

# İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetlilerde Mikroalbuminürinin Merkezi Görme Alanına Etkisi

Cengiz Akarsu (\*), Ahmet Ergin (\*), Pelin Taner (\*), Engin Demirbaş (\*\*), Serdar Dervişoğulları (\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Retinopati saptanmayan tip-2 (insüline bağımlı olmayan) diabetli olgularda mikroalbuminürinin merkezi görme alanına etkisini ve bu etkiyi saptamada hangi perimetrimin daha faydalı olduğunu araştırmak.

**Yöntem:** Tip-2 diabet tanısıyla en az 5 yıldır izlenen, retinopati saptanmayan olgular mikroalbuminüri mevcudiyetine göre iki gruba ayrıldı (mikroalbuminüri grubu; 15 olgunun 21 gözü, normoalbuminüri grubu; 19 olgunun 31 gözü). Olguların görme alanları, Humphrey görme alanı analizörü II (model 750) ve 30-2 programı kullanılarak elde edildi. Görme alanı foveadan başlanarak 0-10, 10-20 ve 20-30 dereceler arasında üç konantrik bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerde tespit edilen duyarlılıklar, toplam retina duyarlılığı, görme alanı üst ve alt yarı duyarlılıkları ile fovea eşik değerleri Student t-testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** İki grup arasında yaş, cinsiyet, diabet süresi, kan şekeri, HbA1c değerleri ve pupilla çapları açısından fark tespit edilmedi. Akromatik perimetride, mikroalbuminüri olgularda görme alanı üst yarı duyarlılığının ve merkezi 20-30 derece içindeki duyarlılığın daha az olduğu gözlemlendi. Mavi-sarı perimetride ise ortalama retina duyarlılığı, üst yarı duyarlılığı ve 10 derecelik konantrik alanların duyarlılığı mikroalbuminüri olgularda anlamlı olarak daha düşük bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamız sonucunda, mikroalbuminürinin eşlik ettiği ve klinik olarak retinopati saptanmayan tip-2 diabetli olgularda retina duyarlılık kaybının, görme alanı üst yarısında ve bu bölgenin midperiferinde daha belirgin olabileceği ve bu duyarlılık kaybının saptanmasında mavi-sarı perimetrimin daha faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabet, Mikroalbuminüri, Akromatik perimetri, Mavi-sarı perimetri

## SUMMARY

### Effects of Microalbuminuria on the Central Visual Field in Noninsulin-Dependent Diabetics

**Purpose:** To evaluate the effects of microalbuminuria on the central visual field in noninsulin-dependent (type-2) diabetics without retinopathy and to determine which perimetry was more useful in the detection of visual field defects.

**Material and Method:** We studied 21 eyes of 15 microalbuminuric patients and 31 eyes of 19 normoalbuminuric patients with disease duration at least 5 years. Static perimetry was per-

(\*) Yrd. Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D

(\*\*) Araş. Gör. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D

**Yazışma adresi:** Dr. Cengiz Akarsu, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Araştırma ve Uygulama Hastanesi, 71100, Kırıkkale e-mail: cengizakarsu@hotmail.com

*Mecmuaya Geliş Tarihi: 30.07.2002*

*Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 16.12.2003*

*Kabul Tarihi: 03.02.2004*

formed using the 30-2 program of a Humphrey Field Analyzer 750. The central 30° of the visual field was divided 3 concentric rings beginning at the fovea and extending to 10°, from 10° to 20° and from 20° to 30°. The mean sensitivity of the fovea, the mean sensitivity of the central 30°, the mean sensitivities of the upper and lower central visual field and the mean sensitivities of the concentric rings were analyzed using Student's t test.

**Results:** Age, gender, duration of disease, levels of glucose, HbA1c and diameter of pupil are similar in two groups. By achromatic perimetry, the mean sensitivity of the upper visual field and the mean sensitivity outside the 20° of the visual field were significantly lower in microalbuminuric patients than that in normoalbuminuric ones. By blue-on-yellow perimetry, the mean sensitivity of the central 30°, the mean sensitivity of the upper visual field and the mean sensitivities of the concentric rings were lower in microalbuminuric patients than that in normoalbuminuric ones.

**Conclusions:** Our study suggests that the mean sensitivity of the visual field, particularly in the upper half of the visual field, in noninsulin-dependent diabetics without retinopathy but with microalbuminuria is lower than that in normoalbuminuric ones. In addition, this study also suggests that blue-on-yellow perimetry is more useful than achromatic perimetry in the detection of these defects.

