoreseptör Hücreleri	9
2.4 Renkli Görme.....	10
2.4.1 Renkli Görme Kusurları	12
2.4.2 ChromaTest.....	13
2.5 Karanlık Adaptasyonu ve Klinik Değerlendirmesi.....	14
2.6 Elektoretinografi.....	15
2.6.1 Flaş Elektoretinografi	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1 Testler İçin Kayıt Özellikleri.....	19
3.1.1 Renk Kontrast Eşiği Ölçümü.....	19
3.1.2 Karanlık adaptasyonu Maksimum Duyarlılık Ölçümü	20
3.1.3 Flaş Elektoretinografi Ölçümü	20
3.2 İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	30
5.1 Renk Kontrast Eşiği	30
5.2 Karanlık Adaptasyonu	32
5.3 Flaş Elektoretinografi.....	33
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKÇA	37

TABLolar

	Sayfa
Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması	22
Tablo 4.2: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması	22
Tablo 4.3: Diabet ve kontrol grubu arasında protan ve tritan RKE ve SS değerlerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4.4: Diabet ve kontrol grubu arasında KA ve fERG parametrelerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4.5: Diabet grubu arasında cinsiyete göre protan ve tritan RKE ve SS değerlerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4.6: Diabet grubu arasında cinsiyete göre fERG ve KA parametrelerinin karşılaştırılması	25
Tablo 4.7: Kontrol grubu arasında cinsiyete göre protan ve tritan RKE ve SS değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 4.8: Kontrol grubu arasında cinsiyete göre KA ve fERG parametrelerinin karşılaştırılması	26
Tablo 4.9: Diabet ve kontrol grubu arasında cinsiyete göre protan ve tritan RKE ve SS değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4.10: Diabet ve kontrol grubu arasında cinsiyete göre KA ve f ERG parametrelerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4.11: Diabet grubunda yaş ve hastalık süresinin RKE, KA ve fERG parametreleri ile ilişkisi	29

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1: Elektromanyetik dalga spektrumu ve görülebilir ışık	11
Şekil 2.2: Tepe noktalarına göre sırasıyla: Mavi kon, rod, yeşil kon ve kırmızı kon duyarlılık eğrileri (Simunovic 2016).....	12
Şekil 2.3: Normal ve patolojik durumda karanlık adaptasyon eğrisi.....	15
Şekil 2.4: Uluslararası oküler klinik elektrofizyoloji topluluğu (ISCEV) standartlarına göre ERG yanıtları.....	17

SİMGELER VE KISALTMALAR

μm: Mikron

μV: Mikrovolt

Cd: Kandela

Dk: Dakika

DMÖ: Diabetik Maküler Ödem

DR: Diabetik Retinopati

ERG: Elektoretinografi

fERG: Flaş Elektoretinografi

FFA: Fundus Flöresein Anjiografi

FNC: Fotopik Negatif Cevap

İRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anomali

KA: Karanlık Adaptasyonu

m²: Metrekare

MA: Mikroanevrizma

ms: Milisaniye

nm: Nanometre

NPDR: Nonproliferatif Diabetik Retinopati

NV: Neovaskülarizasyon

OD: Optik Disk

PDR: Proliferatif Diabetik Retinopati

PKC: Protein Kinaz C

RKE: Renk Kontrast Eşığı

RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası

RPE: Retina Pigment Epiteli

sn: Saniye

SS: Standart Sapma

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



1. GİRİŞ VE AMAÇ

DR, çalışma çağındaki popülasyonda körlüğün önde gelen nedenidir ve diabetli kişilerin % 4.4'ü görmeyi tehdit eden retinopatiye sahiptir (Zhang ve ark 2010). DR'nin sadece vasküler değişikliklere bağlı değil, aynı zamanda nörolojik etyolojiye de bağlı olduğu düşünülmektedir. Düzenleyici faktör sinyallerinin azalması, değişen glutamat eksitasyonu, oksidatif stres ve nöroinflamasyon hem vasküler hem de nöral hücre ölümünün olası nedenleridir (Barber ve ark 2011, Antonetti ve ark 2012, Zhang ve ark 2013). Retinada meydana gelen nöral değişiklikler, klinik olarak görülür vasküler değişikliklerden daha önce başlar ve bunlar hassas yapısal ve fonksiyonel testlerle tespit edilebilirler. Diabetik hastalarda DR başlangıcından önce, kornea sinir liflerindeki değişiklikler tarif edilmiştir (Pritchard ve ark 2011, Ziegler ve ark 2014).

Son yıllarda, psikofiziksel ve elektrofonksiyonel tanı ve muayene yöntemleri, prelinik fazda hastalık belirtilerini tanımlamadaki duyarlılıkları ile daha fazla uygulanır hale gelmişlerdir. Karanlık adaptasyonu ve renk kontrast duyarlılığı, görme fonksiyonun bir parçasıdır ve nörodejeneratif bir hastalık olan DR'de etkilendiğini gösterir çalışmalar mevcuttur (Wong ve ark 2008, Bavinger ve ark 2016). ERG, etkilenen gözde retinal fonksiyon kaybının objektif ölçümünü sağlayan, invaziv olmayan bir tekniktir. Diabetli hastalarda fERG ile, retinopatinin şiddeti arasında çok çeşitli değişiklikler gösterilmiştir (Tzekov ve Arden 1999).

Bu çalışmada, NPDR'li diabetik hastalarda RKE, KA ve fERG bulgularının değerlendirilmesi ve sağlıklı olgularla karşılaştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetik Retinopati

Uluslararası Diabet Federasyonu verilerine göre dünya nüfusunun %8.3'ünde (387 milyon) diabetes mellitus tanılı hasta vardır ve bu sayının 20 yıl içerisinde 592 milyona çıkması öngörülmektedir. Legal körlük riski diabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre 25 kat daha fazladır. Diabet, 24-70 yaş arası aktif çalışan yaş aralığındaki bireylerde körlüklerinin en önemli nedenidir (Ling ve ark 2002, Luty 2013). Diabetik hastalarda ilk tanıdan 15 yıl sonra her 4 hastanın 3'ünde DR izlenmektedir. Diabette vasküler komplikasyonlar, makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılır. Retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlar olmakla beraber en sık izleneni DR'dir. Biyokimyasal, hemodinamik ve immünolojik yolların vaskülopati oluşumundaki etkisi tanımlanmıştır (Klein 1995, Doganay ve ark 2002). İnflamasyon, DR patofizyolojisinde önemli bir faktör olarak gösterilmektedir (Adamis 2002, Semeraro ve ark 2015).

2.1.1 Diabetik Retinopati Patofizyolojisi

2.1.1.1 Vasküler değişiklikler

5 yıl ve daha az süredir diabet tanısı olan bireylerde retinal vasküler kan akımında azalma, arteriyollerde ise daralma görülürken, retinopati ilerledikçe vasküler genişleme ile kan akımında artış görülmüştür (Klein ve ark 2003, Patel ve ark 1992). Retinal vasküler endotelin etrafında yer alan perisitlerin kaybı, DR'nin en erken ve spesifik histolojik bulgusudur. Kontraktıl özelliği olan perisitler mikrovasküler otoregülasyonda görev alırlar. Bu kayıp venöz boncuklanma ve beraberinde kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Endotel üzerinde perisitlerin antiproliferatif etkisinin kalmaması nedeniyle, endotel hücrelerinde proliferasyon ve hipersellüler mikroanevrizma (MA) oluşumu görülür (Orlidge ve D'Amore 1987). Endotel ve perisitlerin apoptozu ile birlikte, asellüler MA'ların oluştuğu düşünülmektedir (Stitt ve ark 1995). DR'de kapiller bazal membranda kalınlaşma izlenmekte beraber elektron mikroskopisinde, fibriller kollajen birikimi ve vakuolizasyon görülür (Gardiner ve ark 2007). Kapiller bazal membranının, endotel ve perisitlere yapısal destek sağlama görevi yanında, hücrelerin büyüme, sağkalım ve fonksiyonları için önemli işlevleri vardır. Klinik olarak ve fundus flöresein anjiyografide (FFA) DR'nin gözle görülen ilk bulgusu MA'dır. Asellüler kapillerler de DR'de izlenen bir diğer vasküler lezyondur

(Kohner ve Henkind 1970). DR'de hem iç hem de dış kan retina bariyerinde bozulma meydana gelir. İç kan retina bariyerinin yıkımı hayvan deneylerinde 4. haftadan itibaren görülebilmektedir, dış kan retina bariyeri daha ileri evrelerde bozulmaktadır (Klaassen ve ark 2013). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), vasküler geçirgenlik açısından önemli bir faktör olup, bradikinin aracılığıyla endotelde nitrik oksit düzeyini arttırarak geçirgenliği arttırır (Gardner 1995).

2.1.1.2 Biyokimyasal Mekanizmalar

DR gelişim sürecinde, biyokimyasal olarak bu sürece etki eden faktörler ortaya konmuş olsa da, aradaki mekanizmaların hangi sırayla işlediği ve hastalık sürecini hangi oranda etkiledikleri tam anlamıyla aydınlatılabilmemiş değildir. DR ve diabetik maküler ödem (DMÖ) gelişiminde etkili olan biyokimyasal mekanizmalar şu başlıklar altında incelenebilir:

2.1.1.2.1 İleri Glikolizasyon Son Ürünleri

Diabet hastalarında süregelen hiperglisemi ile beraber, indirgeyici özellikteki şeker, protein ürünleri ile enzimatik olmayan yolla birleşmesiyle Amadori ürünleri oluşur. Hemoglobin A1c, hemoglobin β zincirindeki N-terminal amino kalıntısının glukoz ile birleşmesi sonucunda oluşur ve Amadori ürünlerine bir örnektir. Bu ürünlerin oksidasyon, dehidrasyon ve kondansasyonu ile ileri glikolizasyon son ürünleri açığa çıkar ve bu tepkimelerin tümüne Maillard reaksiyonu adı verilir (Nagai ve ark 2012). Bu son ürünler, endotel membran reseptörünü uyarır, oksidatif hasarı tetikler. VEGF, adezyon molekülleri ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırır. Nükleer faktör-B ve NADPH oksidaz aktivasyonu ile, reaktif oksijen türlerinin artmasına ve perisit apoptozuna neden olur (Yamagishi ve Matsui 2011). İleri glikolizasyon son ürünleri, lökostatı ve kan retina bariyerinin bozulmasını tetikler. Retinal nöron hücrelerine reaktif oksijen türleri aracılığıyla toksik etki ile hasar verir (Knels ve ark 2008). Lökostaza ve kan retina bariyerinin bozulmasına, aynı zamanda birikimi ile bazal membran kalınlaşmasına sebep olur.

2.1.1.2.2 Polyol Yolu Aktivasyonu

Aldoz redüktaz yolu, hiperglisemi durumunda aktive olur ve hücre içi sorbitol düzeyi artar. Sorbitolün hücre içinde birikmesi, mitokondrial ozmotik hasara, antioksidan olan

glutasyon üretiminin azalmasına neden olur. Polyol yolunun aktive olmasıyla, bu yolda kofaktör olarak görev alan NADPH ve NADH moleküllerinin düzeyi hücre içinde azalır. NADPH ve NADH moleküllerinin azalması redoks dengesinin bozulmasına, oksidatif strese ve retinal hücre hasarına neden olur. Polyol yolunun aktive olması, diabetik mikrovasküler disfonksiyona, retinal nöronal hücrelerde apoptoza, glial hücrelerde aktivite artışına ve kompleman birikimi neden olur (Asnaghi ve ark 2003).

2.1.1.2.3 Protein Kinaz C

Protein kinaz C (PKC) molekülü, sinyal iletiminde rol oynayan anahtar proteinlerin fosforilasyonunu katalize eden bir serin/treonin kinazdır. Diabette hiperglisemi ile beraber düzeyi artan diaçilgliserol, PKC molekülünün ana düzenleyicisidir. Oksidatif stres, ileri glikozilasyon son ürünleri ve VEGF, PKC'nin aktivasyonunu tetikleyebilir (Nishikawa ve ark 2000). PKC'nin fazla uyarılması, lökosit adezyonuna, anjiogeneze ve vasküler geçirgenlik artışına neden olur. Kan retina bariyeri bozulmasına okludin ve zonula okludens-1 (ZO-1) fosforilasyonu yoluyla aracılık ettiği gösterilmiştir (Harhaj ve ark 2006).

2.1.1.2.4 Oksidatif Hasar

Heksozamin yolu, ortamda artan glikozun mitokondrial süperoksit oluşumunu hızlandırmasıyla aktive olur. Retinal insülin sinyalizasyonunda bozulmaya sebep olduğu düşünülen heksosaminin, DR patogenezinde önemli bir yerinin olduğu varsayılmaktadır (Nakamura ve ark 2001). Serbest radikallerin retinada birikmesi ve oksidatif stres, bazal membran kalınlaşmasına, endotel ve perisitlerin kaybına, lökosit adezyonuna, DNA hasarına, aynı zamanda PKC aktivasyonu ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin artışını tetikleyerek retinal inflamasyona ve vasküler geçirgenlik artışına neden olur (Chen ve ark 2009).

2.1.1.3 İnflamasyon

İnflamasyon, organizmanın iç veya dış herhangi bir tehdite karşı vermiş olduğu yanıttır. Yüksek glukoz düzeyinin proinflamatuvar sürece katkı sağladığı bilinmekle beraber, hipergliseminin retina hücrelerinde proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı gösterilmiştir (Zheng

ve Kern 2010). Uzun süreli deneysel hipergliseminin, DR benzeri bulgulara, vasküler geçirgenlik artışına ve lökostaza sebep olduğu gösterilmiştir (Joussen ve ark 2004).

İnsülin direnci ve inflamasyon birlikteliği günümüzde kabul gören bir gerçektir. Diabetik hastalar yaş ile uyumlu sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında nötrofil ağırlıklı olarak lökosit sayısının arttığı gösterilmiştir (Vozarova ve ark 2002). DR’de düşük evreli bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilmekte olup, hayvan çalışmalarında retinada yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri gösterilmiştir (Joussen ve ark 2004). Klinik çalışmalar DR’de vitreusta yüksek proinflamatuvar sitokin seviyelerini ve bu sitokin seviyelerinin retinal hasarın progresyonu ve şiddetiyle korele olduğunu göstermektedir (Dell’Omo ve ark 2013).

