

Tip 2 Diabetli Hastaların Retinalarında Erken Nöronal Hasarın Değerlendirilmesi*

Evaluation of Early Neuronal Damage in the Retina of Type 2 Diabetic Patients

Seray ASLAN BAYHAN¹, Hasan ALİ BAYHAN¹, Ersin MUHAFAZ², Canan GÜRDAL³

ÖZ

Amaç: Tip 2 diabetin retina sinir lifi tabakasında (RSLT) ve makula ganglion hücre kompleksinde (GHK) nöronal hasarı işaret edebilecek bir incelmeye yol açıp açmadığını değerlendirmek ve bu hasara yol açabilecek çeşitli faktörlerle olası ilişkisini incelemek.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışma kapsamında 60 diabetik hastanın 60 gözü ve 40 kontrol hastasının 40 gözü (grup 1) değerlendirildi. Diabetik hastalar diabetik retinopatisi (DR) olmayanlar (grup 2) ve hafif DR'si olanlar (Grup 3) olarak iki alt gruba ayrıldı. Olguların RSLT ve GHK kalınlıkları RTVue (Optovue) spektral optik koherens tomografi ile ölçüldü. RSLT ve GHK kalınlıkları ile diabetin süresi, kan glukoz düzeyi, HbA1c, DR varlığı ve yaş arasındaki ilişkiyi tespit edebilmek için çoklu regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Ortalama RSLT açısından gruplar arasındaki fark anlamlı idi ($p=0.03$) ve DR olan hastalarda üst ve alt kadranda RSLT kalınlığında azalma mevcuttu. Üst yarıdaki GHK kalınlığı grup 3'te grup 1'e göre anlamlı derecede azalmıştı ($p=0,044$). Regresyon analizinde DR varlığı GHK ve RSLT kalınlığındaki azalma ile ilişkili tek faktör olarak tespit edildi.

Sonuç: Tip 2 diabet hastalarında mikrovasküler bozukluklara retinal nöronlarda hasar eşlik etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabet, optik koherens tomografi, nöronal hasar.

ABSTRACT

Purpose: To investigate whether type 2 diabetes causes retinal nerve fiber layer (RNFL) and macular ganglion cell complex (GCC) thinning that might indicate neuronal damage and to evaluate the relationship between this damage and possible causative factors.

Materials and Methods: In this prospective study 60 eyes of 60 diabetic patients and 40 eyes of 40 healthy subjects were enrolled. Diabetic patients were divided into two subgroups as patients with no diabetic retinopathy (group 2) and patients with mild retinopathy (group 3). RNFL and GCC thicknesses were measured using RTVue (Optovue) spectral-domain optical coherence tomography. Multiple linear regression analysis was performed to determine the relationship between the RNFL and GCC thickness measurements and diabetes duration, blood glucose, HbA1c, DR status and age.

Results: Mean RNFL thickness measurements were different between the groups ($p=0.03$) and superior and inferior RNFL thicknesses were reduced in diabetic patients with retinopathy. Superior GCC thickness was significantly thinner in group 3 compared to group 1 ($p=0.044$). Regression analysis showed that only DR status had a significant association with GCC and RNFL thinning.

Conclusions: Retinal neuronal damage accompanies microvascular damage in patients with type 2 diabetes.

Key Words: Diabetes, optical coherence tomography, neuronal damage.

*Bu Çalışma TOD 47. Ulusal Kongresinde Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur

- 1- M.D Asistant Professor, Bozok University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Yozgat/TURKEY
BAYHAN S.A., seraybayhan@hotmail.com
BAYHAN H.A., alihasanbayhan@hotmail.com
- 2- M.D Asistant, Bozok University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Yozgat/TURKEY
MUHAFAZ E., ersinmuhafiz@hotmail.com
- 3- M.D Professor, Bozok University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Yozgat/TURKEY
GÜRDAL C., gurdalcm@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 15.04.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 22.09.2014
Ret-Vit 2015;23:57-61

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D Asistant Professor,
Seray ASLAN BAYHAN
Bozok University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Yozgat/TURKEY

