

Diyabetik Retinopatisi Olmayan Tip 2 Diyabet Olgularında Diyabet Süresine Bağlı Sinir Lifi Tabakası ve Koroid Kalınlığında Değişiklikler

Changes in Choroidal, and Nerve Fiber Layer Thicknesses in Relation to Duration of Diabetes in Type 2 Diabetes Cases without Retinopathy

Feride Aylin KANTARCI,^a
Mehmet Gürkan TATAR,^a
Haşim USLU,^a
Aydın YILDIRIM,^a
Hatice Nur ÇOLAK,^a
Hasan GÖKER,^a
Bülent GÜRLER^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 24.02.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 14.04.2015

*Bu çalışma, Türk Oftalmoloji Derneği
48. Ulusal Kongresi (5-9 Kasım 2014,
Antalya)'nda poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Feride Aylin KANTARCI
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ferideaylin@gmail.com

ÖZET Amaç: Diyabetik retinopati (DRP)si olmayan Tip 2 diabetes mellitus (DM)lu olgularda farklı diyabet sürelerinin peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı, santral makula (SM) kalınlığı ve koroid kalınlığı üzerindeki etkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** DRP'si olmayan Tip 2 DM'li 50 olgu, spektral domain-optik koherens tomografi (SD-OKT) ile değerlendirildi. DM süresine göre olgular iki gruba ayrıldı; Grup 1'e bir yıl içinde yeni tanı alan 25 olgu, Grup 2'ye ≥ 10 yıl DM olan 25 olgu dâhil edildi. Olguların cinsiyet, yaş, aksiyel uzunluk, RSLT ve SM kalınlığı, subfoveal koroidal kalınlık, foveaya 500 ve 1000 μm mesafede temporal ve nazal koroid kalınlık ölçümleri kaydedildi. **Bulgular:** Olguların ortalama yaşları $51,54 \pm 9,08$ (34-73) yıl olup, 11 (%22) olgu erkek, 39 (%78) olgu kadın idi. Uzun süreli diyabeti olan olguların diyabet süreleri ortalama $13,52 \pm 3,70$ (10-22) yıl idi. Gruplara göre olguların yaşları ve cinsiyetleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara göre olguların aksiyel uzunluk, RSLT ve SM kalınlıklarını, subfoveal, temporal ve nazal koroid kalınlık ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda DRP olmayan DM olgularında, SD-OKT ile erken ve uzun dönem diyabet süresinin, peripapiller RSLT, makula ve koroid kalınlık üzerinde etkisi olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Koroid; diabetes mellitus; tomografi, optik koherens

ABSTRACT Objective: To investigate changes in peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL), central macular thickness and choroidal thickness in eyes without diabetic retinopathy (DRP) of patients with various durations of diabetes, using spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). **Material and Methods:** The 50 Type 2 diabetic subjects without diabetic retinopathy were prospectively viewed using SD-OCT. The subjects with diabetes were classified into two groups, according to the duration of diabetes: Group 1 (diagnosed DM in a year, n=25); Group 2 (≥ 10 years, n=25). The gender, age, axial length, peripapillary RNFL, central macula, and choroidal thickness was evaluated between two groups at central fovea and at 500 μm and 1,000 μm temporal and nasal to the fovea. **Results:** Of the 50 cases, 11 (22%) were male and 39 (78%) were female. Mean age was 51.54 ± 9.08 (range 34 to 73) years. Mean diabetes duration of diabetic cases in group 2 was 13.52 ± 3.70 (range 10 to 22) years. No significant difference was observed between the age and gender of cases according to groups. No significant difference was found for axial length, RNFL thickness, central macula thickness, subfoveal, nasal and temporal choroidal thickness. **Conclusion:** In our study Type 2 DM cases without DRP, early and long-term duration of diabetes was no significant effect on peripapillary RNFL, macula and choroidal thickness measurements taken with SD-OCT.