2.1.1.3.1 Lökostaz

Lökostaz, DR patogeneğinde kapiller tıkanmaya ve reaktif oksijen ürünleri aracılı hücre ölümüne yol açan ve retina dokusunda lokal olarak enflamatuvar yanıtı güçlendiren önemli bir olaydır (Schröder ve ark 1991). Lökostaz, nötrofil ve monosit ağırlıklı olup, aktive nötrofiller reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkararak endotel hasarı ve vasküler oklüzyona sebep olur (He 2010). Lökostaza, vasküler sızıntı eşlik eder. Vasküler geçirgenlik artışı, lökositler tarafından salgılanan VEGF ile ilişkilendirilebileceği gibi, kapiller tıkanıklıkla gelişen hipoksiye sekonder VEGF artışı ile de ilişkilendirilebilir (Gaudy ve ark 1997).

2.1.1.3.2 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEGF, embriyolojik vaskülogenezi ve patolojik anjiyogenezi düzenleyen bir büyüme faktörüdür. Retinada, başta Müller hücresi ve retina pigment epitel (RPE) hücresi olmak üzere, endotel, perisit, glia ve ganglion hücrelerinden salgılanır. DR sürecinde VEGF-A165’in daha kritik ve önemli etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. VEGF vasküler permeabilite artışına sebep olmakta ve endotel hücreleri üzerine mitojenik etkisi nedeniyle neovaskülarizasyon (NV) gelişiminde rol oynamaktadır (Levy ve ark 1995). Hipoksik koşullarda VEGF üretimi artmaktadır. DR’de VEGF dışında, anjiopietin-2, osteopontin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, eritropietin, stromal hücre kaynaklı faktör-1 ve sistein bakımından zengin protein 61 gibi anjiogenezi uyarıcı faktörlerin düzeyleri de yüksek bulunmuştur (Butler ve ark 2005, Watanabe ve ark 2005a, Watanabe ve ark 2005b, Kase ve ark 2007, Abu El-Asrar ve ark 2012, Lee ve ark 2012, Loukovaara ve ark 2012, Mohan ve

ark 2012, Schoenberger ve ark 2012, You ve ark 2012). VEGF'in DR gelişiminden sorumlu anjiogenezisi uyarıcı ana faktör olduğu bilinmekle beraber, VEGF seviyeleri ile retinopati düzeyi arasında korelasyon gösterilmiştir (Aiello ve ark 1994, Duh ve Aiello 1999).

2.1.1.3.3 Kan Retina Bariyeri

Retina damarlarındaki endotel hücreleri, endotel hücreleri aralarındaki sıkı bağlantılar, endotel hücrelerini çevreleyen bazal membran, perisit ve astrositler iç kan retina bariyerini oluştururken, RPE hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar dış kan retina bariyerini oluştururlar. Sağlıklı bir retinada kan retina bariyerinden madde geçişine kısıtlı olarak izin verilmektedir. DR'de artan VEGF-A düzeyleri, endotel hücrelerinden transellüler yolla vezikülovaküoler organellerin ve transendotelial por oluşumu ile büyük moleküllerin damar dışına taşınmasını arttırır. Aynı zamanda artan VEGF-A, endotelial sıkı bağlantı proteinlerini fosforilleyerek hücreler arası yolla sıvı ve moleküllerin damar dışına taşınmasını arttırır (Antonetti ve ark 1999). Kan retina bariyeri yıkımı, büyüme faktörleri dışında, sitokinlere (interlökin-6, monosit kemoatraktan protein-1, tümör nekrozis faktör- α), adezyon moleküllerine (hücreler arası adezyon molekülü-1), lökostaza ve hidrostatik güçlerin değişimine bağlı olarak da meydana gelmektedir. Yüksek kan glukozu, serbest oksijen radikalleri ve ileri glikozilasyon son ürünleri, PKC, DMÖ patogenezinde rol oynar (Bhagat ve ark 2009). Bu faktörler VEGF-A'nın artışına katkıda bulunarak kan retina bariyerinin parçalanmasına neden olurlar.

2.1.2 Diabetik Retinopati Sınıflandırması

DR'nin kabul görmüş sınıflandırması "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) grubunun yaptığı sınıflamadır. Modifiye Airlie House sınıflaması temel alınarak düzenlenen ETDRS sınıflaması (1991) ile, stereoskopik fundus fotoğraflarında lezyonların değerlendirilmesi ve derecelendirilmesiyle oluşturulmuştur. Bu sınıflamaya göre, DR, proliferatif olmayan DR (NPDR) ve proliferatif DR (PDR) olarak ikiye ayrılır.

2.1.2.1 Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati

NPDR bulguların retina ile sınırlı kaldığı, NV'nin henüz izlenmediği başlangıç evresidir. NPDR, kendi içinde hafif NPDR, orta NPDR ve ağır NPDR olmak üzere 3 gruba ayrılır.

2.1.2.1.1 Hafif Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati

Retinopatinin başlangıç dönemidir. Ana lezyon olarak MA'lar ve az sayıda ufak yuvarlak hemorajiler oftalmoskopik olarak görülen ilk bulgulardır. Yumuşak eksüda ve venöz değişikliklere de az sayıda rastlanabilir. MA'lar, kapillerlerde perisit kaybı ile beraber duvarda gelişen zayıflık ve keseleşme sonucu oluşur. MA'lar, FFA'da boyanırken, hemorajiler boyanmaz (Cogan ve ark 1961). DR'de görülen hemorajilerin retina katmanlarındaki yerleşimine göre görünümü değişir. İç nükleer ve dış pleksiform tabakada yerleşen hemorajiler, yuvarlak veya pençe şeklinde izlenirken, retina sinir lifi tabakasındaki (RNFL) hemorajiler alev şeklinde izlenir (Friendwald 1950). Yumuşak eksüdalar, RNFL'de arteriolar tıkanmaya bağlı infarktlar sonucu izlenirler ve atılmış pamuk görünümündedirler. Sert eksüdalar dış pleksiform tabakada yerleşimli lipoprotein birikimleridir. Sert eksüdalar FFA'da druzen gibi boyayı maskelenmezler. Yumuşak eksüdalar ise FFA'da hiperflorosans gösterirler (Engerman 1989).

2.1.2.1.2 Orta Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati

En az bir kadranda MA ve hemorajilere ek olarak yumuşak eksüdalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA) ve venöz boncuklanma bulgularından bir ya da birkaçının bulunması ile karakterizedir. İRMA, arteriol ve venüller arasında, var olan damarların endotelial proliferasyonu ile oluşmuş, genişlemiş, kıvrımlı ve telenjektazik damarlardır. Venöz boncuklanma, ven duvarlarında incelmeye sonucunda lokalize dilatasyon alanlarıdır (Cogan ve ark 1961).

2.1.2.1.3 Ağır Proliferatif Olmayan Diabetik Retinopati

Hemorajiler ve MA'lar tüm retinal kadranda, venöz boncuklanma ve kalibrasyon değişiklikleri en az iki retinal kadranda, intraretinal mikrovasküler anaomaliler en az bir

retinal kadranda saptanabilir düzeydedir. Yumuşak eksüdalar da yaygın olarak izlenebilir. NV gelişmesinden bir önceki evredir (Murphy 1995).

2.1.2.2 Proliferatif Diabetik Retinopati

Retina yüzeyinde ve/veya optik disk (OD) üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir. PDR'nin esas bulgusu olan NV, retina yüzeyinde özellikle üst ve alt temporal arkuatlar boyunca ve OD üzerinde yerleşir. Proliferatif vasküler yapılar, çoğunlukla venlerden köken alırlar. Retinada OD üzerinde veya OD'e 1 disk mesafesi yakınlığında olan damarlar 'NVD', daha uzak mesafedekiler ise 'NVE' olarak isimlendirilir. NV'ler, büzülme yeteneği olan fibröz bir doku tarafından çevrilir (Engerman 1989). İlk etapta görülebilir olmayabilen bu doku, ilerleyen evrelerde görülebilir hale gelebilmektedir. Bu evrede ciddi görme kaybına yol açan vitreus hemorajisi, retina dekolmanı görülebilir. Klinik olarak erken PDR ve yüksek riskli PDR olarak iki dönemde değerlendirilir.

2.1.2.2.1 Erken Proliferatif Diabetik Retinopati

Retina yüzeyinde NV'ler ve bu yapılardan kaynaklanan hemorajiler ile karakterize evredir. FFA'da iskemik sahalar ve NV'e bağlı hiperfloresans izlenir (ETDRS 1991).

2.1.2.2.2 Yüksek Riskli Proliferatif Diabetik Retinopati

Vitreus veya preretinal hemoraji olsun veya olmasın OD yüzeyinin 1/4 ile 1/3'ünden daha büyük NVD bulunması, vitreus ve/veya preretinal hemorajinin eşlik ettiği, OD yüzeyinin 1/4 ile 1/3'ünden daha küçük NVD bulunması ya da 1/4 OD alanına eşit veya büyük NVE bulunması durumunda yüksek riskli PDR'den söz edilir. Acil tedavi uygulanmazsa, ciddi görme kaybı risk söz konusudur (ETDRS 1991).

2.2 Diabetik Makülopati

DR'nin her evresinde görülebilen, tipik olarak fovea çevresine yerleşmiş, mikrohemorajiler, sert eksüdalar ve DMÖ'le seyredabilen klinik tablodur. DR erken evrelerinde görme kaybının büyük bölümünden sorumludur. DR'nin şiddetiyle doğrudan

ilişkilidir ve hastalığın şiddeti ilerledikçe DMÖ insidansı da artar (Klein ve ark 1994). Ödemli ve iskemik tip makulopati olarak ikiye ayrılır. FFA'da fovea ve çevresinin perfüze olmadığının görülmesiyle iskemik tip makulopati tanısı konur. Makülada ödeme neden olan birçok faktör mevcut olsa da, iç kan retina bariyerinde bozulmaya neden olan kapiller hasar ana neden olarak gözükmektedir. DMÖ, fokal, diffüz ve mikst tip olmak üzere üçe ayrılır (Tigrel 2015).

2.3 Retina Fotoresptör Hücreleri

Diabette, DR hasarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek yöntemler arasında renk kontrast duyarlılığı, ERG ve KA değerlendirmeleri oldukça önemli parametrelerdir. Bu incelemelerin tamamı fotoresptörlerle oluşan membran potansiyellerinin retinada iletilmesi ve komşuluğundaki hücrelerde meydana getirdiği değişimlerle ilgilidir.

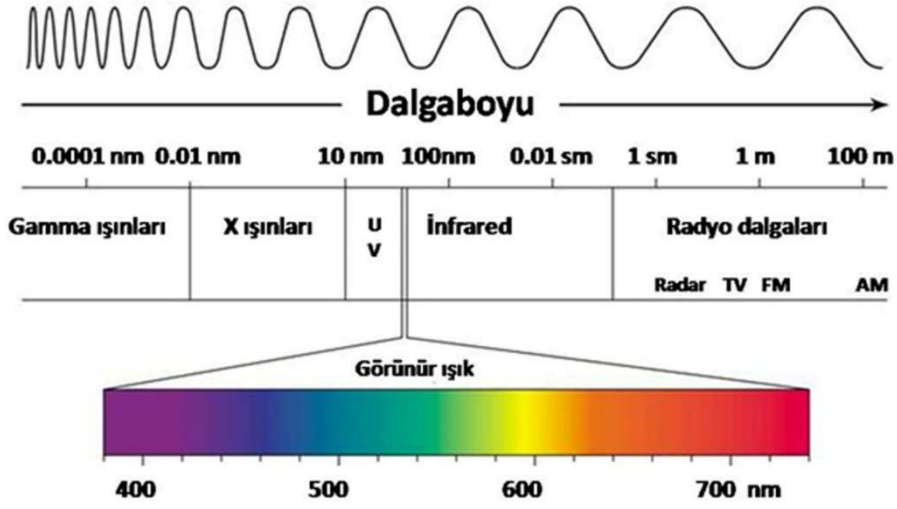
Rodlar, loş ışıklı ortamda renkleri gri tonlarında görmemizi sağlayan, renklere karşı duyarlılığı olmayan dolayısıyla renkli görmede rol almayan hücrelerdir. Retinada yaklaşık 110-125 milyon civarında rod hücresi bulunur. Rodlar foveada bulunmazlar, perifer gittikçe sayıları artar ancak periferik retinada tekrar sayıları azalmaya başlar. Rodlar 100-120 mikrometre (μm) uzunluğundadır. Fotoresptör görevi gören rod hücresinin dış segmenti madeni para yığınına andıran çok tabakalı disk yapısındadır. Bir rod hücresinde 600-1000 adet disk yapısı bulunur. RPE'ne ulaşan disk yapıları RPE hücreleri tarafından fagosite edilir. Disk yapılarının zarları fotosensitif rodopsin pigmentini içerir. Dış segmenti iç segmente bağlayan silium yapısı dokuz çift mikrotübülden oluşur, merkezinde mikrotübül içermez. Rod iç segmenti, birleştirici sapa yakın olan elipsoid ve çekirdeğin bulunduğu ana gövde ile devamlılık gösteren miyoid bölüm olmak üzere ikiye ayrılır. Elipsoid kısım mitokondriden zengin iken, miyoid kısım yoğun glikojen içerir. Rod hücresinin iç segmentinin miyoid kısmı sırasıyla dış lif, hücre gövdesi, iç lif ve rod sferülü olarak devam eder. Rod sferülü, çok sayıda presinaptik veziküle sahip hücrenin sinaptik cisimidir ve horizontal ve bipolar hücreler ile sinaps yapar. Konlar, fovea bölgesinde yoğunlaşmış, gün ışığında keskin ve renkli görmeden sorumlu hücrelerdir. Retinada yaklaşık 6,3-7 milyon kon bulunur. Foveada yoğunlaşan konların sayısı perifer gittikçe azalır.