**Key Words:** Diabetes mellitus, Microalbuminuria, Achromatic perimetry, Blue-on-yellow perimetry

## GİRİŞ

Klinik olarak retinopati saptanmayan diabetik olguların retina fonksiyonlarında bozulma ve retina duyarlılığında azalma görülebilir (1-7). Nefropati varlığında, fizyolojik testlerdeki bozulmalar daha belirgindir (8,9). Diabetik olgularda nefropati ile retinopatinin birlikteliği (10,11) ve mikroalbumürinin retinopati gelişme riskini artırdığı bilinmektedir (12,13).

Diabetik olgularda, retina damarlarında meydana gelen değişiklikler, öncelikle kısa dalga boyuna duyarlı (S-kon) ganglion hücrelerini etkilemektedir (2,3,14-16). Diabetik retinopatili gözlerde, foveal ve perifoveal hasardan bağımsız olarak, mavi-sarı aksta renkli görme kayıpları görülebilmektedir (1,17). Retinopati saptanmayan tip-1 (insüline bağımlı) diabetli ve mikroalbumürinili çocuklarda, görme alanı kayıplarını saptamada M-S (Mavi-Sarı) perimetrisinin daha duyarlı olduğu bilinmektedir (18). Ancak, tip-2 (insüline bağımlı olmayan) diabetli hastalarda görme alanı kayıpları daha sık (6) olmasına rağmen bu grup hastalarda mikroalbumürinin görme alanı üzerine olan etkisini ve bu değişiklikleri saptamada hangi tip perimetrisinin daha uygun olduğunu gösteren bir çalışmaya literatürde rastlanmadık.

Retinopati saptanmayan ama geliştirme riski yüksek (mikroalbumürinili olgular) erişkin tip-2 diabetli olgularda, S-kon duyarlılığını M-S perimetri ile değerlendirdik. Elde edilen sonuçları, akromatik perimetri ve retinopati saptanmayan normoalbumürinik tip-2 diabetli olguların sonuçları ile karşılaştırdık. Çalışmadaki amacımız, diabetli hastalarda mikroalbumürini ile retina du-

yarlılık kaybı arasındaki ilişkiyi saptamak ve bu kayıpların tespitinde hangi perimetrisinin daha yararlı olduğunu belirlemektir.

## YÖNTEM ve GEREÇ

Tip-2 diabet tanısı ile en az 5 yıldır takip edilen, lazer fotokoagülasyon uygulanmamış, klinik muayene ve fundus florescein anjiyografi (Canon fundus kamera, 5ml %10 sodyum florescein) ile retinopati saptanmayan 37 olgunun 74 gözü çalışmaya dahil edildi. Birinci derece akrabalarında glökom tespit edilen olgular, görme alanını etkileyebilecek ilaç kullanan veya nörolojik hastalığı bulunan olgular ile lens veya optik ortamda belirgin bulanıklık saptanan olgular çalışmaya alınmadı. Applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı 21 mm Hg dan yüksek, kırma kusuru (sfereik eşdeğeri) 2 D'den büyük, en iyi görme keskinlikleri tam (Snellen) olmayan, makulada ödem, retinada hemoraji, eksudasyon veya mikroanevrizma, optik diskte çukurlaşma veya eğiklik saptanan gözler çalışmadan çıkartıldı.

Hemglobin A<sub>1c</sub> ve kan glikoz düzeyleri, test günü alınan kan örneklerinden elde edildi. Son iki ay içerisinde yapılan 24 saatlik idrar incelemesinde albumin atılımının >30mg/gün tespit edilmesi mikroalbumürinili olarak kabul edildi. Hastalar, mikroalbumürinili varlığı göz önünde tutularak, mikroalbumürinili ve normoalbumürinili olarak iki gruba ayrıldı.