Phone: +90 354 212 70 60
E-mail: seraybayhan@hotmail.com

GİRİŞ

Diabetik retinopati (DR) diabetes mellitus'un (DM) görme kaybına neden olan en önemli komplikasyonlarından biridir.¹ Çalışmalarda DR patofizyolojisinde sadece mikrovasküler olayların rol oynamadığı, aynı zamanda retina ganglion hücre kaybını da kapsayan nöronal anormalliklerin de görülebileceği bildirilmiştir.^{2,3} DR patogenezi araştırılırken sadece mikrovasküler problemlerin değil, nöronal hasar varlığının da değerlendirilmesi önemlidir.

Optik koherens tomografi (OKT) retina ve makula bölgesinin kesitsel olarak incelendiği girişimsel olmayan bir görüntüleme tekniğidir. OKT ile yapılan birçok çalışmada retina kalınlığının diabetik hastalarda azaldığı bildirilmiştir.⁴⁻⁶ Yeni jenerasyon spektral temelli OKT'ler geleneksel zaman temelli OKT'lerden daha hızlıdır ve daha iyi görüntü çözünürlüğü sağlamaktadır. Bu görüntü çözünürlüğü sayesinde retinanın tüm tabakalarının ayrı ayrı kalınlıkları alınabilmektedir. Retinanın ilk üç tabakası olan retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakanın görüntüsü spektral OKT ile alınabilmektedir ve bu tabakaların üçüne birden ganglion hücre kompleksi (GHK) denilmektedir.⁷

DM'nin mikrovasküler yapılaraya olan etkisi iyi bilinmesine rağmen diabetin ve DR'nin retinal nöronlarda meydana getirdiği değişiklikler tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada Tip 2 DM'nin RSLT ve makula GHK kalınlıklarında nöral hasarı işaret edebilecek bir incelemeye yol açıp açmadığını OKT ile değerlendirmek ve bu hasara yol açabilecek çeşitli faktörlerle ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

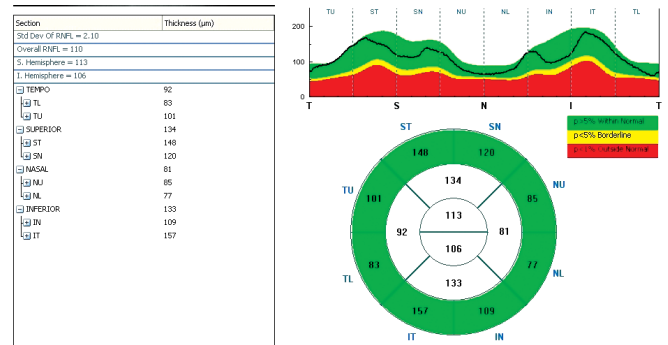
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu ileriye dönük çalışma kapsamında 60 DM'li hastanın 60 gözü ve 40 kontrol hastasının 40 gözü (Grup 1) değerlendirildi. Diabetik hastalar DR'si olmayanlar (Grup 2) ve hafif DR'si olanlar (Grup 3) olarak iki alt gruba ayrıldı. Çalışmaya olguların hangi gözünün alınacağı rastgele olarak belirlendi. Tüm araştırma Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun şekilde ve hastaların bilgilendirilmiş onam formları alınarak yürütüldü. Çalışmanın yürütülebilmesi için yerel etik kuruldan onay alındı.