Konlar yaklaşık olarak 65-75 μm uzunluğundadır. Rod hücresine benzer şekilde çok tabakalı disk yapısında dış segmenti, iç segmenti ve bu iki yapıyı bağlayan birleştirici sap(silyum) bulunur. Kon disk yapısı farklı olarak hücre membranına tutunurken, rod disk

yapısı hücre membranına tutunmaz. Kon disklerinin bu yer değiştirme ile yenilendikleri düşünölmektedir. Koni şeklindeki dış segment, uç kısma doğru incelir ve pigment epitel hücre si ile temas halindedir. Foveadan uzaklaşıldıkça konların dış segmentleri kısalır ve incelir (Recep 2016, Brodie ve ark 2018). Kon dış segmentinde rodopsine benzer fotosensitif iodopsin pigmenti bulunur. İodopsin pigmenti ile koniler renklere duyarlı hale gelirler. Kırmızı, mavi ve yeşil renkli ışığa duyarlı konlar, farklı tipte fotosensitif iodopsin pigmentini içerir. Konların %75'i kırmızı ışığa duyarlı pigment içerir (Fung ve ark 1981, Hall 2012). Kon ile rodların iç segmenti birbirine benzer yapıdadır. Konlar rod sferölünden daha büyük ve karmaşık yapıda pediköl olarak adlandırılan sinaptik cisme sahiptir. Pediköl iç lif yapısı ile hücre gövdesine bağlanır. Piramidal görünüme sahip pedikölün sinaptik yüzeyi iç bükey olup bipolar ve horizontal hücrelerin dentritlerinin invajinasyonuna müsaade eden indentasyonlar içerir. Pedikölün kenar uzantıları ile rod ve konlar arası bağlantılar mevcuttur (Recep 2016, Brodie ve ark 2018).

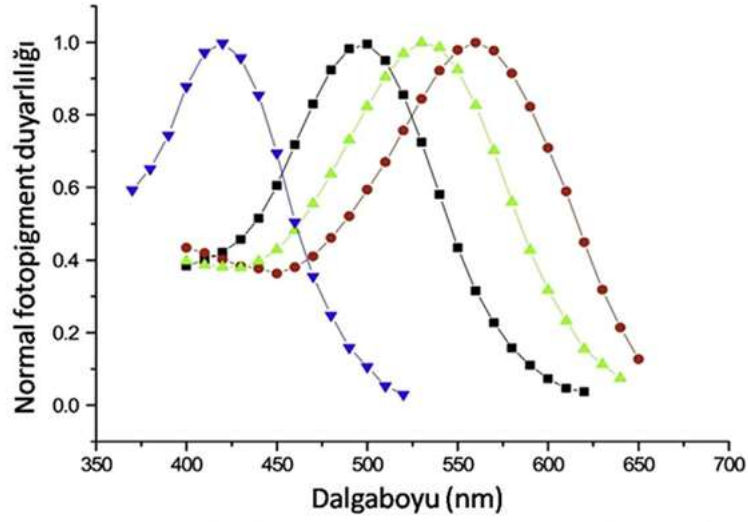
2.4 Renkli Görme

Maddenin en küçük yapıtaşı atomdur. Atom, proton ve nötrondan oluşan çekirdek bölümü ve etrafından yörüngeler halinde sıralanan elektronlardan oluşur. Elektronların, bir üst yörüngeye ıkması ile atom yarı kararlı bir hale gelir, bu hal çok kısa sürmekle beraber, bir alt yörüngeye elektronun transferi ile tekrar kararlılık sağlanır. Bu olay esnasında açığa ıkkan enerji biçimi foton olarak adlandırılır. Foton ışık dalgasındaki en küçük enerji parçasıdır. Hem dalga hem de parçacık özelliği gösteren fotonlar kütesizdir, elektrik yüküne sahip değillerdir ve kararlıdırlar. Boş uzayda, fotonlar ışık hızında ilerlerler. Fotonlar, dalga boyu ve frekansları ile karakterize edilirler. Dalga boyu her bir tam titreşim hareketi ile alınan yol iken, frekans saniyedeki titreşim sayısıdır. Foton enerjilerinin tümünün dağılımı elektromanyetik spektrumu oluştur. Elektromanyetik spektrum, düşük dalga boylu gama ışınlarından, yüksek dalga boylu radyo dalgalarına kadar geniş bir aralığı kapsar. Fotonların dalga boyu arttıkça, frekansı ve enerjisi azalır. İnsan gözü 400-750 nanometre (nm) dalga boyuna sahip fotonları algılamaktadır, bu aralık görünür ışığı oluşurmaktadır (Gündüz MK 2011) (şekil 2.1).



Şekil 2.1: Elektromanyetik dalga spektrumu ve görülebilir ışık

Monokromatik ışınların farklı oranlarda karıştırılmasıyla, her tonda rengin ayırt edilmesi ve algılanması esasına dayanan pek çok teori ileri sürülmüştür. Renkli görmeyi en iyi açıklayan kavram, trikromatisite teorisidir. Bu teori, kırmızı, yeşil ve mavi ışığın uygun karışımlarıyla bütün renklerin algılanabileceği gözlemine dayanmaktadır (Mollon 1999). Rod ve kon fotoreseptör hücrelerinde fotokimyasal olaylar benzer olmakla birlikte, konlarda yer alan renkli görmede görev alan fotopsinler yerine rodlarda 505 nm dalga boyundaki ışıkta maksimum emilim gösteren rodopsin pigmenti bulunur. Rodlar karanlıkta görmeden sorumludurlar, renk ayırmasına katkıda bulunmazlar. Trikromatik renkli görmenin fizyolojik substratı kon fotoreseptör hücreleridir ve kısa dalga boyuna duyarlı S-konlar, orta dalga boyuna duyarlı M-konlar ve uzun dalga boyuna duyarlı L-konlar olmak üzere 3 sınıfa ayrılırlar. S-, M- ve L-konlar için sırasıyla zirve dalga boyu duyarlılıkları yaklaşık 419 nm, 531 nm ve 558 nm’de bulunur (Bowmaker ve ark 1980) (Şekil 2.2). S-konlar, siyanolab pigmentini içerirler, mavi renge duyarlıdırlar, fotopigmenti 7. kromozomda kodlanır. M konlar, klorolab pigmenti içerirler, yeşil renge duyarlıdırlar. L-konlar ise, eritrolab pigmentini içerirler ve kırmızı renge duyarlıdırlar. M- ve L-kon fotopigmentleri X kromozomu üzerinde kodlanırlar. M- ve L-kon fotopigmentlerinin primer yapıları %96 oranında benzerlik gösterirken, bu pigmentlerin her birinin S- kon opsini ile benzerliği %43’dür (Nathans ve ark 1992).



Şekil 2.2: Tepe noktalarına göre sırasıyla: Mavi kon, rod, yeşil kon ve kırmızı kon duyarlılık eğrileri (Simunovic 2016)

Retinaya düşen ışığın dalga boyuna göre konlar belirli oranlarda uyarılır. Bu uyarılma oranı kişinin rengi nasıl algılayacağını belirler. Örneğin, 580 nm dalga boyunda portakal renginde monokromatik bir ışık optimum dalga boyundaki tepe uyarımının %99 oranında kırmızı konları, %42 oranında da yeşil konları uyardığı, buna karşın mavi konları hiç uyarmadığı görülür. Bu üç tip konun işlemsel ifade ile uyarılma oranları 99:42:0 olarak ifade edilebilir. Sinir sistemi bu oran dizisini portakal rengi olarak algılar. Aynı zamanda 450 nm dalga boyundaki monokromatik mavi ışık, mavi konları %97 oranında uyarır, kırmızı ve yeşil konları hiç uyarmazken, 0:0:97 oran dizisi ile beyinde mavi olarak algılanır. Bütün konların eşit olarak uyarılması görsel korteks tarafından beyaz renk olarak algılanır. Beyaza karşı gelen ışığın dalga boyu yoktur (Gündüz MK 2011).

2.4.1 Renkli Görme Kusurları

Renkli görme kusurları konjenital veya edinilmiş olabilir. Edinilmiş renkli görme kusurları doğumda mevcut olmayıp sekonder göz hastalığına bağlı olarak gelişirler. Sıklıkla monooküler olup, ilerleyici özellik gösterebilirler (Melamud ve ark 2004). Konjenital renkli görme kusurları, tek renk görme (monokromasi), iki renk görme (dikromasi) ve üç rengi kusurlu görme (anormal trikromasi) olarak 3 sınıfa ayrılmaktadır. Üç rengi normal olarak gören bireylere trikromat denir. Monokromatik bireyler tipik olarak total renk körudür,

bazen rod yolunun yanında bir kon yoluna sahip olabilirler. Dikromatik bireylerde renk bilgisi iki kon yolu üzerinden aktarılır, bir kon yolunda kayıp vardır. Kırmızı göremeyen (protanopi), yeşil göremeyen (döyteranopi) ve mavi göremeyen (tritanopi) olmak üzere üçe ayrılır. Üç rengi kusurlu görme (anormal trikromasi), 3 kon grubuna da sahip olduğu ancak, bir kon grubunda azalmış renk duyarlılığının mevcut olduğu durumdur ve kırmızı görme kusuru (protanomali), yeşil görme kusuru (döyteranomali) ve mavi görme kusuru (tritanomali) olarak sınıflandırılır (Cole 2007).

Konig, 1897'de bilinen ilk edinilmiş renk algı kusurları ile ilgili vakaları tarif etmiş, daha sonraları Pokorny ve Smith (1986) mavi ve kırmızı-yeşil edinilmiş defektleri göstermiştir. Konjenital defektlerin protan, deutan veya tritan kategorilerine göre sınıflandırılması daha kolaydır. Edinilmiş kusurların sınıflandırılması genellikle zordur ve defektlerin kombinasyonunu gerektirir. Konjenital defektler en sık olarak protan veya dötan ve nadiren tritandır. Edinilmiş bozukluklar ise en sık kısa dalga spektrumunu etkiler. Verriest ve Caluwaerts (1978), edinilmiş renk görme defektlerini, 2 kırmızı-yeşil, 1 mavi sarı ve 1 nonspesifik defekt olmak üzere sınıflandırmışlardır. Kırmızı-yeşil defektler tip 1 ve tip 2, mavi-sarı defektler tip 3 defekt olarak sınıflanmıştır. Tip 1 kırmızı yeşil eksen boyunca, aydınlık eğrisinde değişimle ilişkili olarak ilerleyici bozulma ile karakterizedir. İlerleyen hastalıkla, etkilenen bölgelerde tümüyle renkli görme kaybı ve skotopik görme izlenir. Tip 1, ilerleyici koni distrofileri ve RPE distrofileri ile ilişkilidir. Tip 2 defektte, kırmızı-yeşil bozulmaya, mavi-sarı ekseninde bozulma da eklenir. Tip 2 defektler spektral sensitivite genel bir azalma ile karakterizedirler ancak aydınlık verimliliği bozulmadan kalır. Genellikle optik sinir hastalıkları ile ilgilidir. Orijinalinde mavi-sarı defekt olarak adlandırılan tip 3 defekt, en sık görülen edinilmiş defektir. Bu sınıf konjenital tritan renk kusuru ile karşılaştırılabilir. Tip 3 defektler hem retina hem de optik sinir patolojilerinde tip 1 ve tip 2 defektlerden önce gelişir fakat kırmızı-yeşil defekte progresyon zamanının uzunluğu her grupta farklılık gösterir. Renk algısını değerlendirmek için pekçok yöntem olmasına karşın, en gelişmiş olanı renk kontrast duyarlılık incelemesidir (ChromaTest).

2.4.2 ChromaTest

ChromaTest, bilgisayar yazılımı kullanılarak RKE ölçümünün yapıldığı bir metottur. Test edilen kişi sabit bir mesafeden ekrana bakar, bilgisayar ekranındaki harf retinada sabit

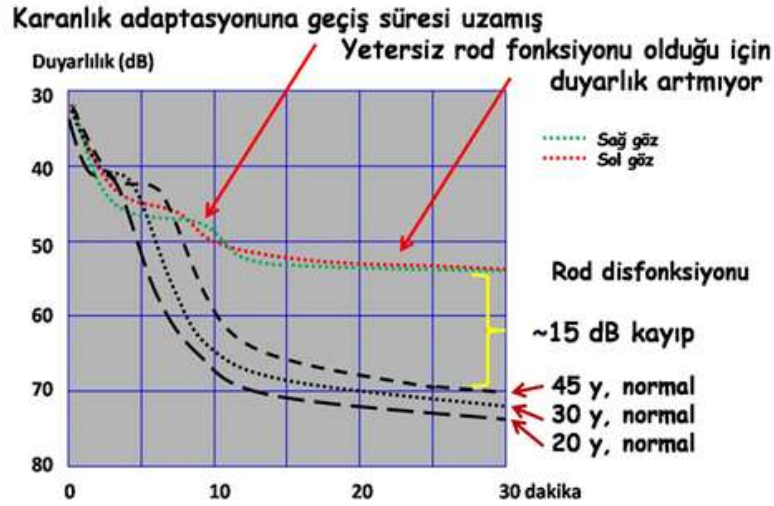
bir açıda yer teşkil eder. Rengin aydınlığı ile arka planın aydınlığı aynıdır. Test ile tritan ve protan eksenlerde RKE belirlenir (Arden ve ark 1988).

2.5 Karanlık Adaptasyonu ve Klinik Değerlendirmesi

KA, gözün parlak ışığa maruz bırakılmasını takiben, karanlık ortamda ışığa duyarlılığın nasıl ve ne kadar zamanda geri kazanıldığını tanımlamaktadır (Gündoğan ve Yolcu 2015). 1865’de Aubert, karanlıkta ışığı bir platin tel üzerinde görünür hale getirmek için gereken elektrik akımını ölçerek, gözün karanlıkta eşik uyarımını değerlendiren ilk kişi olmuştur. Duyarlılığın, karanlıkta zaman içinde 35 kat arttığını bulmuş ve ilk defa “adaptasyon” terimini kullanmıştır. Karanlığa uyum, retinanın aydınlık ortamının sona ermesi ile başlar. Işık enerjisi retina üzerine düştüğünde, rodopsin fotopigmenti tarafından soğurulur ve kararlı haldeki rodopsin, saniyenin trilyonda biri süre içerisinde parçalanma sürecine girer (Becker 1988). Rodlarda elektriksel değişikliği uyaran, rodopsinin aktif hali metarodopsin-2’dir. Rodopsinin aktivasyonu hiperpolarizasyona yol açar. Parçalanmış rodopsin ile rod dış segmentinde, karanlık koşullarda devam eden hücre içine sodyum sızıntısı azalır. İç segment ise sürekli olarak sodyumu hücre dışına pompalamaktadır. En üst ışık şiddetinde rod membran potansiyeli -80 milivolt’a yaklaşır. Rodopsin rejenerasyonu, retinal izomeraz enzimi ile katelize edilen, all-trans retinalin 11-cis retinale dönüşümü ile başlar ve bu olay enerji gerektir. Tersine işleyen kaskad ve son olarak açılan sodyum kanalları ile rejenerasyon tamamlanmış olur (Hall 2012).