Olguların görme alanları Humphrey görme alanı analizörü II (model 750) kullanılarak elde edildi. Test sı-

rasında üretici firmanın önerileri dikkate alındı (19). Akromatik ve renkli perimetri muayenesi için 30-2 eşik testi kullanıldı. Akromatik görme alanı beyaz zemin üzerini Goldmann'ın III nolu beyaz uyararı ile, M-S perimetri sarı zemin üzerine Goldmann'ın V nolu mavi uyararı ile yapıldı. Her gün sadece bir test yapıldı. Test sırasında ve iki göz arasında dinlenme periyotları verildi. Tüm testler 30 gün içerisinde tamamlandı. Akromatik ve M-S perimetri ile yapılan ilk testler öğrenmenin etkisini azaltmak için çalışmada kullanılmadı. Santral 30-2 testi ile foveayıda içine alan 77 noktanın eşik değerleri elde edildi. Kör noktayı hemen üzerinde ve altında yer alan değerler ihmal edilerek 75 noktanın duyarlılıkları çalışmaya dahil edildi. Her iki yöntemle fiksasyon kaybı, yalancı pozitif ve yalancı negatif değerlerin %20 den fazla olan testler ile pupil çapı 3 mm den küçük olan gözler çalışma dışında bırakıldı.

Mikroalbuminüri grubunda 1, normoalbuminüri grubunda ise 2 hasta test protokolünü tamamlayamadı. Mikroalbuminüri grubunda 9 göz (4 göz; yetersiz test güvenilirliği, 3 göz; düşük görme keskinliği, 2 göz; lenste sararma) ve normoalbuminüri grubunda 7 göz (3 göz; yetersiz test güvenilirliği, 2 göz; görme keskinliği azlığı, 2 göz; lenste sararma) çalışma kriterlerine sahip olmadıkları için çalışma dışında bırakıldı. Mikroalbuminüri grubunda 15 olgunun 21 gözü ve normoalbuminüri grubunda 19 olgunun 31 gözü değerlendirmeye alındı.

Tüm bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Görme alanı foveadan başlayarak 0-10, 10-20 ve 20-30 dereceler arasında üç konantrik bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerde tespit edilen duyarlılıklar (dB) ile fovea eşik değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Parametrik değerler Student t testi, parametrik olmayan değerler ki-kare veya Fisher's exact testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. P değerinin 0.05 den küçük bulunması anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların genel özellikleri tablo 1'de özetlendi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, göz içi basınç, diabet süresi, kan şekeri, HbA<sub>1c</sub> değerleri ve pupil çapları açısından fark tespit edilmedi (Tablo 1).

### Akromatik perimetri

Fovea duyarlılıkları ve toplam retina duyarlılıkları açısından iki grup arasında fark tespit edilmedi (Tablo 2). Üst yarı duyarlılığının mikroalbuminüri olgularda daha az olduğu saptandı (Tablo 2). Santral 20 derece içerisinde, her iki grupta retina duyarlılığının benzer olmasına rağmen, santral 20 ile 30 derece arasındaki alanda duyarlılığın mikroalbuminüri grubunda daha az olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

### Mavi-sarı perimetri

Fovea duyarlılığı, mikroalbuminüri olgularda daha düşük saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Ortalama retina duyarlılığı ve üst yarı duyarlılığı mikroalbuminüri olgularda anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 2). İki grup arasında, alt yarı duyarlılıkları açısından anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 2). Foveadan başlanarak 10 derecelik konantrik alanlar karşılaştırıldığında, her bir bölgede retina duyarlılığının mikroalbuminüri grubunda daha düşük olduğu ve aradaki farkın midperiferre doğru daha anlamlı olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Otomatik statik perimetri ile retina fonksiyonları objektif ve kantitatif olarak değerlendirilebilir (19).

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

	Mikroalbuminüri	Normoalbuminüri	P değeri
Ortalama Yaş, yıl	51.07 $\pm$ 6.49 (41-63)	48.21 $\pm$ 5.85 (38-58)	0.19
Cinsiyet			1.00
Erkek	6	8	
Kadın	9	11	
Ortalama Diabet süresi, yıl	9.47 $\pm$ 1.76 (6-12)	9.68 $\pm$ 2.31 (5-13)	0.76
Göz içi basınç, mmHg	16.73 $\pm$ 1.22	16.89 $\pm$ 1.85	0.76
Kan şekeri, mg/dl	142.74 $\pm$ 21.19	147.11 $\pm$ 20.02	0.48
HbA <sub>1c</sub> , %	8.21 $\pm$ 2.28	7.80 $\pm$ 1.54	0.46
Albuminüri, mg/gün	115.27 $\pm$ 45.18	13.21 $\pm$ 4.31	<0.001
Pupilla çapı, mm			
Akromatik	5.04 $\pm$ 0.56	5.44 $\pm$ 1.06	0.17
Mavi-Sarı	4.61 $\pm$ 0.51	4.63 $\pm$ 0.79	0.93