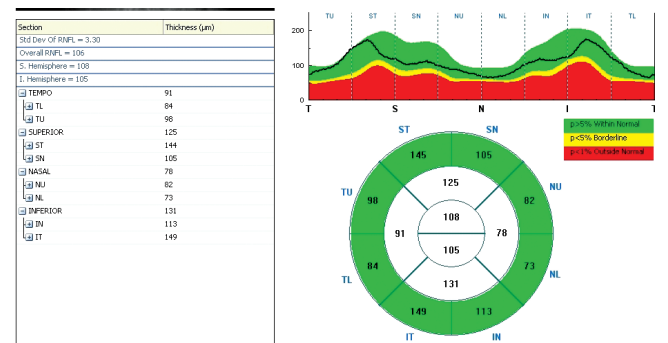
Bütün hastaların görme keskinliği ölçümü, ön segment biyomikroskopisi, büyütülmüş pupilden fundus muayenesi ve göz içi basıncı (GİB) ölçümünü de içeren detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Muayene sonrasında diabetik hastalar retinopatisi olmayanlar veya hafif DR'si olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.⁸ Göz dibi muayenesinde olguların optik sinir başı çukurluk oranı (c/d) da değerlendirildi ve görme keskinliği 0.8'in üzerinde olanlar, merkezi kornea kalınlığına göre düzeltilmiş GİB'nı 21 mmHg'in altında, c/d oranı 0.3 ün altında ve her iki gözü arasında c/d oranında 0.2 den az fark olanlar çalışmaya dahil edildi.

DR dışında retina hastalığı olanlar, ortam opasitesi bulunanlar, glokomu olanlar, ailede glokom hikayesi bulunanlar, oküler hastalık ve ilaç kullanım hikayesi olanlar, oküler cerrahi veya lazer hikayesi olanlar, <-5 ve >+3 D refraktif kusuru bulunanlar, diabetik makula ödemi bulunanlar, lazer fotokoagülasyon yapılmış olanlar (fokal/grid) ve DM harici sistemik hastalığı bulunan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak uyumlu diabetik olmayan bireylerden ibaretti. Belirtilen çalışma dışı bırakılma kriterlerin hepsi kontrol grubuna da uygulanmıştır. Diabetik olgularda ölçümün alındığı günkü açlık kan şekeri ve HbA1C düzeyleri ile DM tanısı konduktan sonra geçen süre kaydedildi.

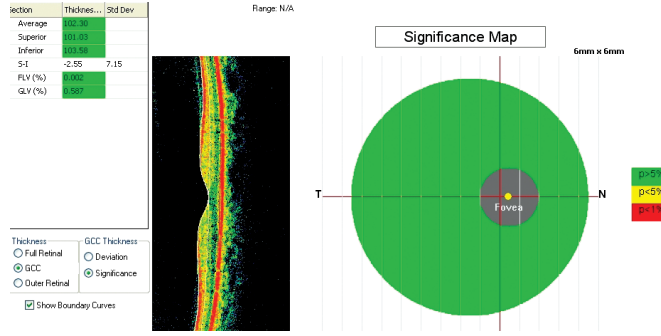
Olguların tamamının spektral temelli OKT (RTVue-100, Optovue) ile RSLT ve GHK ölçümleri alındı. Makula GHK ölçümü cihazın "GCC" protokolü, RSLT kalınlık ölçümü ise "RNFL 3.45" tarama protokolü kullanılarak yapıldı. GCC ölçüm protokolünde makuladan 7 mm'lik kareden 15 vertikal kesit alınmaktadır. Yaklaşık 0.6 saniyede 15.000 noktadan görüntü verisi alınmaktadır. RSLT analizi ise merkezi optik disk olan 3.45 mm çapındaki dairesel alanın incelenmesiyle alınmaktadır. Tüm ölçümler dilate edilmiş pupilden aynı tecrübeli teknisyen tarafından alındı. Çalışmaya sinyal gücü indikatörü 45 ve üzerinde olan gözler dahil edildi (Resim 1-3).



Resim 1: Kontrol grubundaki (grup 1) olgulardan birinin OKT ile elde edilen RSLT verileri görüntüsü.



Resim 2: Diabetik hastalar DR'si olmayanlar (grup 2) olgulardan birinin OKT ile elde edilen RSLT verileri görüntüsü.



Resim 3: Hafif DR'si olanlar (grup 3) olgulardan birinin OKT ile elde edilen GCC verileri görüntüsü.