Key Words: Choroid; diabetes mellitus; tomography, optical coherence

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(3):163-7

doi: 10.5336/ophthal.2015-44476

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Diyabetes mellitus (DM)'un, obezite ve sedanter yaşama bağlı olarak dünya genelinde görülme sıklığı artmaktadır.¹ Görmenin etkilenmediği diyabetik göz hastalığında, kan-retina bariyerinde ve retina da-

marsal yapı bütünlüğünde bozulma ve hemodinamik değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Kapiller perfüzyon bozukluğundan kaynaklanan makulada iskemi gelişmesi görmenin azalmasına neden olmaktadır.² Diyabetik retinopati (DRP) gelişmesinin koroid damarsal yapının bozulmasına bağlı olduğu bilinmektedir.^{3,4} Diyabetik gözlerde yapılan histolojik çalışmalarda, koroidokapiller damarlarda darlık, damarsal değişiklikler, anevrizma ve koroid neovaskularizasyon gelişimi olduğu gösterilmiştir. Şiddetli DRP varlığı, kötü glisemik kontrol ve yetersiz tedavinin diyabetik koroidopati gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir.³ Lazer Doppler flowmetri ile koroid pulsatif kan akımının nonproliferatif DRP varlığında arttığı, proliferatif DRP'de ise azaldığı gösterilmiştir.^{3,4}

DM olgularında koroid yapıda oluşan histopatolojik değişiklikler, spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile gösterilmektedir.⁴⁻⁶ SD-OKT ile yüksek kalite ve çözünürlükte retinal sinir lifi, makula ve koroid analizi yapılmaktadır. Geliştirilmiş yazılım programı olan "enhanced-depth imaging (EDI)" SD-OKT ile daha güvenilir ölçümler alınabilmektedir.^{2,6}

DM olgularında OKT ile yapılan çalışmalarda, erken dönemde başlayan retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığında azalma olduğu bildirilmiştir.^{7,8} Tip 1 DM olgularında, retinopati tutulumundan ve diyabet süresinden bağımsız olarak koroid kalınlığının azaldığı gösterilmiştir.⁹ Tip 2 DM olgularında makuler ödem olmaksızın retinopati şiddetinin artmasına bağlı olarak koroid kalınlığının azaldığı izlenmiştir.^{5,6,10}

Bu çalışmada, Tip 2 DM olgularında retinopati ve/veya makulopati olmaksızın erken ve uzun dönem diyabet süresinin peripapiller RSLT kalınlığı, santral makula kalınlığı (SM) kalınlığı, subfoveal, foveaya 500 ve 1000 µm mesafede temporal ve nazal koroid kalınlık üzerine etkisinin SD-OKT ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

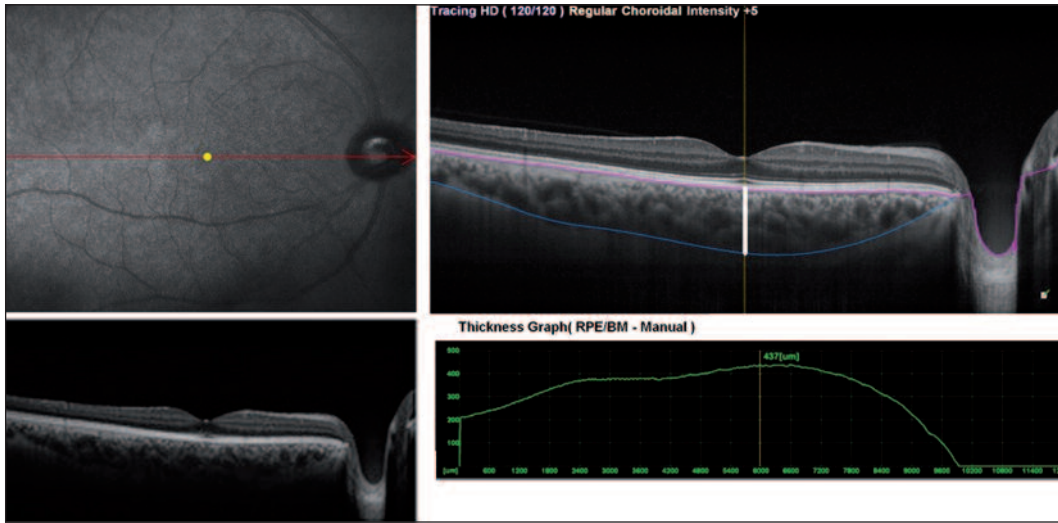
Çalışmaya Tip 2 DM olan 50 olgu dâhil edildi. Katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirildi. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak düzenlenmiş bilgi-