**Tablo 2.** Akromatik perimetri ve Mavi-Sarı perimetri ile Retina Duyarlılıkları (dB)

	Mikroalbuminüri	Normoalbuminüri	P değeri
<b>Akromatik Perimetri</b>			
Fovea, dB	31.80±3.08	33.37±3.10	0.15
Toplam, dB	25.01±5.15	25.34±6.34	0.07
Üst yarı, dB	23.86±5.51	24.40±6.68	0.045
Alt yarı, dB	26.17±4.46	26.27±5.83	0.64
Merkezi 10°, dB	28.99±2.72	29.26±3.03	0.26
Merkezi 10°-20°, dB	27.07±3.21	27.48±4.06	0.08
Merkezi 20°-30°, dB	22.63±6.26	23.42±6.98	0.004
<b>Mavi-Sarı Perimetri</b>			
Fovea, dB	23.48±2.50	24.68±3.67	0.26
Toplam, dB	16.43±7.36	17.10±7.27	0.005
Üst yarı, dB	14.09±7.40	15.08±7.69	0.004
Alt yarı, dB	18.76±6.52	19.11±6.21	0.23
Merkezi 10°, dB	22.40±4.27	23.33±4.73	0.009
Merkezi 10°-20°, dB	19.64±5.82	20.89±6.13	0.002
Merkezi 20°-30°, dB	13.48±7.04	14.85±7.55	<0.001

M-S perimetride sarı zemin, L ve M kon sistemlerinin duyarlılığını azaltırken rod aktivitesini baskılar. Mavi uyaran ise S-kon sistemini seçici olarak uyararak minimal ve bölgesel retinal hasarların saptanmasına olanak sağlar (20). Görme alanı kayıplarının tespitinde, M-S perimetri akromatik perimetriye kıyasla daha avantajlıdır (21,22).

Elde ettiğimiz sonuçlar, retinopati saptanmayan erişkin diabetik olgularda, mikroalbuminüri varlığında akromatik perimetride ve daha yaygın olarak da M-S perimetride bozulmalar olduğunu gösterdi. Akromatik perimetri ile sadece midperiferde ve üst yarıda duyarlılık kaybı saptandı. Halbuki, M-S perimetri, duyarlılık kaybının midperifer ile sınırlı kalmadığını daha hafif olmakla beraber santrale doğru bu etkilenmenin mevcut olduğunu gösterdi. Lobefalo ve ark. (18) insülin bağımlı diabetik çocuklarda yaptıkları benzer bir çalışmada, M-S perimetrinin, mikroalbuminüri varlığında, görme alanı kayıplarını saptamada daha duyarlı olduğunu bildirmiştir. Nomura ve ark. (23) ise erişkin diabetli hastalarda görme alanında duyarlılık kayıplarının asimetrik olduğunu ve bu kayıpların görme alanının üst yarısında daha fazla olduğunu göstermiştir. Çalışmamız, daha önce yapılan çalışmalar ile uyumluluk göstermekle kalmayıp,

akromatik (9) ve özellikle de M-S perimetrinin (18) retina fonksiyon kayıplarını, retinopati gelişmeden önce tespit edebildiğini bildiren çalışma sonuçlarını da doğrulamaktadır. Bu görüşlerin tersine, Henricsson ve Heijl (7) retinopati saptanmayan diabetik olgularda görme alanı kayıplarının normal bireylerden daha fazla olmadığını bildirmiştir. Benzer diğer çalışmalarda saptanan midperiferdeki kayıpların ise perimetrik öğrenme ile ortadan kalktığını göstermişlerdir. Ancak, çalışmamızda öğrenme etkisini en aza indirmek için her bir perimetri ile yapılan ilk testler istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Ayrıca, perimetri tecrübesi her iki grupta da aynı olduğu için her iki yöntemle saptanan kayıpların öğrenmeden çok, gerçek retina patolojileri ile ilgili olduğu düşünüldü.

