







Diyabetik Çocuklarda Statik ve Dinamik Pupillar Parametrelerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Static and Dynamic Pupillary Parameters in Children with Diabetes

 Kemal TEKİN^a,
 Hasan KIZILTOPRAK^b,
 Servet YEL^c,
 Merve İNANÇ^a,
 Mustafa KOÇ^b,
 Zehra AYCAN^c

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Erciş Devlet Hastanesi,
Van, TÜRKİYE

^bGöz Hastalıkları Kliniği,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^cÇocuk Endokrinoloji Kliniği,
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 14.04.2019

Received in revised form: 23.06.2019

Accepted: 05.07.2019

Available online: 08.07.2019

Correspondence:

Kemal TEKİN
Erciş Devlet Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Van,
TÜRKİYE/TURKEY
kemal_htepe@hotmail.com

ÖZET Amaç: Tip 1 diyabet mellituslu çocuklarda statik ve dinamik pupilla yanıtlarını araştırmak ve bu sonuçları sağlıklı çocuklardan elde edilen verilerle karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu ileriye dönük çalışmaya, retinopatisi olmayan iyi kontrollü Tip 1 diyabet mellituslu çocuklar (diyabet mellitus grubu) ve benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklar (kontrol grubu) dâhil edildi. Statik ve dinamik pupilla yanıtları otomatik, kantitatif pupillometri cihazı (MonPack One, Vision Monitor System, Metrovision, Fransa) kullanılarak yapıldı. Statik pupillometri ölçümlerinden skotopik, mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik pupil çapları kaydedildi. Dinamik pupillometri ölçümlerinden ise dinlenme çapı, pupil kontraksiyon amplitüdü, pupil kontraksiyon latansı, pupil kontraksiyon süresi, pupil kontraksiyon hızı, pupil dilatasyon latansı, pupil dilatasyon süresi ve pupil dilatasyon hızı değerleri kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmada toplam 83 hastanın 83 gözü incelendi: 43 hasta diyabet mellitus grubunu, 40 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Diyabet mellitus ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Diyabet mellitus grubunda skotopik, mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik ortamlardaki pupil çapları kontrol grubuna göre düşükse de bu farklar istatistiksel anlamlı düzeye ulaşamadı. Dinamik pupillometri ölçümlerinden sadece pupil kontraksiyon amplitüdü değerleri diyabet mellitus grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşük idi. **Sonuç:** Retinopatisi olmayan iyi kontrollü Tip 1 diyabet mellituslu çocuklarda, pupil kontraksiyon amplitüdü değerleri benzer yaşta sağlıklı olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür. Bu değişiklik, subklinik diyabetik otonom nöropati ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet mellitus; pupil

ABSTRACT Objective: To investigate the static and dynamic pupillary responses of children with Type 1 diabetes mellitus and to compare these results with data obtained from healthy children. **Material and Methods:** This prospective study included well-controlled Type 1 diabetes mellitus children without retinopathy (diabetes mellitus group) and healthy children of similar age and gender (control group). Static and dynamic pupillary responses were performed using automatic, quantitative pupillometry device (MonPack One, Vision Monitor System, Metrovision, France). Scotopic, mesopic, low-photopic and high-photopic pupil diameters were recorded from static pupillometry measurements. Dynamic pupillometry measurements including resting diameter, amplitude of pupil contraction, latency of pupil contraction, duration of pupil contraction, velocity of pupil contraction, latency of pupil dilation, duration of pupil dilation, and velocity of pupil dilation were also recorded. **Results:** In this study, 83 eyes of 83 patients were examined: 43 cases were in diabetes mellitus group and 40 cases were in control group. There was no statistically significant difference between diabetes mellitus and control groups in terms of age and gender. The pupil diameters in scotopic, mesopic, low-photopic and high-photopic conditions were lower in diabetes mellitus group, than control group, but these differences did not reach statistical significance. Only amplitude of pupil contraction values among dynamic pupillometry measurements were found to be significantly lower in diabetes mellitus group compared to control group. **Conclusion:** In children with well-controlled Type 1 diabetes mellitus without retinopathy, amplitude of pupil contraction values are significantly lower than those of healthy children. This change may be associated with subclinical diabetic autonomic neuropathy.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; pupil

Pupilla fonksiyonu ve büyüklüğü, irisin sfinkter ve dilatator kasları aracılığıyla otonom sinir sistemi tarafından doğrudan kontrol edilmektedir. Parasempatik nöronlar, siliyer ganglionda sinaps yapan Edinger-Westphal çekirdeğinden kaynaklanmaktadır ve irisin sfinkter kaslarını inerve ederek miyozis üzerine etki etmektedir.¹ Diğer taraftan, sempatik nöronlar üst servikal ganglionda sinaps yapan posterior hipotalamustan kaynaklanmaktadır ve irisin dilatator kaslarını inerve ederek midriyazis üzerine etkilidir.¹ Pupilla ışık refleksi halkası retinadan başlayıp orta beyne kadar giden afferent bir yol ile orta beyinden başlayıp otonomik fonksiyonlarla pupilla hareketlerini sağlayan iris düz kaslarını inerve eden efferent bir yoldan meydana gelmektedir. Yani, pupilla ışık refleksinde retina ve/veya optik sinirin etkilenmesi afferent pupilla defektine; otonom sinir sisteminin etkilenmesi ise efferent pupilla defektine neden olabilmektedir.^{1,2}