lendirilmiş olur formları alındı. Çalışmamız için Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Yüksek kırma kusuru (>3 D) olan, DM'den başka bir sistemik hastalığı olan, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve retinal ven tıkanıklığı gibi retina hastalığı olan, glokom, göz travması, gözde inflamasyon, vitreoretinal hastalık (vitreomakuler traksiyon sendromu ve epiretinal membran) ve katarakt dâhil göz cerrahisi öyküsü olan olgular çalışmaya dâhil edilmedi. Daha önceden Tip 2 DM tanısı konulmuş olan ve oral antidiyabetik ilaç tedavisi alan olgular çalışmaya dâhil edildi.

Bütün olguların düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri Snellen eşeli ile değerlendirildi. Goldmann aplanasyon tonometri ile göz içi basınçları ölçüldü. %1'lik tropikamid ve %2,5'lik fenilefrin hidroklorid ile pupil dilatasyonunu takiben yarıık lamba biyomikroskopi ve 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapıldı. Diyabetik retinopati sınıflandırması "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)" kriterlerine göre yapıldı. Fundus muayenesinde diyabetik retinopatisi ve makulopatisi olmayanlar çalışmaya dâhil edildi. DM süresine göre olgular iki gruba ayrıldı; Grup 1'e yeni tanı alan, yaklaşık bir yıldır diyabeti olan 25 olgu, Grup 2'ye ≥10 yıl DM olan 25 olgu dâhil edildi. Olguların cinsiyet, yaş, aksiyel uzunluk, RSLT, SM ve subfoveal, foveadan 500 ve 1000 µm mesafede nazal ve temporal koroid kalınlık ölçümleri alındı.

Koroid kalınlık ölçümleri, yüksek hızlı SD-OKT/konfokal oftalmoskop sistem olan RS-3000 OCT Retina Scan (NIDEK, Gamagori, Japonya) ile standart tarama yöntemi ile yapıldı. RS-3000 OKT, saniyede 53.000 A-scan tarama ve 4 µ aksiyel çözünürlükte görüntü sağlamaktadır. Olguların OD map x-y tarama protokolü ile ortalama sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümleri yapıldı.

SD-OKT ile tüm ölçümler, aynı klinisyen tarafından alındı. Diurnal ritim etkisini önlemek için ölçümler sabah saat 09:00-12:00 arasında alındı. Koroid kalınlık, retina pigment epitel tabakasının hiperreflektif dış sınırı (cihaz tarafından otomatik belirlenmekte) ile sklera-koroid ara yüzü arası manüel olarak çizilen dikey çizgilerle ölçüldü (Resim 1).



RESİM 1: Koroid kalınlık ölçümünün optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

SD-OKT ile peripapiller sinir lifi tabakası ve SM kalınlığı, subfoveal ve foveaya 500 ve 1000 µm mesafede nazal ve temporal koroid kalınlıkları ölçüldü. Elde edilen değerler iki grup arasında karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için “Number Cruncher Statistical System (NCSS)” 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student-t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Yates Continuity Correction Test (Yates düzeltmeli ki-kare) kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 25 uzun süreli, 25 erken dönem diyabet olgusu dâhil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması $51,54 \pm 9,08$ (34-73) yıl idi. Olgulardan 11 (%22)'i erkek, 39 (%78)'u kadındı. Uzun süreli diyabeti

TABLO 1: Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi.

		Uzun süreli diyabet (n=25) Ort±SD*	Erken dönem diyabet (n=25) Ort±SD	p
Yaş (yıl)		54,00±8,35	49,08±9,28	*0,055
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	6 (%24,0)	5 (%20,0)	^b 1,000
	Kadın	19 (%76,0)	20 (%80,0)	

*SD: Standart Deviasyon.