İstatistiksel Analiz: Elde edilen veriler 'SPSS' 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM) ortamında bilgisayara kaydedildi. Gruplar arasındaki kıyaslamalar bonferroni ile düzeltilmiş ANOVA testi ile yapıldı. OKT verileri ile diabetesin süresi, kan glukoz düzeyi, HbA1c, DR varlığı, yaş arasındaki ilişki çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı, p değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 DM hastasının 30 tanesinde hafif DR var iken 30 tanesinde DR saptanmadı. Her üç grup yaş ve cinsiyet açısından homojen dağılım göstermekteydi. DM'in süresi DR'si olan grupta anlamlı daha fazla idi. HbA1c düzeyleri ve kan glukoz düzeyleri DR olan grupta daha fazla iken fark anlamlı değil idi. Gruplar arasında göz içi basıncı ve refraksiyon değerleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

RSLT kalınlığı açısından gruplar kıyaslandığı zaman ortalama, üst ve alt kadranlarda RSLT kalınlığı DR'si olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). GHK kalınlığı açısından gruplar kıyaslandığında ise ortalama ve alt yarıdaki GHK gruplar arasında farklı değilken; üst yarıdaki GHK kalınlığı DR'si olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 2).

Çoklu regresyon analizinde RSLT ve GHK kalınlıkları ile diabetesin süresi, kan glukoz düzeyi, HbA1c, DR varlığı ve yaş arasındaki ilişki değerlendirildiği zaman ise RSLT ve GHK kalınlığı ile ilişkili tek faktör olarak DR varlığı tespit edilmiştir ($r:0.47$ $p=0.025$).

Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri.

Parametre	Kontrol (Grup 1)	DM. DR yok (Grup 2)	DM. DR var (Grup 3)	p değeri*
Yaş (yıl)	57.67±6.1	58.16±5.3	61.03±8.4	0.102
Cinsiyet(K/E)	21/19	14/16	13/17	0.328
Görme Keskinliği	0.98±0.04	0.97±0.06	0.93±0.08	0.187
GİB (mmHg)	14.9±4.3	16.3±3.5	15.7±3.2	0.312
DM'in süresi (yıl)	-	11.86±5.1	13.33±5.2	0.09
OAD/insulin	-	16/14	14/16	0.124
HbA1c (%)	-	7.35±1.4	7.75±1.2	0.312
Glukoz düzeyi	-	151.80±36.4	167.86±26.0	0.054
Refraktif error	-0.54±1.4	-0.49±1.3	-0.34±1.5	0.581

GİB; Göz İçi Basıncı, OAD; Oral Antidiabetik, DM; Diabetes Mellitus. *ANOVA testi.

Tablo 2: Olguların Optik koherens tomografi ile ölçülen RSLT ve GHK kalınlıkları.

Parametre	Kontrol (Grup 1)	DM. DR yok (Grup 2)	DM. DR var (Grup 3)	p değeri*
GHK ortalama	98.11±6.18	97.03±6.79	96.52±5.22	0.201
GHK üst	99.29±8.75	95.28±9.15	93.82±7.24	0.04
GHK alt	97.21±6.34	98.12±7.72	99.12±6.94	0.526
RSLT ortalama	105.90±13.37	103.23±9.05	95.20±15.47	0.03
RSLT üst	109.35±13.25	106.66±11.34	98.50±15.06	<0.01
RSLT alt	113.55±10.54	110.69±13.07	105.63±12.78	0.027
RSLT nazal	79.32±13.81	81.83±13.31	83.76±20.11	0.504
RSLT temporal	82.60±10.90	81.70±12.14	86.90±17.53	0.280
Refraktif error	-0.54±1.4	-0.49±1.3	-0.34±1.5	0.581

RSLT; Retina Sinir Lifi Tabakası; GHK; Ganglion Hücre Kompleksi. *ANOVA testi.

TARTIŞMA

DM'den etkilenen 2000 yılındaki 171 milyon kişi sayısının 2030 yılında 366 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. DM'nin önemli komplikasyonlarından olan DR ise dünya genelindeki görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir.^{9,10} DR, diabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir, ancak çalışmalarda diabetin erken aşamalarında nöral apoptozis, ganglion hücre kaybı, glial reaktivite ve iç retina katlarında incelmeye gibi nörodejeneratif bulguların varlığı da bildirilmektedir.^{2-5,11-13} Yapılan fonksiyonel çalışmalar, diabetik hastalarda vasküler lezyonların görülmediği erken dönemlerde dahi elektroretinogram anormallikleri, karanlık adaptasyon kaybı, kontrast duyarlılıkta azalma, renkli görme problemleri ve anormal mikroperimetri gibi nöronal bozuklukların olduğunu göstermiştir.¹⁴⁻¹⁷

Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda hafif DR olan olgularda ganglion hücre kaybını destekleyecek şekilde iç retina katlarında incelmeye olduğunu gördük. DR'nin retinal nöronlarda yaptığı değişiklikleri açıklamak son derece zor gibi görünmektedir. Diabetik retinal nöropatinin, vasküler DR'in bir sonucu olarak mı yoksa kronik hiperglisemi sonucu direkt nöronal hasar nedeniyle mi ortaya çıktığı tartışmaları devam etmektedir. Hayvan çalışmalarında diabetin retina ganglion hücrelerinde seçici hasara yol açarak geriye doğru giden aksonal iletiyi etkilediği ve optik sinirde fonksiyon bozukluğu oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir.^{18,19} Amano ve ark.,²⁰ diabetik hastalarda ileri glikolizasyon son ürünlerinin kribri-form tabakada ve optik sinirin etrafındaki damarlarda birikerek optik nöropati gelişimine yol açtığını bildirmişlerdir. Hammas ve ark.,²¹ ise deneysel diabet modeli ile yaptıkları çalışmalarında diabetin retina ganglion hücreleri ve müller hücrelerinde apoptozisi indüklediğini bildirmişlerdir.

Olgularımızda hafif DR'si olan grubun RSLT ve GHK kalınlıklarındaki incelmeye daha belirgin olması hafif DR'de mikrovasküler problemler ve iskemiye nörodejeneratif bir komponentin de eşlik edebileceği anlamına gelmektedir. Van Dijk ve ark.,⁴ tip 2 DM olan hastalarla kontrol grubunu kıyasladıkları çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde hafif DR'si olan olgularda RSLT ve ganglion hücre tabakasını daha ince bulmuşlar ve nörodejenerasyonda etkileyici tek faktörün DR varlığı olduğunu belirtmişlerdir.

Diabetin RSLT ve ganglion hücrelerde yaptığı hasarın seçici olduğu düşünülmektedir. Park ve ark.,²² diabetin üst kadrandaki RSLT kalınlığını daha fazla etkilediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da anlamlı olarak görülen incelmeler RSLT için alt ve üst kadranda belirgin iken GHK için üst yarının anlamlı daha ince olduğu görülmüştür. Bu bölgesel seçiciliğin sebebinin üst yarı alanda optik sinir başının daha düşük perfüzyon basıncına sahip olması ve otopregülasyonun bozulmasının bu bölgede iskemiye artırması olduğu düşünülmektedir.^{23,24}

Buna karşın, literatürde DR'si olmayan DM hastalarında OKT'de RSLT'de değişiklik görülmediğini bildiren çalışmalar da vardır.^{4,5,18,23} Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DR olmayan grupta RSLT'de değişiklik görülmemiştir. Literatürde bu konuda çok farklı sonuçların bulunmasının çalışmalar arasındaki ortalamaya DM süresi farklılıklarından ve çalışmaların bazılarında tip 1 bazılarında ise tip 2 DM olan hastaların dahil edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. DM süresi uzadıkça artan mikrovasküler problemlere bağlı olarak retinadaki iskemik alanların arttığı, buna ilave olarak nörodejenerasyonun da daha fazla görüldüğü düşünülmektedir.²⁵