Normal olgularda olduğu (24) gibi diabetli olgularda da (23) üst ve alt görme alanları arasında bir asimetri mevcuttur. Maküller elektoretinogram ile retinada asimetri saptanmış ve bunu kısmen retina fonksiyonlarındaki topografik farktan kaynaklandığı düşünülmüştür (25). Çalışmamızda, diabetli olgularda üst görme alanında S-kon duyarlılığındaki azalmanın alt yarıda saptanan azalmadan daha belirgin olduğunu görüldü. Üst görme alanı, alt retina yarısını temsil eder ve diabette meydana gelen değişimlere üst retina yarısından daha duyarlıdır. Günlük yaşantımızda, görme alanının alt yarısını daha çok kullanmamız nedeniyle retinada buna uygun topografik değişiklikler mevcuttur. Mavi-sarı ganglion hücreleri ayrı olarak çalışılmamakla beraber, insanlarda üst retina yarısındaki ganglion hücre yoğunluğu alt yarıdan %60 daha fazladır (26). Bu nedenle, alt retina yarısında ganglion hücrelerinin duyarlılık alanlarının üst üste gelme oranları daha azdır. Diabet, her iki retina yarısını eşit etkilese dahi fonksiyonel kayıplar alt retina yarısında daha belirgin olacaktır.

Diabete bağlı görme alanı kayıplarının, retina dolaşımdaki değişiklikler sonucu mu yoksa dolaşım dışı metabolik faktörlerden mi kaynaklandığı tartışma konusudur. Görme alanı kayıpları, retinanın kanlanmayan alanları ile korelasyon göstermektedir (6,7,27). Hafif retinopatili olgularda, akromatik perimetri ile duyarlılık kaybı parasantral alana kıyasla midperiferde daha sık gelişir (6).

Bu kaybın subklinik mikroanjiopatiden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (6,28). Tip-2 diabetli olgularda, retinopati gelişiminden önce santral retinal arter akım hızında (29), kapiller kan akım hızında ve kapiller yoğunluğunda belirgin azalma saptamıştır (30). Ayrıca, kapiller dolaşımın bozuk olduğu alanlar (27) ile yumuşak eksuda alanları (31) görmeye alanındaki kayıplar ile korelasyon göstermektedir. Bek ve Lund-Anderson (32) kan retina bariyerindeki bozulmanın nörosensoryal fonksiyon bozulmalarından önce geliştiğini göstermişlerdir. Diabete bağlı vaskülopati sonucu damar dışına çıkan metabolik ürünler ve protein, yer çekimi etkisi ile alt retina yarısında daha yüksek değerlere ulaşabilir. Retinanın topografik özellikleri kadar alt yarıda biriken metabolik ürünler de görme alanındaki asimetriye neden olabilir.

Çalışmamızdaki iki grup arasındaki en önemli fark mikroalbuminüri mevcudiyetidir. Bu nedenle, retina fonksiyon bozukluğunun en önemli nedeni olarak mikroalbuminüri düşünülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar, mikroalbuminüri olgularda retina duyarlılığındaki azalmanın daha fazla olduğunu bildiren çalışma sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (9,18). Pek çok çalışma, albumin atılımı ile retinopati arasında yakın birliktelik bildirmiştir (10,33,34). Barnett ve ark. (33) mikroalbuminürinin, diabetik retinopati açısından yüksek risk olduğunu göstermiştir. Garg ve ark. (34) ise mikrovasküler hasarın böbrek ile gözde aynı anda olduğunu, bu nedenle mikroalbuminüri gelişen olgularda klinik muayene veya floresein anjiyografi ile mikroanjiopati saptanmasa dahi kon sisteminin bu değişikliklerde etkilenebileceğini bildirmiştir.

Kısa dalga boyuna duyarlı kon sisteminin neden mikroalbuminüriye daha duyarlı olduğu açık değildir. Kısa dalga boyuna duyarlı ganglion hücreleri diabete bağlı değişikliklerden daha çabuk etkilenmesi veya oluşan hasarların bu sistemle daha önceden saptanabilmesi muhtemeldir. S-kon sistemi toplam ganglion hücrelerinin yaklaşık %6'sını oluşturur (35). Az sayıda olmaları nedeniyle duyu alanlarının üst üste gelme olasılığı azalmaktadır. Bu nedenle, S-kon sisteminde meydana gelen fonksiyon kayıpları daha erken evrede fark edilebilmektedir. Bununla beraber, ganglion hücrelerinin farklı cevap aralıkları (36) ve yapıları (37) erken fonksiyon kayıplarının nedeni olabilir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar S-kon sisteminin fototoksik uyarıya daha duyarlı olduğunu göstermiştir (38). İnsanlarda ise iskemi (16) ve yaşla (39) beraber S-kon sisteminin diğer kon sistemlerine kıyasla daha fazla kayba uğradığı bilinmektedir. Diabette, retinopati gelişmeden önce saptanabilen retina iskemi ve kan retina bariyerinin bozulması S-kon sistemini etkilerken, böbrekteki benzer değişiklikler proteinüriye neden olabilmektedir. Bu nedenle de S-kon mekanizmasındaki