^a:Student-t test; ^b:“Yates’ Continuity Correction Test”.

olan olgularda diyabet süreleri ortalama $13,52 \pm 3,70$ (10-22) yıl idi (Tablo 1).

Gruplara göre olguların yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Uzun süreli diyabet olan olguların yaşlarının, erken dönem diyabet olan olgulara göre yüksek olduğu görüldü ($p=0,055$; $p>0,05$). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arası anlamlı farklılık görülmedi ($p=1,0$; $p>0,05$) (Tablo 1).

Aksiyel uzunluk ve sinir lifi tabakası kalınlığı açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,580$, $p=0,892$; $p>0,05$). İki grup arasında SM kalınlığı ve subfoveal koroid kalınlık ölçümleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,285$, $p=0,772$; $p>0,05$) (Tablo 2).

TABLO 2: Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi..

	Uzun süreli diyabet (n=25)	Erken dönem diyabet (n=25)	p
	Ort±SD	Ort±SD	
Aksiyel uzunluk (mm) (medyan)	23,96±3,87 (23,3)	23,10±0,82 (23,0)	^b 0,580
SLTK	105,00±12,90	104,48±13,93	0,892
Santral makuler kalınlık	227,88±20,27	222,92±10,58	0,285
Subfoveal koroidal kalınlık	327,04±87,86	320,12±79,68	0,772
TK 500 µm	324,20±85,97	314,00±83,30	0,672
TK 1000 µm	311,72±85,54	299,48±88,78	0,622
NK 500 µm	321,28±96,12	314,52±81,01	0,789
NK 1000 µm	303,84±99,19	302,00±82,82	0,944

SD: Standart Deviasyon; SLTK: Sinir lifi tabaka kalınlığı; TK: Temporal koroid; NK: Nazal koroid.

^a:Student-t test; ^b:Mann-Whitney U test.

Olguların temporal ve nazal koroid kalınlık ölçümlerinin değerlendirilmesinde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi [temporal (p=0,672, p=0,622); nazal (p=0,789; p=0,944) (p>0,05)] (Tablo 2).

TARTIŞMA

Damarsal ağdan zengin olan koroid tabakasında mikrovasküler bir hastalık olan DM'ye bağlı olarak yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiştir.⁴ Histolojik çalışmalar yanında günümüzde EDI-OKT ile koroid, girişimsel yöntemlere gerek kalmadan daha ayrıntılı incelenmektedir.⁹

Çalışmamızda, DRP tutulumu olmayan Tip 2 DM olgularında diyabet süresinin sinir lifi tabakası kalınlığı, SM kalınlığı, subfoveal, temporal ve nazalde 500 ve 1000 µm mesafede koroidal kalınlık üzerine etkisini değerlendirdik.

DM ve koroid kalınlığı ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Sayın ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, Tip 1 DM olan çocuklarda, kontrol grubuna göre koroid kalınlığında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir.¹¹ Tip 2 DM olgularında OKT ile yapılan çalışmalarda, retinopatinin olmasından proliferatif DRP'ye kadar değişen retinopati şiddetine bağlı olarak koroid kalınlığında incelleme olduğu bildirilmiştir.^{2,5,6,9,10} Nagaoka ve ark.nın çalışmasında ise diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve nonproliferatif DRP'li olgularda, koroid kalınlığının DMÖ eşlik etmeyen nonproliferatif DRP'li olgulara göre daha ince olduğu gösterilmiştir. Bu azalma, retinal hipoksiye ikincil yetersiz kan

akımına bağlı olarak koroid dolaşımının azalmasına bağlanmıştır.¹²

Farklı olarak Kim ve ark., retinopati şiddetine ve DMÖ'ye bağlı olarak koroid kalınlığında artış olduğunu bildirmişlerdir.⁴ Diğer bir çalışmada ise Tip 2 DM olgularında, artan koroid kalınlığının yoğun glisemik kontrol ile azaldığı gösterilmiştir.¹³

Regatieri ve ark., yaptıkları çalışmada, retinopatisi olmayan Tip 2 DM olguları ile DM olmayan kontrol grubu arasında koroid kalınlığı açısından anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Proliferatif DRP ve DMÖ'de ise koroid kalınlığının azaldığı bildirilmiştir.³