Metabolik kontrol DR ilerlemesinde en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Lonneville ve ark.,²⁶ DR olmayan tip 2 DM'li hastalarda yaptıkları çalışmalarında kötü metabolik kontrolün RSLT kalınlığında incelmeye neden olduğunu bildirmişlerdir. Gönül ve ark.,²⁷ ise DR'si olmayan Tip 1 DM'li hastalarda RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters bir ilişkinin varlığını ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda HbA1c düzeyi ile nörodejenerasyon arasında anlamlı ilişki yoktu ve regresyon analizinde GHK ve RSLT'deki incelmeye ile ilişkili tek anlamlı faktör DR varlığı idi. Özdek ve ark.,²⁸ çalışmalarında DR ve kötü metabolik kontrol durumlarında RSLT kalınlığında azalma olduğunu bildirmişler ve bu durumun diabetik glokom hastalarında dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak DR'de mikrovasküler bozukluklar ile beraber retinal nöronlarda hasar meydana gelmektedir. RSLT kalınlığı DR'si olan hastalarda diabet süresi ve muhtemelen bozulmuş glukoz metabolizmasına bağlı olarak incelmeye ve bu durum özellikle diabetik glokom olgularında dikkate alınmalıdır. DR patogenezi mikrovasküler olaylar ile beraber nöronal mekanizmaların da iyi anlaşılması gerekmektedir. DR'in güncel tedavisinde mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinin yanında nöron koruyucu prosedürlere de önem verilmesi ve bu konuda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Oshitari T, Roy S. Common therapeutic strategies for diabetic retinopathy and glaucoma. *Curr Drug Ther* 2007;2:224-32.
2. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, et al. Neural apoptosis in retina during experimental and human diabetes. Early onset of effect of insulin. *J Clin Invest* 1998;102:783-91.
3. Asnagli V, Gerhardinger C, Hoehn T, et al. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes* 2003;52:506-11.
4. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2715-9.
5. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3660-5.
6. Nilsson M, Von MG, Wanger P, et al. Early detection of macular changes in patients with diabetes using Rarebit Fovea Test and optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1596-8.
7. Tan O, Li G, Lu AT, et al. Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2008;115:949-56.
8. Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
9. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991;90:450-9.
10. Ockrim Z, Yorston D. Managing diabetic retinopathy. *BMJ* 2010;341:5400.
11. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes: early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998;102:783-91.
12. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:283-90.
13. Rungger-Brandle E, Dossa AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1971-80.
14. Bearnse MA Jr, Adams AJ, Han Y, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:425-48.
15. Dossa A, Bonvin ER, Morel Y, et al. Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:300-5.
16. Hardy KJ, Lipton J, Scase MO, et al. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated patients with type 1 diabetes with angiographically normal retinas. *Br J Ophthalmol* 1992;76:461-4.
17. Realini T, Lai MQ, Barber L. Impact of diabetes on glaucoma screening using frequency-doubling perimetry. *Ophthalmology* 2004;111:2133-6.
18. Zhang L, Ino-ue M, Dong K, et al. Retrograde axonal transport impairment of large- and medium-sized retinal ganglion cells in diabetic rat. *Curr Eye Res* 2000;20:131-6.
19. Ino-ue M, Zhang L, Naka H, et al. Polyol metabolism of retrograde axonal transport in diabetic rat large optic nerve fiber. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4055-8.
20. Amano S, Kaji Y, Oshika T. Advanced glycation end products in human optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 2001;85:52-5.
21. Hamas HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol Med* 1995;1:527-34.
22. Park HY, Kim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1223-8.
23. Gönül Ş, Şahin A, Özkağın A, ve ark. Tip 1 diabetes mellituslu olgularda retina sinir lifi tabakasının değerlendirilmesi. *MN Ophthalmol* 2008; 15:239-42.
24. Peng PH, Lin HS, Lin S. Nerve fibre layer thinning in patients with preclinical retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2009; 44:417-22.
25. Gönül Ş, Kadioğlu E. Retina sinir lifi tabakası ve diyabet. *Tıp Ars Derg* 2013;11:87-93.
26. Lonneville YH, Özdek Ş, Önel M, et al. The effect of blood glucose regulation on retinal nerve fiber layer thickness in diabetic patients. *Ophthalmologica* 2003;217:347-50.
27. Gönül Ş, Öztürk BT, Şahin A, ve ark. Tip 1 diabetes mellitus ve metabolik kontrolünün retina sinir lifi tabakası kalınlığına etkisinin değerlendirilmesi. *Ret-Vit* 2010;18:149-53.
28. Özdek S, Lonneville YH, Önel M, et al. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye* 2002;16:761-5.