KA testinde, hastanın ışığa adapte edilmesini takiben, karanlık ortamda ışık zayıf düzeyden şiddetli düzeye doğru olacak şekilde periyodik zaman aralıklarıyla hastaya gösterilir. Hastanın o an gördüğü ışık şiddeti seviyesi ile aynı anda fotoreseptör eşik düzeyleri belirlenir. Böylece hastanın KA eğrisi ortaya konur.

Eğride, karanlık ortamda geçen süre yatay eksen, test sürecinde çıkan eşik değeri dikey eksen üzerinde gösterilir. KA eğrisi kırılma ile ikili eğim yapısı göstermektedir. İlk eğri kon mekanizmasını yansıtır. Rod hassasiyeti KA’nu takiben 5-10 dakika arasında artar, eğrinin ikinci kısmını oluşturur. Bu noktaya kırılma noktası denir ve duyarlılığın konlardan rodlara geçtiğini gösterir (Şekil 2.3). 30 dakikalık KA süresince konlar 1.5-2 logaritmik ünite uyum artışı gösterirken, rodların uyum artışı 4 logaritmik ünitenin üzerindedir (Gündoğan ve Yolcu, 2015)



Şekil 2.3: Normal ve patolojik durumda karanlık adaptasyon eğrisi

2.6 Elektoretinografi

Oftalmolojide elektrofizyolojik testler görme yollarını bir bütün olarak değerlendirmemizi sağlar ve klinikte önemli bir yere sahiptir. Işık enerjisini elektriksel potansiyele çevirme yeteneği olan rod ve kon hücreleri oluşturduğu potansiyeller, vertikal bağlantılar ile sırasıyla bipolar hücrelere ve ganglion hücrelere iletilir, optik sinir lifleri ile gözü terkeder. ERG ile belirli tip hücrelerdeki bu elektriksel cevaplar kayıt altına alınabilir. Oftalmoloji klinik pratiğinde, flaş, fokal (foveal), pattern ve multifokal ERG olmak üzere farklı tanısal amaçlar için kullanılan ERG yöntemleri mevcuttur.

2.6.1 Flaş Elektoretinografi

ERG, retina hücrelerinin oluşturduğu elektriksel yanıt olup ani bir uyarı ile hızlı ve dinamik potansiyel cevapların kaydedilmesi esasına dayanır. Rod, kon fotoreseptör hücreleri ve iç retina fonksiyonlarını yansıtır (Martin ve Heckenlively 1982, Gündüz ve ark 1988). Ganglion hücrelerinin fERG'ye katkıları göreceli olarak azdır ve bu sebeple fERG, fotoreseptör ve bipolar hücrelerin etkilendiği dış retina hastalıkları ile ganglion hücrelerinin etkilendiği iç retina ve optik sinir hastalıklarının ayırımında faydalıdır. fERG, muayene ile normal değerlendirilen durumlarda dahi normal olmayan retinal fonksiyonlarını ortaya koyabilir (Harden ve ark 1989). fERG kayıtları Ganzfeld küresinden kaynaklanan flaş ışıkla

elde edilir. Bu kayıtlar, Uluslararası Görme Elektrofizyolojisi Cemiyeti (ISCEV)'nin belirlediği standartlar çerçevesinde alınmaktadır (McCulloch ve ark 2015).

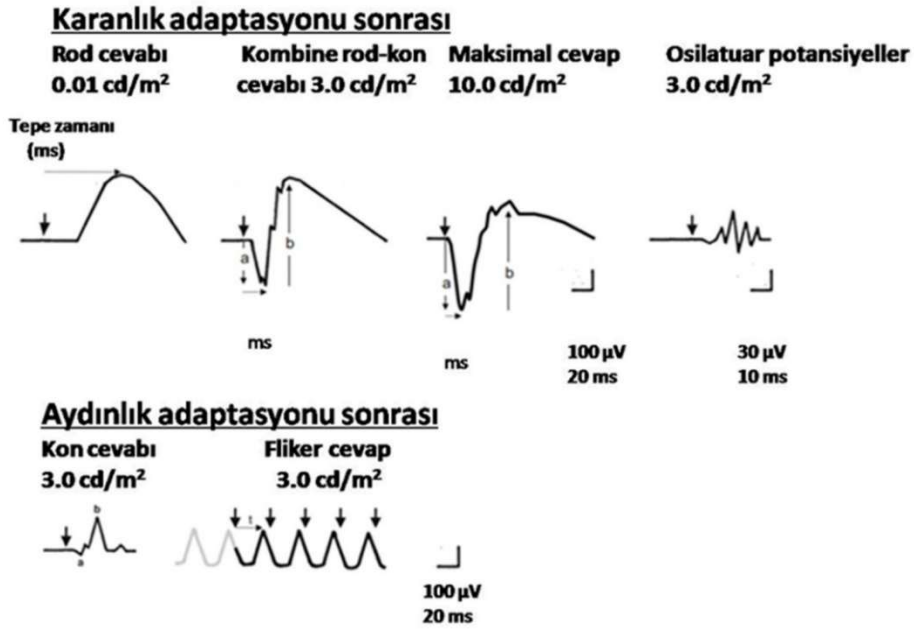
fERG'de, flaş ışık ile retinanın aydınlatılmasını takiben oluşan akımların genlikleri incelenir. Oluşan genliklerin büyüklüğü, aydınlatılan retina alanı ile doğru orantılıdır. Genlik ölçümlerinin standart koşullarda değerlendirilmesi için bütün retina yüzeyinin eşit olarak aydınlatılması retinanın eşit stimülasyon ve aktivasyonu için gereklidir. Bu gerekliliğe Ganzfeld veya tam alan stimülasyonu adı verilir (Friedburg ve ark 2004).

Fotoreseptörlerin uyarılması ile oluşan elektriksel cevap ganglion hücrelerinde sinir impulslarına dönüştürülür. fERG ile kayda alınan bu cevaplar, belirli tür hücredeki elektriksel potansiyel cevabı ifade eder. Erken reseptör potansiyeli, şiddetli flaş ışığı ile gözlemlenebilen, 2 milisaniye'de ortaya çıkan, küçük pozitif R1 dalgasını büyük negatif R2 dalgasının izlediği bifazik bir cevaptır (Yonemura ve Kawasaki 1967). Kon fotoreseptörü dış segmenti ve melanin pigmenti tarafından meydana getirilmektir. Erken reseptör potansiyelini oluşturabilmek için gözdeki toplam rodopsini parçalayabilecek şiddette flaş ışığa ihtiyaç vardır. Işık rengi ile R1/R2 oranı değişir (Dawson ve Galloway 1991). 2 milisaniyeden sonra fERG'de kon ve rod fotoreseptör hiperpolarizasyonu ile oluşan dalga, 'a' dalgasıdır. Geç reseptör potansiyeli olarak da adlandırılır. Tepesi aşağıda olan, negatif ilk dalgadır. Müller hücreleri ve bipolar hücreleri tarafından oluşturulan, iç retina tabakası hakkında bilgi veren dalga, 'b' dalgasıdır. 'b' dalgası, bipolar hücrelerinin depolarizasyonu ile beraber, hücre dışı potasyum iyonlarının akımı ile meydana gelir. Bu akım, radyal uzanımlı Müller hücrelerini de depolarize eder (Gündüz ve Er 2017). 'b₁' dalgası rod ve kon aktivitesini gösterirken, 'b₂' dalgası esas kon aktivitesini gösterir. Fotoreseptör ve RPE kaynaklı olduğu gösterilmiş, 'b' dalgasını takip eden yavaş ve pozitif dalga, 'c' dalgasıdır. RPE hakkında elektrookülografi daha iyi fikir vermektedir. Uyarı sonlandığında, kapanma cevabı olarak, meydana gelebilen pozitif dalga, 'd' dalgasıdır. OFF-bipolar hücre kaynaklıdır. Osilatuar potansiyeller, 'b' dalgasının çıkan kolunda görülen küçük, hızlı, ritmik osilasyonlar olarak izlenir, 'b' dalgasının bir komponenti sayılır. Postsinaptik iç retinanın işlevini göstermede rol oynar. Potansiyel özellikle hipoksi durumlarında etkilenir (Çömez ve Doğan 2015).

Uluslararası oküler klinik elektrofizyoloji topluluğu (ISCEV) standartlarına göre ERG ile sırasıyla altı farklı tip yanıt alınmaktadır (McCulloch ve ark 2015) (Şekil 2.4):

1. Skotopik 0.01 ERG (Rod cevabı kaynaklı)

2. Skotopik 3 ERG (Rod hakimiyetinde, fotoreseptör ve bipolar hücrelerden kaynaklanan kombine cevap)
3. Skotopik 10 ERG (Fotoreseptör kaynaklı kombine cevap)
4. Skotopik op (Öncelikle amakrin hücre kaynaklı)
5. Fotopik 3 ERG (Kon cevabı kaynaklı: 'a' dalgası kon ve kon off-bipolar hücreleri, 'b' dalgası ise kon on- ve off-bipolar hücreleri kaynaklı)
6. Fotopik 30 Hz Fliker yanıtı (Seçici kon yanıtı)



Şekil 2.4: Uluslararası oküler klinik elektrofizyoloji topluluğu (ISCEV) standartlarına göre ERG yanıtları

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, NPDR'si bulunan 31 hasta ile sağlıklı 21 bireyin sağ gözü prospektif olarak değerlendirmeye alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyon ilkelerine ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul koşullarına (karar sayısı: 2017/1144) uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya katılan gönüllülerden aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra başlandı.

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. NPDR bulunması,
2. DMÖ bulunmaması,
3. Refraksiyon kusurları hariç herhangi bir başka göz hastalığının bulunmaması,
4. Katarakt, vitreus opasiteleri, korneal kesafet gibi ortam kesifliklerinin olmaması,
5. Pupilla anomalisi veya anizokori bulunmaması,
6. Refraktif olarak düzeltilmiş veya düzeltilmemiş görme keskinliğinin Snellen eşelinde 1,0 olması,
7. Gönüllünün çalışmaya istekli olması.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri ise şu şekilde belirlendi:

1. Diabet dışında başka bir sistemik hastalığın bulunması veya sürekli ilaç kullanımı,
2. Konjenital renkli görme kusuruna sahip olunması,
3. Sigara, alkol kullanımı,
4. Prostetik cihaz ya da elektromanyetik alan oluşturan cihaz kullanımı,
5. Ölçüm kayıtlarında artefakt gözlenmesi,
6. Uygulamaya uyumsuz davranışların bulunması.

Kontrol grubu olarak, herhangi bir göz ve sistemik hastalık öyküsü olmayan 21 gönüllü birey çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada katılan gönüllü hastalar ve gönüllü sağlıklı bireylerin sırasıyla;

1. Objektif refraksiyon ölçümleri otorefraktometre cihazı (Topcon KR-8100 Auto Kerato-refractometer®, Topcon Corporation, Japonya) ile yapıldı.

2. Göz içi basıncı ölçümleri havalı tonometre cihazı (Canon Full Auto Tonometer TX-F®, Canon, ABD) ile yapıldı.
3. Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ölçümü yapıldı.
4. Biyomikroskopik ön segment muayenesi ve takiben 78 D asferik lens ile dilate fundus muayenesi yapıldı.
5. SD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile maküla analizi yapıldı.
6. ChromaTest ile renk kontrast eşığı ölçümü yapıldı.
7. KA maksimum duyarlılık değeri ölçümü ve fERG ölçümleri Ganzfeld küresi (Metrovision MonPackONE, Perenchies, Fransa) kullanılarak yapıldı.

3.1 Testler İçin Kayıt Özellikleri

3.1.1 Renk Kontrast Eşığı Ölçümü

ChromaTest, yaşa göre düzeltilmiş tritan (mavi-sarı) ve protan (kırmızı-yeşil) renk kontrast eşığını analiz eden bir bilgisayar programıdır. Bu programda harfler, aynı parlaklıktaki farklı renklerin olduğu arka plan üzerinde görüntülenir. Hasta ekrana belli bir mesafeden oturur böylece retinanın merkezi 6,5 derecesini test eden görüntünün oluşması sağlanır. Modifiye ikili arama yöntemi ile bilgisayar tarafından testin uç noktası belirlenir. Eğer hastanın yanıtı doğruysa, bir sonraki gösterimde harf ve arka plan arasındaki renk kontrast farkı yarıya iner. Eğer cevap yanlış olur ise, bir sonraki gösterimde renk kontrast farkı iki katına çıkar. Yanlış yanıtlar testi uzatır ancak son renk kontrast eşığını etkilemez. Bu yöntem ile bilgisayar tarafından platoya ulaşmış olan son renk kontrast eşık duyarlılığı belirlenmiş olur.

İşleme başlamadan önce olgunun ne görmesi beklediğine dair kısa bir açıklama yapılır ve sorusu varsa cevaplanır. Olgunun sol gözü kapatılır. Ekranda sırası ile çıkan harfler gönüllü tarafından yanıtlanır ve işlem uygulayıcısı tarafından doğru veya yanlış olarak programın kullanıcı ekranında işaretlenir. Program tarafından saptanan renk kontrast eşık sensitivitesi (%) ve standart sapma (SS) değeri dökümanite edilir. Tüm görüntü analizleri aynı araştırmacı (HBT) tarafından yapılmıştır.