bozulma ile mikroalbuminüri arasında bir korelasyon saptanmış olabilir. Yapılacak çalışmalar, mikroalbuminüri ile retina fonksiyonlarındaki azalma arasında neden sonuç ilişkisinin mevcut olup olmadığını gösterecektir.

S kon sisteminin irdelendiği çalışmalarda lensteki sararma ve ortam opasiteleri dikkate alınmalıdır. Lenste, diabete veya yaşlanmaya bağlı sararma veyahut ta ortam opasiteleri S-kon sisteminde duyarlılık azalmasına neden olabilmektedir. Eğer, çalışmamızda saptadığımız bu fark lensteki sararmaya bağlı olsaydı, retina duyarlılığı foveada dahil olmak üzere genel olarak azalmış olmalıydı. Bununla beraber, çalışmamızda S-kon sistemindeki duyarlılık kaybı genel olmaktan çok bölgeseldi. Ayrıca, foveal duyarlılıktaki azalmada istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu nedenlerden dolayı, diabetik olgularda, M-S perimetri ile saptadığımız farkın lensteki sararmadan çok retinada meydana gelen değişimlerden kaynaklandığının düşünmekteyiz.

Perimetri basit ve hızlı uygulanabilmesine rağmen, tip-2 diabetli olgularda mikroalbuminüri varlığında görme alanındaki belirgin değişiklikler saptayabilmektedir. Çalışmamız sonucunda, mikroalbuminüri ve tip-2 diabetli olgularda, santral görme alanı kayıplarının belirgin olduğu ve bu kayıpların tespitinde M-S perimetrisinin akromatik perimetriden daha faydalı olduğu kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Santiago JV, Kilo C: The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1988; 95: 693-698
2. Greenstein VC, Hood DC, Ritch R, Steinberger D, Carr RE: S (blue) cone pathway vulnerability in retinitis pigmentosa, diabetes and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; 30: 1732-1737
3. Greenstein VC, Sarter B, Hood D, Noble K, Carr R: Hue discrimination and S cone pathway sensitivity in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31:1008-1014
4. Bayraktar MZ, Sobacı G, Altınsoy Hİ, Temel M: Erken diabetik retinopatiklerde karanlık adaptasyonu ve görme alanı değişiklikleri. *TOD XXIII Ulus Kong Bülteni* (1989), Cilt 1. s:97, Adana: Çukurova Üniversitesi basımevi 1989
5. Ocakoğlu Ö, Yedigöz N, Zürel Z, İzdamar A, Dirican A: Erken dönem diabetlilerde retina hassasiyetinin bilgisayarlı otomatik perimetri yöntemi ile incelenmesi. *TOD XXV Ulus Kong Bülteni* (1991), Cilt 3. s:101, İstanbul: 1991
6. Trick GL, Trick LR, Kilo C: Visual field defects in patients with insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes. *Ophthalmology* 1990; 97: 475-482