Tip 1 DM olgularında yapılan bir diğer çalışmada, diyabet süresinin subfoveal koroid kalınlığı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.¹¹ Yülek ve ark.nın, diyabet süresinin koroid kalınlığı üzerine etkisini araştıran çalışmasında, olgular diyabet süresine göre üç grupta ele alınmıştır. Birinci grupta diyabet süresi beş-dokuz yıl, ikinci grupta 10-14 yıl, üçüncü grupta ise 15-40 yıl arasında olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Çalışmada diyabet süresine bağlı olarak foveal retinal kalınlıkta azalma bildirilmiştir. Subfoveal, temporal ve nazal 500, 1000 ve 1500 µm mesafede koroid kalınlık ölçümlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir.¹⁴

Çalışmamızda, DRP ve DMÖ olmayan Tip 2 DM olgularını, diyabet süresine göre bir yıl içinde yeni tanı alan erken dönem DM olguları ve 10 yıldan fazla uzun süreli DM olan olgular şeklinde

gruplandırdık. Erken ve uzun dönem DM olgularının OKT ile değerlendirilmesinde, subfoveal koroid kalınlığı, temporal ve nazal 500 ve 1000 µm mesafede koroid kalınlık ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda farklı olarak SM kalınlığında anlamlı değişiklik görülmedi.

Hayvan ve insan çalışmalarında, retinopatinin erken evresinde retinada nöral apoptozis, gangliyon hücre ve glial hücre kaybı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, DRP olmayan veya minimal DRP tutulumu olan DM olgularında total retinal kalınlıkta azalma olduğu gösterilmiştir. Buna, yüksek metabolik ihtiyacı olan iç retinada, dolaşım bozukluğundan kaynaklanan stresin neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, insülinin azalmasına

bağlı olarak hiperglisemi ve artan glikasyon ürünlerine bağlı olarak iç retinada nöroglial hücrelerinde apoptozun gerçekleştiği düşünülmektedir.¹⁵

Çalışmamızda sinir lifi tabakası kalınlığı açısından DRP olmayan erken ve uzun dönem DM olguları arasında belirgin azalma izlenmedi. DM olmayan kontrol grubunun olmaması, grupların az olması, HbA1c düzeylerinin çalışılmaması ise çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ

DRP olmayan DM olgularında diyabet süresinin sinir lifi tabakası kalınlığı, SM kalınlığı ve koroid kalınlık ölçümlerini etkilemediği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(2):169-80.
2. Unsal E, Eitutar K, Zirtiloğlu S, Dinçer N, Özdoğan Erkul S, Güngel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014;8:637-42.
3. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012;32(3):563-8.
4. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(5):3378-84.
5. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(10):6017-24.
6. Lee HK, Lim JW, Shin MC. Comparison of choroidal thickness in patients with diabetes by spectral-domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2013;27(6):433-9.
7. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)* 2009;23(4):884-9.
8. 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(9):1223-8.
9. Esmaeelpour M, Brunner S, Ansari-Shahrezaei S, Nemetz S, Povazay B, Kajic V, et al. Choroidal thinning in diabetes type 1 detected by 3-dimensional 1060 nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):6803-9.
10. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, Pilo E, Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina* 2012;32(9):1781-90.
11. Sayin N, Kara N, Pirhan D, Vural A, Ersan HB, Onal H, et al. Evaluation of subfoveal choroidal thickness in children with type 1 diabetes mellitus: an EDI-OCT study. *Semin Ophthalmol* 2014;29(1):27-31.
12. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):1060-3.
13. Jo Y, Ikuno Y, Iwamoto R, Okita K, Nishida K. Choroidal thickness changes after diabetes type 2 and blood pressure control in a hospitalized situation. *Retina* 2014;34(6):1190-8.
14. Yulek F, Ugurlu N, Önal ED, Kocamiş Sİ, Çağıl N, Ersoy R, et al. Choroidal changes and duration of diabetes. *Semin Ophthalmol* 2014;29(2):80-4.
15. van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RP, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3404-9.