3.1.2 Karanlık adaptasyonu Maksimum Duyarlılık Ölçümü

KA testi, Ganzfeld küresi (Metrovision MonPackONE, Perenchies, Fransa) kullanılarak yapıldı. Test öncesi olgu işlem hakkında bilgilendirildi, sorusu varsa cevaplandı. KA fazına geçilmeden 5 dakikalık (dk), 300 kandela/metre² (cd/m²), 525 nm dalgaboyunda yeşil ışık ile aydınlık adaptasyonu sağlandı. Takiben olgunun tam karanlık ortamda, 10 derece boyutunda, 50 milisaniye (ms) uyaran süresine sahip, 525 nm dalgaboyunda yeşil ışık uyaranlarını algılaması ve elindeki butona basması istendi. Doğru cevap ile uyaran yoğunluğu azaldı. Yanlış verilen cevap ile uyaran yoğunluğu arttı. Test sırasında hastanın güvenilirliği, görülmeyen uyaran ile test edildi. Maksimum duyarlılık eşik değeri (desibel) KA sonrasında ölçüldü. Ölçümler aynı teknisyen tarafından yapıldı.

3.1.3 Flaş Elektroretinografi Ölçümü

fERG testi (Metrovision MonPackONE, Perenchies, Fransa) için 2015 yılında tanımlanan ISCEV standartlarına uygun klinik protokol uygulandı. Test öncesi her iki göz pupillalarında yeterli midriyazis oluşması için (en az 8 milimetre pupiller genişlik olacak şekilde) %0,5'lik tropikamid (Tropamid®; Bilim, Türkiye) ve %2,5'luk fenilefrin (Mydfrin®; Alcon Laboratories, USA) kullanıldı. En az 20 dk'lık KA yapıldı. Her iki göze bir damla %0.5'lik proparakain HCl (Alcaine®; Alcon Laboratories, USA) damlatıldı. HK-Loop skleral elektrodlar alt konjonktival keseye, referans elektrodlar dış kantusun 2 santimetre lateraline, toprak elektrodlar ise alın bölgesine yerleştirildi. İlk olarak rod cevabı elde edilmesi amacıyla aralarında minimum 2 saniyenin (sn) olduğu, 0.010 kandela·saniye·metre⁻² (cd·sn·m⁻²) zayıf flaş ışığı uygulanır. KA devam ederken maksimal kombine cevap elde edilmesi amacıyla aralarında minimum 20 sn olduğu, 10 cd·sn·m⁻² kuvvetli flaş ışık uyararı verilerek yanıtlar kaydedildi. Bu aşamadan sonra oda ışığı ve Ganzfeld küresinin 30 cd·sn·m⁻² kuvvetinde zemin aydınlatması açıldı. En az 10 dk boyunca aydınlığa adaptasyon sağlandı. Kon yanıtı, beyaz zemin illüminasyonunda en az 0,5 sn aralıklı standart 3 cd·sn·m⁻² flaş ile kaydedildi. Takibinde 30 Hertz (Hz) fliker yanıtlar ise 30 Hz frekansta eşit zaman aralıklı standart 3 cd·sn·m⁻² flaş ile kaydedildi. FNC, 10 cd·m⁻² mavi zemin aydınlatma (450-485 nm) altında, aralarında 1 sn'nin olduğu yüksek dalga boyulu (630-660 nm) 5 cd·sn·m⁻² kırmızı flaş ışığı (630-660 nm) ile kaydedildi. Test boyunca tüm retinanın eşit şekilde uyarılmasını sağlamak amacıyla hastanın Ganzfeld küresindeki

fiksasyon noktasına bakması sağlandı. Test bitiminde, sağ gözün rod cevabı b dalgası latansı (ms) ve amplitüdü (mikrovolt (μV)), maksimal cevap a dalgası latansı (ms) ve amplitüdü (μV) ve b dalgası latansı(ms) ve amplitüdü (μV), kon cevabı a dalgası latansı (ms) ve amplitüdü (μV) ve b dalgası latansı (ms) ve amplitüdü (μV), 30 Hz fliker yanıtı dalga amplitüdü (μV), FNC amplitüdü (μV) kaydedildi. Ölçümler aynı teknisyen tarafından yapıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Araştırmada diabet hastalarının ve kontrol grubundaki katılımcıların demografik özelliklerini ve RKE, KA maksimum duyarlılık, fERG parametrelerini değerlendirmek amacıyla ortalama, yüzde, SS gibi betimleyici istatistiksel yöntemler kullanıldı. Diabet ve kontrol grubu arasında kategorik özelliklerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi, iki grup arasında ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Buna ek olarak cinsiyetler arası parametreleri karşılaştırmak amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Diabet hastalarının hastalık süreleri ve yaşları ile parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Araştırmada kullanılan istatistiksel analizler IBM SPSS 22.0 programı aracılığı ile yapıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Araştırmada değerlendirilen diabet hastalarının 17'si (%54,8) erkek, 14'ü (%45,2) kadındı. Kontrol grubunda yer alan bireylerin ise 12'si (%57,1) erkek, 9'u (%42,9) kadındı. Diabet hastaları ve kontrol grubunda yapılan karşılaştırmada iki grup arasında cinsiyet oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($X^2=0,02$, $p=0,870$) bulundu (Tablo 4.1). Buna ek olarak diabet hastalarının hastalık süresi 1-29 yıl arasında değişmekte olup, hastalık süre ortalaması $14,83\pm 8,28$ yıl idi. Diabetik hastaların tümü hafif tip NPDR'ye sahipti.

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması

		Diabet Grubu	Kontrol Grubu	Analiz	p
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Erkek	17 (54,8)	12 (57,1)	$X^2=0,02$	0,870
	Kadın	14 (45,2)	9 (42,9)		

$X^2=$ Ki-Kare Analizi

Diabet hastalarının yaş ortalaması $55,45\pm 9,01$ yıl, kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $54,86\pm 5,61$ yıl idi. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada yaş ortalamalarının istatistiksel açıdan farklı olmadığı ($Z=-0,2$, $p>0,05$) bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	Diabet Grubu		Kontrol Grubu		Analiz	p
	Ort. \pm SS.	Min.-Med.-Mak.	Ort. \pm SS.	Min.-Med.-Mak.		
Yaş	$55,45\pm 9,01$	39-56-73	$54,86\pm 5,61$	41-55-65	$Z=-0,21$	0,837

$Z=$ Mann-Whitney U testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Med.=Medyan

Mak.=Maksimum

Diabet ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırma sonucunda protan SS ($Z=-5,70$, $p<0,001$), tritan SS ($Z=-5,53$, $p<0,001$), protan RKE ($Z=-5,66$, $p<0,001$) ve tritan RKE ($Z=-5,43$, $p<0,001$) değer ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede diabet grubunda yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Diabet ve kontrol grubu arasında protan ve tritan RKE ve SS değerlerinin karşılaştırılması

	Diabet Grubu (n=31)	Kontrol Grubu (n=21)		
	Ort.±SS. (Min., Med., Maks.)	Ort.±SS. (Min., Med., Maks.)	Z	p
Protan SS	1,62±3,27 (-0,30, 0,70, 17,60)	-0,51±0,33 (-1,00, -0,50, 0,10)	-5,70	<0,001
Tritan SS	5,57±4,33 (1,10, 5,30, 18,30)	0,54±1,36 (-0,70, 0,20, 5,30)	-5,53	<0,001
Protan RKE	4,06±3,69 (2,00, 3,00, 22,00)	1,70±0,46 (1,00, 1,70, 2,50)	-5,66	<0,001
Tritan RKE	15,82±8,64 (6,70, 15,40, 41,20)	5,83±2,76 (3,20, 5,10, 15,20)	-5,43	<0,001

Z=Mann-Whitney U testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma Min.=Minimum, Mak.=Maksimum, Med.=Medyan

Diabet ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada KA maksimum duyarlılık ($Z=-2,14$, $p=0,032$) değer ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede diabet grubunda yüksek bulundu. Diabet ve kontrol grubu arasında fERG parametreleri karşılaştırıldığında rod cevabı b dalgası latansı ($Z=-2,80$, $p=0,005$), maksimal cevap a dalgası amplitüdü ($Z=-3,07$, $p=0,002$) değer ortalamaları diabet grubunda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek, maksimal cevap b dalgası latansı ($Z=-3,55$, $p<0,001$) değer ortalaması ise kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu. Buna ek olarak diabet grubu ve kontrol grubu arasında rod cevabı b dalgası amplitüdü, maksimal cevap a dalgası latansı, maksimal cevap b dalgası amplitüdü, kon cevabı a dalgası latansı, kon cevabı a dalgası amplitüdü, kon cevabı b dalgası latansı, kon cevabı b dalgası amplitüdü, 30 Hz fliker cevabı amplitüdü ve FNC amplitüd değerlerinin ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($p>0,05$) bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Diabet ve kontrol grubu arasında KA ve fERG parametrelerinin karşılaştırılması

	Diabet Grubu (n=31)	Kontrol Grubu (n=21)	Z	P
	Ort.±SS. (Min., Med., Maks.)	Ort.±SS. (Min., Med., Maks.)		
KA	65,97±4,52 (55,00, 66,00, 76,00)	68,71±5,59 (56,00, 69,00, 80,00)	-2,14	0,032
Rod b (ms)	86,98±10,03 (61,60, 86,40, 104,00)	79,30±7,53 (66,10, 79,30, 97,10)	-2,80	0,005
Rod b (µV)	106,44±42,21 (17,00, 108,00, 184,00)	127,30±32,76 (63,40, 120,00, 209,00)	-1,78	0,075
Mak a (ms)	20,65±3,06 (15,60, 21,80, 25,30)	21,34±2,53 (14,70, 21,80, 25,30)	-1,04	0,300
Mak a (µV)	104,75±35,44 (29,70, 100,00, 172,00)	77,71±20,98 (35,40, 76,60, 114,00)	-3,07	0,002
Mak b (ms)	41,87±5,31 (33,30, 40,40, 58,10)	46,16±3,43 (38,60, 45,70, 52,80)	-3,55	<0,001
Mak b (µV)	191,71±49,49 (102,00, 191,00, 287,00)	169,95±33,77 (114,00, 167,00, 248,00)	-1,70	0,090
Kon a (ms)	16,36±2,00 (11,10, 16,40, 22,60)	15,88±1,47 (13,70, 15,50, 19,90)	-1,43	0,154
Kon a (µV)	12,13±4,58 (3,20, 10,90, 25,00)	13,33±6,48 (4,10, 11,80, 28,20)	-0,11	0,911
Kon b (ms)	33,97±1,84 (31,40, 33,20, 39,40)	33,28±1,68 (31,40, 33,20, 38,50)	-1,66	0,097
Kon b (µV)	49,95±18,33 (16,30, 52,70, 91,50)	50,40±12,07 (34,20, 47,00, 83,30)	-0,16	0,874
Fliker (µV)	40,72±15,55 (4,90, 42,60, 79,40)	35,34±16,38 (11,30, 35,00, 85,40)	-1,46	0,143
FNC (µV)	20,82±7,89 (0,10, 20,00, 35,70)	25,33±9,56 (10,40, 24,00, 44,40)	-1,62	0,105

Z=Mann-Whitney U testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma Min.=Minimum, Mak.=Maksimum, Med.=Medyan

Diabet grubunda cinsiyete göre yapılan karşılaştırma sonucunda protan SS (Z=-0,02, p=0,984), tritan SS (Z=-0,75 p=0,451), protan RKE (Z=-0,13, p=0,889) ve tritan RKE (Z=-0,85, p=0,393) değer ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Diabet grubu arasında cinsiyete göre protan ve tritan RKE ve SS değerlerinin karşılaştırılması

	Erkek (N=17)	Kadın (N=14)	Z	P
	Ort.±SS.	Ort.±SS.		
Protan SS	2,16±4,25	0,96±1,23	-0,02	0,984
Tritan SS	4,99±4,15	6,28±4,59	-0,75	0,451
Protan RKE	4,63±4,79	3,37±1,49	-0,13	0,889
Tritan RKE	14,63±8,27	17,24±9,16	-0,85	0,393

Z=Mann-Whitney U testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Diabet grubunda cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada rod cevabı b dalgası amplitüdü ($Z=-2,28$, $p=0,022$) değerleri ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede kadınlarda yüksek bulundu. Buna ek olarak KA maksimum duyarlılık, rod cevabı b dalgası latansı, maksimal cevap a dalgası latansı, maksimal cevap a dalgası amplitüdü, maksimal cevap b dalgası latansı, maksimal cevap b dalgası amplitüdü, kon cevabı a dalgası latansı, kon cevabı a dalgası amplitüdü, kon cevabı b dalgası latansı, kon cevabı b dalgası amplitüdü, 30 Hz fliker cevabı amplitüdü ve FNC amplitüdü değerlerinin ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($p>0,05$) bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Diabet grubu arasında cinsiyete göre fERG ve KA parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek (N=17)	Kadm (N=14)	Z	P
	Ort.±SS.	Ort.±SS.		
KA	66,41±4,64	65,43±4,48	-0,86	0,391
Rod b (ms)	85,53±11,08	88,75±8,67	-0,69	0,487
Rod b (μ V)	89,96±35,83	126,46±41,76	-2,28	0,022
Mak a (ms)	20,34±3,15	21,03±3,01	-0,46	0,644
Mak a (μ V)	104,58±28,16	104,96±43,84	-0,08	0,937
Mak b (ms)	40,07±3,49	44,06±6,37	-1,79	0,073
Mak b (μ V)	176,24±46,08	210,50±48,44	-1,79	0,074
Kon a (ms)	16,34±1,45	16,39±2,57	-0,14	0,887
Kon a (μ V)	11,34±4,56	13,09±4,60	-1,21	0,226
Kon b (ms)	33,71±1,62	34,28±2,09	-0,69	0,492
Kon b (μ V)	45,69±19,48	55,12±15,98	-1,87	0,062
Fliker (μ V)	38,22±11,71	43,76±19,26	-1,19	0,234
PNR (μ V)	20,20±9,02	21,56±6,51	-0,24	0,812