7. Henricsson M, Heijl A: Visual fields at different stages of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1994; 72: 560-569
8. Dhanesha U, Gilchrist J, Miles D, Bradford N, Weatherill J: Loss of visual function associated with microalbuminuria in diabetes mellitus: a pilot study. *Acta Ophthalmol* 1991; 69: 521-526
9. Mastropasqua L, Verrotti A, Lobefalo L, Chiarelli F, Verdesca G, Morgese G: Visual field defects in diabetic children without retinopathy. Relation between visual function and microalbuminuria. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995; 73: 125-128
10. Noorgaard K, Storm B, Graae M, Feldt-Rasmussen B: Elevated albumin excretion and retinal changes in children with type 1 diabetes are related to long-term glucose control. *Diabet Med* 1989; 6: 325-328
11. Joner G, Brinchmann-Hansen O, Torres CG, Hanssen KF: A nationwide cross-sectional study of retinopathy and microalbuminuria in young Norwegian type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992; 35: 1049-1054
12. Ellis D, Becker J, Daneman D: Proteinuria in children with insulin-dependent diabetes: relationship to duration of disease, metabolic control and retinal changes. *J Pediatr* 1983; 102: 673-679
13. Miccolli R, Giampietro O, Penno G: Microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without retinopathy. *Acta Diabetol Lat* 1989; 26: 163-170
14. Utku D, Atmaca LS: Farnsworth-Munsell 100-hue test for patients with diabetes mellitus. *Ann Ophthalmol* 1992; 24: 205-208
15. Terasaki H, Hirose H, Miyake Y: S-cone pathway sensitivity in diabetes measured with threshold versus intensity curves on flashed backgrounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 680-684
16. Remky A, Arend O, Hendricks S: Short-wavelength automated perimetry and capillary density in early diabetic maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 274-281
17. Silverman S, Hart WM, Gordon MO, Kilo C: The dyschromatopsia of optic neuritis is determined in part by the foveal perifoveal distribution of visual field damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 1895-1902
18. Lobefalo L, Verrotti A, Mastropasqua L, Loggia GD, Cherubini V, Morgese G, Gallenga PE, Chiarelli F: Blue-on-yellow and achromatic perimetry in diabetic children without retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 2003-2006
19. The Field analyzer primer. Dublin, CA, Allergan Humphrey, 1993
20. Feliu J, de Jong LA, van den Berg TJ, Greve EL: Functional characteristics of blue-on-yellow perimetric thresholds in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1665-1674
21. Heron G, Adams AJ, Husted R: Central visual fields for short wavelength sensitive pathways in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 64-72
22. Vingrys AJ, King-Smith PE, Benes SC: Color perimetry can be more sensitive than achromatic perimetry. *Clin Vis Sci* 1989; 4: 197-209
23. Nomura R, Terasaki H, Hirose H, Miyake Y: Blue-on-yellow perimetry to evaluate S cone sensitivity in diabetics. *Ophthalmic Res* 2000; 32: 69-72
24. Katz J, Sommer A: Asymmetry and variation in the normal hill of vision. *Arch Ophthalmol* 1989; 104: 65-68
25. Miyake Y, Shiroyama N, Hriguchi M, Ota I: Asymmetry of focal ERG in human macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1743-1749
26. Curcio CA, Allen KA: Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990; 300: 5-25
27. Chee CK, Flanagan DW: Visual field loss with capillary non-perfusion in preproliferative and early proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 726-730
28. Bell JA, Feldon SE: Retinal microangiopathy. Correlation of OCTOPUS perimetry with fluorescein angiography. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1294-1298
29. MacKinnon JR, McKillop G, O'Brien C, Swa K, Butt Z, Nelson P: Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 386-389
30. Arend O, Wolf S, Remky A, Sponzel WE, Harris A, Bertam B, Reim M: Perifoveal microcirculation with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 225-231
31. Bek T, Lund-Anderson H: Cotton-wool spots and retinal light sensitivity in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 13-17
32. Bek T, Lund-Anderson H: Localised blood-retinal barrier leakage and retinal light sensitivity in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 388-92
33. Barnett AH, Dallinger K, Jennings P, Fletcher J, Odugbesan O: Microalbuminuria and diabetic retinopathy. *Lancet* 1985; 1:53-54
34. Garg SK, Chase HP, Jackson WE, Harris S, Marshall G, Hoops S: Retinal changes and alteration in blood pressure and albumin excretion rate (AER) during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 11: 189-194
35. Zrenner E, Gouras P: Characteristics of the blue sensitive cone mechanism in primate retinal ganglion cells. *Vision Res* 1981; 21: 1605-1609
36. Hood DC, Benimoff NI, Greenstein VC: The response range of the blue-cone pathways: a source of vulnerability to disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 864-867
37. Dacet DM, Lee BB: The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature* 1994; 367(6465): 731-735
38. Ham WT: Action spectrum for retinal injury from near UV radiation in the aphakic monkey. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 299-306.
39. Johnson CA, Adams AJ, Twelker JD, Quigg JM: Age-related changes in the central visual field for short-wavelength-sensitive pathways. *J Opt Soc Am A* 1988; 5: 2131-2139