Z=Mann-Whitney U testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Kontrol grubu arasında cinsiyete göre yapılan karşılaştırma sonucunda protan SS ($Z=-1,97$, $p=0,049$) ve protan RKE ($Z=-2,03$, $p=0,042$) değer ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede erkeklerde yüksek olduğu, buna ek olarak tritan SS ($Z=-0,36$, $p=0,721$) ve tritan RKE ($Z=-0,35$, $p=0,722$) değer ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Kontrol grubu arasında cinsiyete göre protan ve tritan RKE ve SS değerlerinin karşılaştırılması

	Erkek (n=12)	Kadın (n=9)	Z	p
	Ort.±SS.	Ort.±SS.		
Protan SS	-0,39±0,31	-0,67±0,32	-1,97	0,049
Tritan SS	0,43±0,85	0,70±1,89	-0,36	0,721
Protan RKE	1,89±0,41	1,45±0,42	-2,03	0,042
Tritan RKE	5,60±1,78	6,13±3,81	-0,35	0,722

Z=Mann-Whitney U testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Kontrol grubu arasında cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada maksimal cevap a dalgası amplitüdü ($Z=-2,28$, $p=0,023$) değerleri ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede kadınlarda yüksek bulundu. Buna ek olarak KA maksimum duyarlılık, rod cevabı b dalgası latansı, rod cevabı b dalgası amplitüdü, maksimal cevap a dalgası latansı, maksimal cevap b dalgası latansı, maksimal cevap b dalgası amplitüdü, kon cevabı a dalgası latansı, kon cevabı a dalgası amplitüdü, kon cevabı b dalgası latansı, kon cevabı b dalgası amplitüdü ve FNC amplitüdü değerlerinin ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($p>0,05$) bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Kontrol grubu arasında cinsiyete göre KA ve fERG parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek (n=12)	Kadın (n=9)	Z	p
	Ort.±SS.	Ort.±SS.		
KA	68,25±3,91	69,33±7,50	-0,89	0,373
Rod b (ms)	80,97±8,51	77,07±5,71	-1,32	0,186
Rod b (μ V)	123,33±33,95	132,60±32,30	-1,74	0,082
Mak a (ms)	22,03±2,21	20,42±2,77	-1,89	0,058
Mak a (μ V)	68,10±15,04	90,52±21,58	-2,28	0,023
Mak b (ms)	46,43±3,01	45,80±4,09	-0,11	0,915
Mak b (μ V)	159,92±32,17	183,33±32,79	-1,56	0,118
Kon a (ms)	16,31±1,61	15,30±1,08	-1,59	0,113
Kon a (μ V)	13,38±5,41	13,27±8,04	-0,35	0,722
Kon b (ms)	33,49±1,83	32,99±1,52	-0,81	0,419
Kon b (μ V)	50,55±9,79	50,21±15,24	-0,25	0,804
Fliker (μ V)	33,81±11,74	37,39±21,75	0,00	AAD
PNR (μ V)	23,94±9,09	27,18±10,39	-0,853	0,394

Z=Mann-Whitney U testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, AAD=Analiz Anlamlı Değil

Diabet ve kontrol grubunda yer alan kadınlar arasında yapılan karşılaştırmada protan SS ($Z=-3,79$, $p<0,001$), tritan SS ($Z=-3,50$, $p<0,001$), protan RKE ($Z=-3,82$, $p<0,001$) ve tritan RKE ($Z=-3,46$, $p<0,001$) değer ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede diabetli kadınlarda yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.9). Buna ek olarak diabet ve kontrol grubunda yer alan erkekler arasında yapılan karşılaştırmada protan SS ($Z=-4,28$, $p<0,001$), tritan SS ($Z=-4,23$, $p<0,001$), protan RKE ($Z=-4,17$, $p<0,001$) ve tritan renk RKE ($Z=-4,06$, $p<0,001$) değer ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede diabetli erkeklerde yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Diabet ve kontrol grubu arasında cinsiyete göre protan ve tritan RKE ve SS değerlerinin karşılaştırılması

	Diabet Erkek (n=17)	Kontrol Erkek (n=12)	Z	p	Diabet Kadın (n=14)	Kontrol Kadın (n=9)	Z	P
	Ort.±SS.	Ort.±SS.			Ort.±SS.	Ort.±SS.		
Protan SS	2,16±4,25	-0,39±0,31	-4,28	<0,001	0,96±1,23	-0,67±0,32	-3,79	<0,001
Tritan SS	4,99±4,15	0,43±0,85	-4,23	<0,001	6,28±4,59	0,70±1,89	-3,50	<0,001
Protan RKE	4,63±4,79	1,89±0,41	-4,17	<0,001	3,37±1,49	1,45±0,42	-3,82	<0,001
Tritan RKE	14,63±8,27	5,60±1,78	-4,06	<0,001	17,27±9,16	6,13±3,81	-3,46	<0,001

Z=Mann-Whitney U testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Diabet ve kontrol grubunda yer alan kadınlar arasında yapılan karşılaştırmada rod cevabı b dalga latansı ($Z=-2,87$, $p=0,004$) değer ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede diabetli kadınlarda yüksek bulundu. Bunun yanında, KA maksimum duyarlılık ve diğer fERG parametre ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($p>0,05$) bulundu (Tablo 4.10).

Diabet ve kontrol grubunda yer alan erkekler arasında yapılan karşılaştırmada, maksimal cevap a dalgası amplitüdü ($Z=-3,70$, $p<0,001$) değer ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede diabetli erkeklerde yüksek bulundu. Rod cevabı b dalgası amplitüdü ($Z=-2,08$, $p=0,037$) ve maksimal cevap b dalgası latansı ($Z=-3,86$, $p<0,001$) değer ortalamaları ise istatistiksel açıdan anlamlı derecede kontrol grubu erkeklerinde yüksek bulundu. KA maksimum duyarlılık ve diğer fERG parametre ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ($p>0,05$) bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Diabet ve kontrol grubu arasında cinsiyete göre KA ve fERG parametrelerinin karşılaştırılması

	Diabet Erkek (n=17)	Kontrol Erkek (n=12)	Z	p	Diabet Kadın (n=14)	Kontrol Kadın (n=9)	Z	P
	Ort.±SS.	Ort.±SS.			Ort.±SS.	Ort.±SS.		
KA	66,41±4,64	68,25±3,91	-1,11	0,266	65,43±4,48	69,33±7,50	-1,71	0,088
Rod b (ms)	85,53±11,08	80,97±8,51	-1,24	0,214	88,75±8,67	77,07±5,71	-2,87	0,004
Rod b (µV)	89,96±35,83	123,33±33,95	-2,08	0,037	126,46±41,76	132,60±32,30	-0,44	0,659
Mak a (ms)	20,34±3,15	22,03±2,21	-1,54	0,123	21,03±3,01	20,42±2,77	-0,14	0,892
Mak a (µV)	104,58±28,16	68,10±15,04	-3,70	<0,001	104,96±43,84	90,52±21,58	-0,76	0,449
Mak b (ms)	40,07±3,49	46,43±3,01	-3,86	<0,001	44,06±6,37	45,80±4,09	-1,17	0,242
Mak b (µV)	176,24±46,08	159,92±32,17	-1,02	0,308	210,50±48,44	183,33±32,79	-1,45	0,147
Kon a (ms)	16,34±1,45	16,31±1,61	-0,32	0,750	16,39±2,57	15,30±1,08	-1,65	0,099
Kon a (µV)	11,34±4,56	13,38±5,41	-0,77	0,438	13,09±4,60	13,27±8,04	-0,54	0,592
Kon b (ms)	33,71±1,62	33,49±1,83	-0,63	0,526	34,28±2,09	32,99±1,52	-1,67	0,095
Kon b (µV)	45,69±19,48	50,55±9,79	-0,89	0,376	55,12±15,98	50,21±15,24	-1,23	0,219
Fliker (µV)	38,22±11,71	33,81±11,74	-0,75	0,452	43,76±19,26	37,39±21,75	-1,26	0,208
PNR (µV)	20,20±9,02	23,94±9,09	-0,87	0,376	21,56±6,51	27,18±10,39	-1,64	0,101

Z=Mann-Whitney U testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Spearman Korelasyon Analizine göre diabet hastalarında hastalık süresinin Protan RKE, Tritan RKE, KA maksimum duyarlılık değeri ve fERG parametreleri ile anlamlı derecede istatistiksel ilişki göstermediği ($p>0,05$) bulundu. Diabet hastalarının yaşı ve maksimal cevap a dalgası latansı ($r=0,418$, $p=0,019$), maksimal cevap b dalgası latansı ($r=0,426$, $p=0,017$), kon cevabı b dalgası latansı ($r=0,387$, $p=0,031$) değerleri arasında anlamlı derecede pozitif ilişki olduğu bulundu. Ek olarak diabet hastalarının yaşı ile maksimal cevap a dalgası amplitüdü ($r=-0,537$, $p=0,002$), maksimal cevap b dalgası amplitüdü ($r=-0,420$, $p=0,019$), kon cevabı b dalgası amplitüdü ($r=-0,427$, $p=0,017$), FNC amplitüdü ($r=-0,470$, $p=0,008$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki olduğu bulundu. Protan RKE, Tritan RKE, KA maksimum duyarlılık değeri ve diğer fERG parametreleri ile diabetli olguların yaşı arasında istatistiksel ilişki gösterilmedi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Diabet grubunda yaş ve hastalık süresinin RKE, KA ve fERG parametreleri ile ilişkisi

		Yaş	Hastalık Süresi
Protan RKE	r	0,235	-0,164
	p	0,204	0,378
Tritan RKE	r	0,257	-0,006
	p	0,163	0,973
Protan SS	r	0,162	0,015
	p	0,384	0,937
Tritan SS	r	0,216	0,154
	p	0,242	0,409
KA	r	-0,262	-0,096
	p	0,154	0,607
Rod b (ms)	r	0,265	-0,073
	p	0,150	0,698
Rod b (μ V)	r	-0,099	0,198
	p	0,596	0,285
Mak a (ms)	r	0,418	0,289
	p	0,019	0,115
Mak a (μ V)	r	-0,537	-0,187
	p	0,002	0,315
Mak b (ms)	r	0,426	0,276
	p	0,017	0,133
Mak b (μ V)	r	-0,420	-0,041
	p	0,019	0,828
Kon a (ms)	r	0,138	0,120
	p	0,460	0,519
Kon a (μ V)	r	-0,327	0,098
	p	0,073	0,599
Kon b (ms)	r	0,387	0,092
	p	0,031	0,622
Kon b (μ V)	r	-0,427	0,182
	p	0,017	0,328
Fliker (μ V)	r	-0,142	0,030
	p	0,446	0,872
PNR (μ V)	r	-0,470	0,182
	p	0,008	0,327

5. TARTIŞMA

5.1 Renk Kontrast Eşiği

Psikofiziksel ölçümlerin diabetin görme sistemi üzerindeki etkilerini izlemek için yararlı olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışma, DR varlığında veya yokluğunda diabetle ilişkili renk görme kayıplarını tanımlamış ve diabetik hastalık durumunu göstermek için bu görsel işlevi bir biyobelirteç olarak kullanmıştır (Hyvärinen ve ark 1983, Bresnick ve ark 1985, Fong ve ark 1999, Feitosa-Santana ve ark 2010, Gualtieri ve ark 2013). Anormal protan ve özellikle tritan renkli görme DR varlığı ile ilişkilidir (Treager ve ark 1993). DR hastalarında gelişen renkli görme bozukluğunun mekanizması net olarak açıklanamamış olsa da, retinal oksijen satürasyonunun azalmış olmasının bozulmuş renkli görme ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Yapılan bir çalışmada solunan oksijen ile birlikte renk kontrast eşiğinin düşürüldüğü bildirilmiştir (Dean ve ark 1997). Shiba ve ark. (2009) gece 5 defadan fazla 'dipping' (Oksijen satürasyonunun %10'dan fazla düşmesi) yaşayan uyku apnesi olan diabetik hastalarda, DR insidansı ve şiddetinin kontrol diabetik hastalardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Arden ve ark. (2010) hafif-orta düzey diabetik retinopatisi olan olgularda, karanlık şartlarda ışık etkisiyle azalan retinal hipoksinin, tritan renk kontrast eşiğini düşürdüğünü ve DR bulgularında anatomik düzelme sağladığını bildirmişlerdir. Olguların renk kontrast eşiğini ChromaTest ile değerlendirmişlerdir. Yine yapılan başka bir çalışmada, non diabetik hastalarda yüksek irtifa ile renkli görmede oluşan bozulmanın, oksijen satürasyonunun yükselmesiyle düzeldiği bildirilmiştir (Richalet ve ark 1989).

Chromatest renk eşik hassasiyetini belirleyen bir testtir. Diabetli olgularda tritan ve protan renk kontrast eşik değeri anlamlı olarak kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak bulunmuştur.

Wong ve ark. (2008) NPDR'li hastalar ile retinopatisi olmayan diabetik hastaları karşılaştırdıklarında, protan RKE'de her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamışken, tritan RKE anlamlı olarak proliferatif olmayan diabetik retinopatili hastalarda artmış olarak bulmuşlardır. Maküler ödem olan grupta ise protan ve tritan renk kontrast eşikleri, her iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Wong ve ark. renk kontrast eşiği ölçümlerinde Chromatest'i kullanmışlardır. Al Saeidi ve ark. (2013) ChromaTest kullanarak RKE'nin saptanması amacıyla yapmış oldukları bir çalışmada, düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ve üzeri olan, tedavi edilmemiş nonproliferatif diabetik retinopati tanılı 61'inde maküla ödemi olan, 42 hastanın 83 gözünü çalışmaya dahil

etmişlerdir. Tritan ekseninde daha belirgin olmak üzere hem tritan hem de protan RKE'de azalma saptanmış ve tritan RKE'deki bozulmanın, OCT ile ölçülen maküla kalınlığındaki artış ile daha iyi korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

FM 100 ton testi, anomaloskop ve diğerleri gibi çeşitli renk görme değerlendirmeleri ile DRP'de kazanılmış renk görme bozukluklarının varlığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, FM 100 ton testi, Farnsworth D-15 ve Lanthony D-15 testleri gibi geleneksel konvansiyonel renk ayırım testleri yetersizdir ve yaygın tarama amaçları için yeterince hassas değildir. Örneğin, Green ve ark. (1985) FM 100 ton testini görmeyi tehdit eden DR olgularında bir tarama cihazı olarak incelemişler, testin %73 duyarlılığa ve %66 özgüllüğe sahip olduğunu bulsalar da, testin ciddi retinopatinin saptanması için yeterince duyarlılığa olmadığı sonucuna varmışlardır. Benzer bir çalışmada, Bresnick ve ark. (1985) % 65 duyarlılık ve % 59 özgüllük bildirmiş ve FM 100 ton testinin ofis ortamında uygulanmasının zor ve hantal olduğu sonucuna varmışlardır.

Literatürde DR'li olgularda kazanılmış renkli görme kusurlarını değerlendiren çalışmalar yanında, DR saptanmamış diabetik olgularda da renkli görme kusurlarının varlığını inceleyen çalışmalar mevcuttur. Tan ve ark. (2017) DR'si olmayan tip 2 diabetli olgularda Farnsworth D-15 testi kullanmışlar ve %22,3 oranında tritan ağırlıklı bozulmuş renkli görmeyi saptamışlardır. Gualtieri ve ark. (2013) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise DR'si olmayan tip 2 diabetli hastalarda hem protan hem de tritan eksenlerde bozulmuş renkli görme saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, diabetli olguların hastalık süresi ve yaşı ile renk kontrast eşliğinde bozulma arasında ilişki gösterilmemiştir. Yapılan bir çalışmada, diabetik retinopati olgularda, tritan RKE ile hastalık süresi arasında ilişki bulunamazken, olgu yaşı ile anlamlı ilişki bildirilmiştir (Ong ve ark 2003). Başka bir çalışmada ise diabetli olgularda, RKE'de bozulma ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmışken, hasta yaşı arasında anlamlı ilişki saptandığı bildirilmiştir (Feitosa-Santana ve ark 2010). Çalışmamızda renk kontrast duyarlılığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde yapılmış önceki çalışmalarda da DR hastalarında, renk görme bozukluğu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir (Roy ve ark 1986, Fong ve ark 1999). Katarakt oluşumunun kısa dalga boyu ışığın preretinal absorpsiyonuna neden olabileceği bilinmektedir ve bu da tritan ekseninde renkli görme kusuruna neden olmaktadır (Knowles ve ark 1996). Çalışmamıza dahil edilen olgularda fakik veya psödo fak ayrımı yapılmadı. Tüm

olguların düzeltilmiş görme keskinliği 10/10 idi ve katarakt oluşumu olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

RKE'ni belirlemede hassas olması, invaziv olmaması, olgu açısından teste adaptasyonun kolay olması, ortalama 5 dakika sürmesi ve eğitilmiş teknisyen ve çok fazla ekipman gerektirmemesi ChromaTest'in avantajlarıdır. ChromaTest, DR'de tarama uygulamalarını geliştirmek için potansiyel bir ek yaklaşımdır.

5.2 Karanlık Adaptasyonu

%95'i rod olan fotoreseptör hücreler karanlığa adapte olduklarında, dış segmentlerinde bulunan katyon kanallarının açılmasıyla depolarize hale gelirler. Bu büyük içe doğru olan iyon akımına 'dark current' adı verilir (Thoreson 2007). Bu sayede glutamatın sinapslardan devamlı salınımı sağlanmış olur (Brandon ve Lam 1983). Katyon kanallarının açık kalması ve glutamat salınımının sürdürülmesi için enerji ihtiyacı ve oksijen tüketimi gerekmektedir (Hagins ve ark 1970, Hodgkin ve ark 1984). Bu enerjinin büyük kısmı, rod iç segmentlerinde yoğun olarak bulunan mitokondriler tarafından sağlanır (Okawa ve ark 2008). Karanlığa tam olarak adapte olduğunda, görsel duyarlılık maksimum seviyeye ulaşır ve yüksek enerji gerektiren bu işlem, vücudun herhangi bir dokusunun birim hacmi başına düşen en yüksek oksijen tüketimini gerektirir (Warburg ve ark 1927). Mutlak karanlıkta, oksijen miktarındaki azalma, üretilen enerji miktarında azalmaya ve görsel fonksiyonların bozulmasına neden olur. Karanlık adaptasyonu testi, diabetik hastalarda dış retina tabakasının işlevini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Rod ve kon maksimum hassasiyetleri belirlenir. Çalışmamızda NPDR'li olgular ile sağlıklı bireylerin karanlık adaptasyon testleri karşılaştırıldı. Katılımcıların karanlığa adaptasyonda nihai maksimum ışık duyarlılıkları desibel cinsinden ölçüldü. Diabet grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı derece DR'li olgularda maksimum ışık duyarlılığın daha düşük olduğu belirlendi. Literatürde diabet ve DR'de, karanlık adaptasyonu testinin sonuçlarının değerlendirildiği, rod ve kon duyarlılıkları ile ilgili farklı parametrelerin de kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bavinger ve ark. (2016) DR'li olguları DR seviyesine göre sınıflandırmış ve karanlığa adaptasyonu sağlıklı olgularla karşılaştırmışlardır. Karanlık adaptasyonunda kon duyarlılığının NPDR'li olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada olguların karanlığa adaptasyonunda zamana bağlı rod iyileşme oranı hesaplanmış ve hafif

NPDR'li olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmezken, orta NPDR'li ve daha ağır olgularda rod iyileşme zamanının kontrol grubuna göre etkilenmiş olduğu bildirilmiştir. Kon duyarlılığının rod iyileşme oranına göre daha geç bozulduğunu bildirmişlerdir. Hsiao ve ark. (2019) ise diabetik olgularda, karanlık adaptasyonunda 5×10^{-3} cd/m² ışık hassasiyet seviyesinin tekrar kazanılması için gereken süre olarak belirledikleri rod yakalama zamanını incelemişler ve retinal vasküler perfüzyon yoğunluğuyla karşılaştırmışlardır. Diabetik olguları, DR'si olmayan, NPDR'li ve PDR'li olarak 3'e ayırmışlar ve sağlıklı olgular ile karşılaştırmışlardır. Rod yakalama zamanının her 3 grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzadığını ve bu zamanın DR progresyonu ile uzama eğilimi gösterdiğini bildirmişlerdir. Retinal vasküler perfüzyon yoğunluğu ile rod yakalama zamanı arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Olguların yaşı ve hastalık süresi arası ile karanlığa adaptasyon arasında ilişki bulunmamıştır.

Dış retina katmanlarında bulunan fotoreseptör hücreleri ve retina pigment epitelindeki etkilenme ile diabetik olgularda bozulan karanlık adaptasyonun değerlendirilmesi, patoloji düzeyinin ortaya konması ve hastaların klinik takibi açısından önemlidir.

5.3 Flaş Elektroretinografi

fERG, tüm retinanın fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan invazif olmayan bir tekniktir ve edinilmiş retina hastalıklarının patolojisini anlamak için önemli bir klinik araç olarak kabul edilmektedir (Scholl ve Zrenner 2000). Diabet hastalarında fERG ile retinopatinin şiddeti ile ilişkili çok çeşitli değişiklikler gösterilmiş, PDR evresine ilermeden önce fERG bulgularının ve osilatuar potansiyel amplitüd değişikliklerinin belirlenmesinin progresyonun öngörülmesi açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (Tzekov ve Arden 1999).

Çalışmamızda NPDR'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun fERG bulgularını karşılaştırdık. DR'li hastaların tümü hafif tip NPDR'ye sahipti. Diabetik hastaların fERG'de rod cevabı b dalgası latansının kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamış olduğu, yine kontrol grubuna kıyasla diabetik hastalarda maksimal cevap a dalgası amplitüdünün anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Maksimal cevap b dalgası latansının ise kontrol grubunda diabetik hastalara göre anlamlı derecede uzamış olduğu bulundu. Diğer fERG parametreleri

değerlendirilmesinde her iki grup arasında anlamlı farklılıklar izlenmedi. Kontrol grubunda diabetik hastalara kıyasla maksimal cevap a dalgası amplitüdün anlamlı derecede düşük olması, maksimal cevap b dalgası latansının ise uzamış olması beklenmeyen sonuç olmakla beraber, olgu sayısının kısıtlı olmasının bu istatistiksel sonuca sebep olmuş olabileceği düşünüldü.

Chen ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, NPDR'li olguları hafif, orta ve ciddi NPDR'li olgular ile DR'si olmayan diabetik olguların fERG bulgularının değerlendirmişler ve hem sınıflar arasında hem de sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Hafif tip NPDR'li olguları sağlıklı bireyler ile karşılaştırdıklarında FNC amplitüdü hafif tip NPDR'li olgularda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak azalmış olduğunu, bununla birlikte rod cevabı b dalgası, maksimal cevap a ve b dalgası, kon cevabı a ve b dalgası, osilatuar potansiyeller ile 30 Hz fliker cevapları amplitüdülerinin her iki grupta anlamlı fark göstermediğini bildirmişlerdir. Yine her iki grup arasında latansların anlamlı olarak farklılık göstermediği bildirilmiştir. Çalışmadaki yaş ve cinsiyet oranları çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Chen ve ark. çalışmaları ile retinal nöropatinin DR'nin erken ve önemli bir bileşeni olduğunu, retinal ganglion hücrelerinden kaynaklandığı düşünülen FNC'daki değişikliklerin, bu hücrelerdeki bozulmayı göstermede diğer fERG parametrelerine göre daha hassas olduğunu bildirmişlerdir.

McAnany ve ark. (2019) DR'si olmayan diabetik hastalar ile hafif NPDR'li hastaların fliker yanıtlarını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Standard 31.25 Hz ve 62.5 Hz frekansta fliker yanıtlarını incelemişlerdir. Standard 31.25 Hz fliker ERG ile DR'si olmayan diabetik hastalar ve hafif NPDR'li hastaların amplitüd yanıtları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın 62,5 Hz frekansta ölçülen fliker yanıtlarda her iki grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak amplitüd azalması bildirmişlerdir. Yaş ve hastalık süresi ile fliker yanıtlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Büyük oranda bipolar hücre yanıtları ile oluşan fliker yanıtların, 62,5 Hz frekans ERG ile test edilmesi ile, erken dönemde retinal nöral disfonksiyonun gösterilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bir çalışmada 62,5 Hz fliker yanıtlarının OFF-Bipolar hücre kaynaklı, 31,25 Hz fliker yanıtlarının ise hem OFF hem de ON-Bipolar hücre kaynaklı olduğu, izole hiperpolarizan OFF-bipolar hücre hasarı ile 62,5 Hz fliker yanıtlarının etkilenebileceği bildirilmiştir (Kondo ve Sieving 2001).

Çalışmamızda fERG parametreleri ile olguların hastalık süresi arasında istatistiksel

ilişki gösterilemedi. Diabetli olguların yaşı ile maksimal cevap a ve b dalgası latansı, kon cevabı b dalgası latansı değerleri arasında anlamlı derecede pozitif ilişki, maksimal cevap a ve b dalgası amplitüdü, kon cevabı b dalgası amplitüdü, FNC amplitüdü değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki olduğu bulundu. Bir çalışmada hem DR prevalansı hem de DR şiddeti yaş ile ilişkili bulunmuştur (Klein ve ark 1984). Bununla birlikte yaşın ERG parametrelerine etkisini inceleyen çalışmalarda, yaşla birlikte amplitüd değerlerinin azaldığı, latans sürelerinin ise uzadığı bildirilmiştir (Weleber 1981, Wright ve ark 1985). Diabet grubunda cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada rod cevabı b dalgası amplitüdü istatistiksel açıdan anlamlı derecede kadınlarda yüksek bulundu. Kadınlardaki ve erkeklerdeki ERG değerlerini karşılaştıran çalışmalarda, kadınlardaki b dalgası amplitüdülerin erkeklerdekinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Vainio-Mattila 1951, Peterson 1968).

Diabette kısa dalga boyundaki ışığı algılayan S-kon fotoreseptör hücrelerindeki etkilenme diğer kon hücrelerindeki etkilenmeden önce başladığı Yamamoto ve ark. (1996) tarafından bildirilmiştir. S-kon fotoreseptör hücrelerindeki bozulma, görme keskinliğinin etkilenmediği erken dönemlerde karşımıza renk kontrast duyarlılığında bozulma ile ortaya çıkmaktadır. Renk kontrast duyarlılığı DR'nin derecesi ile orantılıdır. Görsel sistemdeki erken değişikliklerin tespitinde birçok olguda ERG'den daha hassas değerlendirme sağlar (Arden ve ark 1988). Özellikle santral renk kontrast duyarlılığı retinopati derecesi ile uyumludur.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hafif NPDR'ye sahip diabetik hastalarda tritan ve protan eksenlerinde RKE'de kuvvetli bozulma gösterilmiş ancak fERG yanıtlarında benzer farklılıklar gösterilememiştir. Hafif NPDR hasta grubunda ERG incelemelerinin nispeten normal olmasına karşın KA ve RKE'deki bozulmanın gösterilmiş olması ve çalışmamızın bu konudaki literatüre katkısı önemlidir.

Çalışmayı sınırlandıran bazı kısıtlamalar söz konusudur. Az olgu sayısı, olguların sadece tip 2 diabetik hastalardan oluşmuş olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında gösterilebilir. Daha geniş hasta grupları ile erken dönem DR'nin etkilerinin değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç olduğu gözükmemektedir.



7. KAYNAKÇA

- Abu El-Asrar AM, Imtiaz Nawaz M, Kangave D, Siddiquei MM, Geboes K. Osteopontin and other regulators of angiogenesis and fibrogenesis in the vitreous from patients with proliferative vitreoretinal disorders. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:493043.
- Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):363-5.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med.* 1994;331(22):1480-7.
- Al Saeidi R, Kernt M, Kreutzer TC, Rudolph G, Neubauer AS, Haritoglou C. Quantitative computerized color vision testing in diabetic retinopathy: A possible screening tool? *Oman J Ophthalmol.* 2013;6:36-9
- Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2012;366:1227-1239.
- Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem.* 1999;274(33):23463-7.
- Arden GB, Gunduz K, Perry S. Colour vision testing with a computer graphics system. *Clin Vis Sci.* 1988;2:303–320.
- Arden GB, Gündüz K, Perry S. Colour vision testing with a computer-graphics system: preliminary results. *Doc Ophthalmol.* 1988; 69:167-74.
- Arden GB, Gündüz MK, Kurtenbach A, Völker M, Zrenner E, Gündüz SB, et al. A preliminary trial to determine whether prevention of dark adaptation affects the course of early diabetic retinopathy. *Eye.* 2010;24:1149-55.
- Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes.* 2003;52(2):506–11.
- Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1156-1163.
- Bavinger JC, Dunbar GE, Stem MS, Blachley TS, Kwark L, Farsiu S, et al. The effects of diabetic retinopathy and pan-retinal photocoagulation on photoreceptor cell function as assessed by dark adaptometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:208-17.
- Becker RS. The visual process: Photophysics and photoisomerization of model visual pigments and the primary reaction. *Photochem Photobiol.* 1988;48:369-99.
- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):1-32.

- Bowmaker JK, Dartnall HJ, Mollon JD. Microspectrophotometric demonstration of four classes of photoreceptor in an old world primate, *Macaca fascicularis*. *J Physiol*. 1980;298:131e43.
- Brandon C, Lam DM. L-glutamic acid: a neurotransmitter candidate for cone photoreceptors in human and rat retinas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(16):5117–21.
- Bresnick GH, Condit RS, Palta M, Korth K, Groo A, Syrjala S. Association of hue discrimination loss and diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1317-24.
- Bresnick GH, Condit RS, Palta M, Korth K, Groo A, Syrjala S. Association of hue discrimination loss and diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1317-24.
- Brodie SE, Gupta PC, Irsch K, Jackson ML, Maufer TF, Strauss L, et al. The eye. In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco: The foundation of the American academy of ophthalmology; 2018. p. 37-81.
- Butler JM, Guthrie SM, Koc M, Afzal A, Caballero S, Brooks HL, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest*. 2005;115:86–93.
- Chen H, Zhang M, Huang S, Wu D. The photopic negative response of flash ERG in nonproliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2008;117:129-35.
- Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Mott R, Wu M, et al. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol*. 2009;175:2676–85.
- Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns, diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1961;66(3):366-78.
- Cole BL. Assessment of Inherited Color Vision Defects in Clinical Practice. *Clin.Exp. Optom*. 2007;90:157-75.
- Çömez AT, Doğan ÖK. Elektrofizyolojik Testler In: Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2015. p. 72-9.
- Dawson WW, Galloway NR. Early receptor potential: Origin and clinical applications. In: Heckenlively JR, Arden GB, editors. Principles and practice of clinical electroretinography. St. Louis: Mosby; 1991. p. 317-21.
- Dean FM, Arden GB, Dornhorst A. Partial reversal of protan and tritan colour defects with inhaled oxygen in insulin dependent diabetic subjects. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:27-30.
- Dell'Omo R, Semeraro F, Bamonte G, Cifariello F, Romano MR, Costagliola C. Vitreous mediators in retinal hypoxic diseases. *Mediators of Inflamm*. 2013;2013:935301.
- Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Sevinç A, Mehmet N, Savli H. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2002;16(2):163-70.

- Duh E, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox. *Diabetes*. 1999;48:1899-906.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS Report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98:742.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 12. *Ophthalmology*;98:823-33.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report No. 10. *Ophthalmology*. 1991;98:786-806
- Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1989;38(10):1203-6.
- Feitosa-Santana C, Paramei GV, Nishi M, Gualtieri M, Costa MF, Ventura DF. Color vision impairment in type 2 diabetes assessed by the D-15d test and the Cambridge Colour Test. *Ophthal Physiol Opt*. 2010;30:717-23.
- Feitosa-Santana C, Paramei GV, Nishi M, Gualtieri M, Costa MF, Ventura DF. Color vision impairment in type 2 diabetes assessed by the D-15d test and the Cambridge Colour Test. *Ophthal. Physiol. Opt*. 2010;30:717-23.
- Fong DS, Barton FB, Bresnick GH. Impaired color vision associated with diabetic retinopathy: Early treatment diabetic retinopathy study report No. 15. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:612-7.
- Friedburg C, Allen CP, Mason PJ, Lamb TD. Contribution of cone photoreceptors and postreceptoral mechanisms to the human photopic electroretinogram. *J Physiol*. 2004;556:819-34.
- Friendwald JS. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1950;33(8):1199.
- Fung BK, Hurley JB, Stryer L. Flow of information in the lighttriggered cyclic nucleotide cascade of vision. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78:152-6.
- Gardiner TA, Archer DB, Curtis TM, Stitt AW. Arteriolar involvement in the microvascular lesions of diabetic retinopathy: implications for pathogenesis. *Microcirculation*. 2007;14(1):25-38.
- Gardner TW. Histamine, ZO-1 and increased blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995;93:583-621.
- Gaudry M, Br  gerie O, Andrieu V, El Benna J, Pocidallo MA, Hakim J. Intracellular pool of vascular endothelial growthfactor in human neutrophils. *Blood*. 1997;90(10):4153-61.
- Green FD, Ghafour IM, Allan D, Barrie T, McClure E, Foulds WS. Colour vision of diabetics. *Br J Ophthalmol*. 1985;69:533-6.
- Gualtieri M, Feitosa-Santana C, Lago M, Nishi M, Ventura DF. Early visual changes in diabetic patients with no retinopathy measured by color discrimination and electroretinography. *Psychol Neurosci*. 2013;6:227-34.
- G  ndoĝan F  , Yolcu   . Kontrast Duyarlılık In: Aydın P. Akova YA, editors. *Temel G  z Hastalıkları*. Ankara: G  neş Tıp Kitapevi; 2015. p. 65-70.

- Gündüz K, Doğan ÖK, Pekel H. Elektrodiagnostik yöntemler (I) - Elektoretinografi ve elektrookülografi. *T. Oft. Gaz.* 1988;18:423-34.
- Gündüz MK, Er E. Oküler Elektrofizyolojik İncelemeler. *Güncel Retina* 2017;1(1):91-6.
- Gündüz MK. Retina ve Görme Yolları Anatomi ve Fizyolojisi- Elektrofizyolojik Özellikler. In: Tamçelik N, Doğan ÖK, Murat K, editors. *Oküler Elektrofizyoloji*. İstanbul: Galenos; 2011. p. 1-57.
- Hagins WA, Penn RD, Yoshikami S. Dark current and photocurrent in retinal rods. *Biophys J.* 1970;10(5):380-412.
- Hall JE. The Eye: II. Receptor and Neural Function of the Retina. In: Hall JE, editor. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 609-21.
- Harden A, Adams GGW, Taylor DSI. The electroretinogram. *Arch Dis Child.* 1989;64:1080-7
- Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:5106-15.
- He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res.* 2010;87:281-90.
- Hodgkin AL, McNaughton PA, Nunn BJ, Yau KW. Effect of ions on retinal rods from *Bufo marinus*. *J Physiol.* 1984;350:649-80.
- Hsiao CC, Hsu HM, Yang CM, Yang CH. Correlation of retinal vascular perfusion density with dark adaptation in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:1401-10
- Hyvärinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol.* 1983;61:94-101.
- Jousen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J.* 2004;18:1450-2.
- Kase S, Yokoi M, Saito W, Furudate N, Ohgami K, Kitamura M, et al. Increased osteopontin levels in the vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2007;39:143-7.
- Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res.* 2013;34:19-48.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(9):1217-28.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:520-6.

- Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, et al. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology*. 2003;110:2118-25.
- Klein, R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:258-68.
- Knels L, Worm M, Wendel M, Roehlecke C, Kniep E, Funk RH. Effects of advanced glycation end products-inductor glyoxal and hydrogen peroxide as oxidative stress factors on rat retinal organ cultures and neuroprotection by UK-14,304. *J Neurochem*. 2008;106:1876-87.
- Knowles PJ, Tregear SJ, Ripley LG, Casswell AG. Colour vision in diabetic and normal pseudophakes is worse than expected. *Eye (Lond)*. 1996;10:113-6.
- Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1970;69:403-14.
- Kondo M, Sieving PA. Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modeling analysis of component origins using glutamate analogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:305-12.
- Lee WJ, Kang MH, Seong M, Cho HY. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1426-30.
- Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem*. 1995;270:13333-40.
- Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Programme. *Eye(Lond)*. 2002;16:140-5.
- Loukovaara S, Robciuc A, Holopainen JM, Lehti K, Pessi T, Liinamaa J, et al. Ang-2 upregulation correlates with increased levels of MMP-9, VEGF, EPO and TGFβ1 in diabetic eyes undergoing vitrectomy. *Acta Ophthalmol*. 2012;91:531-9.
- Lutty GA. Effects of diabetes on the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:81-7.
- McAnany JJ, Park JC, Chau FY, Leiderman YI, Lim JI, Blair NP. Amplitude loss of the high-frequency flicker electroretinogram in early diabetic retinopathy. *Retina*. 2019;39:2032-9.
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update) *Doc Ophthalmol*. 2015;130:1–12.
- Melamud A, Hagstrom S, Traboulsi E. Color vision testing. *Ophthalmic Genet*. 2004;25:159–187.
- Mohan N, Monickaraj F, Balasubramanyam M, Rema M, Mohan V. Imbalanced levels of angiogenic and angiostatic factors in vitreous, plasma and postmortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2012;26:435–441.
- Mollon JD. Color vision: opsins and options. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4743e5.

- Murphy RP. Management of diabetic retinopathy. *Am Fam Physician*. 1995;51:785–796.
- Nagai R, Jinno M, Ichihashi M, Koyama H, Yamamoto Y, Yonei Y. Advanced glycation end products and their receptors as risk factors for aging. *Anti-Aging Medicine*. 2012;9:108-13.
- Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, et al. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem*. 2001;276:43748-55.
- Nathans J, Merbs SL, Sung CH, Weitz CJ, Wang Y. Molecular genetics of human visual pigments. *Annu Rev Genet*. 1992;26:403-24.
- Okawa H, Sampath AP, Laughlin SB, Fain GL. ATP consumption by mammalian rod photoreceptors in darkness and in light. *Curr Biol*. 2008;18:1917–21.
- Ong GL, Ripley LG, Newsom RSB, Casswell AG. Assessment of colour vision as a screening test for sight threatening diabetic retinopathy before loss of vision. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:747-52
- Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol*. 1987;105:1455-62.
- Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner E. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ*. 1992;305:678-83.
- Peterson H. The normal b potential in the single flash clinical electroretinogram. *Acta Ophthalmol*. 1968;Suppl 99:1-77.
- Pokorny J, Smith VC. Eye disease and color defects. *Vision Res*. 1986;26:1573–1584.
- Pritchard N, Edwards K, Shahidi AM, Sampson GP, Russell AW, Malik RA, et al. Corneal markers of diabetic neuropathy. *Ocul Surf*. 2011;9:17-28.
- Recep ÖF. Göz Anatomisi. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2016. p. 145-66.
- Richalet JP, Rutgers V, Bouchet P, Rymer JC, Keromes A, Duval-Amould G, et al. Diurnal variations of acute mountain sickness, colour vision, and plasma cortisol and ACTH at altitude. *Aviat Space Environ Med*. 1989;60:105–11.
- Roy MS, Gunkel RD, Podgor MJ. Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:225-8.
- Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, Rezaei KA, Lalezary M, Cherney E. Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5906-11.
- Scholl HP, Zrenner E. Electrophysiology in the investigation of acquired retinal disorders. *Surv Ophthalmol*. 2000;45:29-47.
- Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 1991;139(1):81-100.
- Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R, Rezzola S, Romano MR, Costagliola C. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease. *J Diabetes Res*. 2015;2015:582060.

- Shiba T, Sato Y, Takahashi M. Relationship between diabetic retinopathy and sleep-disordered breathing. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:1017-21.
- Simunovic MP. Acquired color vision deficiency. *Surv. Ophthalmol.* 2016;61:132–55.
- Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:362-67.
- Tan NC, Yip WF, Kallakuri S, Sankari U, Koh YLE. Factors associated with impaired color vision without retinopathy amongst people with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2017;17:29.
- Thoreson WB. Kinetics of synaptic transmission at ribbon synapses of rods and cones. *Mol Neurobiol.* 2007;36:205-23.
- Tigrel G. Retinanın vasküler hastalıkları. In: Aydın P, Akova YA. editors. *Temel Göz Hastalıkları.* Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2015 p. 655-76.
- Treager SD, Knowles PI, De Alwys DV, Reffin JP, Ripley LG, Casswell AG. Colour vision deficits predict the development of sight threatening disease with background retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:719.
- Tzekov R, Arden GB. The electroretinogram in diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 1999;44:53-60.
- Vainio-Mattila B: The clinical electroretinogram, II: The difference between the electroretinogram in men and women. *Acta Ophthalmol.* 1951;29:25-32.
- Verriest G, Caluwaerts MR. An evaluation of three new colour vision tests. *Mod Prob Ophthalmol.* 1978;19:131–135.
- Vojarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:455-61.
- Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol.* 1927;8:519–30.
- Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:782–792.
- Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Kurimoto M, et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:476-81.
- Weleber RG. The effect of age on human cone and rod ganzfeld electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;20:392-9.
- Wright CE, Williams DE, Drasdo N, Harding GF. The influence of age on the electroretinogram and visual evoked potential. *Doc Ophthalmol.* 1985;59:365-84.
- Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. *Current Pharm Biotechnol.* 2011;12:362-8.

- Yamamoto S, Kamiyama M, Nitta K, Yamada T, Hayasaka S. Selective reduction of the S cone electroretinogram in diabetes. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80:973-5.
- Yonemura D, Kawasaki K. The early receptor potential in the human electroretinogram. *Jpn J Physiol*. 1967;17:235-44.
- You JJ, Yang CM, Chen MS, Yang CH. Elevation of angiogenic factor Cysteine-rich 61 levels in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2012;32:103-11.
- Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *J Am Med Assoc (JAMA)*. 2010;304:649-56.
- Zhang X, Wang N, Barile GR, Bao S, Gillies M. Diabetic retinopathy: neuron protection as a therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45:1525-9.
- Zheng L, Kern TS. In vivo animal models of diabetic retinopathy. In: Hammes HP, Porta M, editors. *Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy*. Basel: Karger; 2010. p. 42-60.
- Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63:2454-63.