Diabetes mellitus (DM), diyabetik retinopatiye (DR) ve optik nöropatiye neden olarak pupilla ışık refleksinin afferent yolunda etkilenmeye neden olabileceği gibi, tüm vücuttaki otonomik disfonksiyonun (diyabetik otonom nöropati) bir komponenti olarak oküler otonomik disfonksiyona neden olarak pupilla ışık refleksinin efferent yolunu da etkileyebilmektedir.³ Diyabetik otonom nöropati, diyabetin en az tanınan komplikasyonlarından biridir; genellikle subkliniktir, ancak etkilenen hastalarda hem yaşam kalitesini hem genel sağkalımı olumsuz etkilemektedir.^{4,5} Pupillanın istirahat çaplarında ve pupillar ışık refleksi amplitüdlerindeki azalmaların diyabetik otonom nöropatinin erken klinik bulguları olduğunu ve pupillar değişikliklerin objektif değerlendirilmesi ile diyabetik otonom nöropatinin erken tanınabileceğini gösteren klinik çalışmalar mevcuttur.^{6,7} Bu objektif değerlendirme için kullanılan otomatize pupillometri cihazları, statik ve dinamik pupil yanıtlarının kantitatif, invaziv olmayan ve tekrarlanabilir ölçümlerini mümkün kılmıştır.^{8,9}

Bu çalışmada, Tip 1 DM'li çocuklarda anormal glukoz metabolizmasının statik ve dinamik pupilla yanıtları üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması ve bu sonuçların sağlıklı çocuklardan elde edilen verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu ileriye dönük kesitsel tipteki klinik araştırma, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Doktor Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ortak katılımıyla gerçekleştirildi. Çalışma protokolü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Sayı numarası: E-18-2038) ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan hastalar için onam, ebeveynlerinden veya yasal vasilerinden alındı.

Diyabetik grup üyeleri, pediatrik endokrinoloji ve metabolizma kliniği tarafından diyabetik göz muayenesi için yönlendirilen ve dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar arasından seçildi (DM grubu). Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunun üyeleri ise göz kliniğine rutin göz muayenesi için başvuran ve oküler veya sistemik bozukluğu olmayan sağlıklı katılımcılar arasından seçildi (kontrol grubu). DM ve kontrol grubu hastalarının tümünün sadece sağ gözleri çalışma analizleri için seçildi.

Çalışmaya her iki gözde düzeltmeli veya düzeltmesiz görme keskinliğinin Snellen eşeline göre en az 20/20 olduğu ve sferik ve silindirik kırma kusurlarının 1,0 dioptriden yüksek olmadığı 18 yaş altı çocuklar dâhil edildi. DM grubu üyelerinin hiçbirinde iyi kontrollü Tip 1 DM dışında bilinen sistemik hastalık yoktu. Tüm diyabetik çocuklar insülin tedavisi altında idi ve nöropati ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar mevcut değildi. Çalışma için dışlanma kriterleri: DR ve retinanın diğer patolojileri, optik sinir hastalıkları ve glokom, aktif veya geçirilmiş üveit, oküler cerrahi ve/veya lazer öyküsü, kafa ve/veya orbital travma öyküsü, nörolojik hastalıklar, pupiller yanıtları etkileyecek kolobom, sineşi, iris sfinkter defekti ve anizokori gibi durumlar ile tropikamid, siklopentolat ve narkotik ilaçlar dâhil iris mekaniğini etkileyebilen ilaç kullanımı idi. Ayrıca, pupillometri ölçümleri için uyum sağlayamayan katılımcılar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kriterlerini karşılayan tüm katılımcılara, Snellen eşeli ile düzeltilmemiş ve düzeltilmiş

görme keskinliği ölçümü, pnömotometre ile göz içi basınç ölçümü, biyomikroskopik muayene ve fundus muayenesini içeren kapsamlı bir göz muayenesi yapıldı. Refraksiyon ölçümleri aynı otomatik otokeratorefraktometre (Canon RF-K2, Japonya) cihazı kullanılarak yapıldı. Ayrıca, diyabetik çocukların DM tanısı konulduğu andan itibaren olan hastalık süresi ve son üç aya ait glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri dosyalarından öğrenilerek kaydedildi.

Pupillometri ölçümleri aynı teknisyen tarafından ve aynı otomatik, kantitatif pupillometri cihazı (MonPack One, Vision Monitor System, Metrovision, Fransa) kullanılarak yapıldı. Dilatasyonlu fundus muayenesinin pupiller yanıtına etkisini engellemek için, pupillometri ölçümleri dilatasyonlu fundus muayenesinin en az üç gün sonrasında gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan pupillometri sistemi, yakın kızılötesi aydınlatma ve tam karanlıkta pupil ölçümlerinin alınmasına izin veren ve stimülasyon parametrelerinin hassas kontrolünü sağlayan yüksek çözünürlüklü bir kamera (880 nm) ile donatıldı.⁸ Kırmızı (632 nm), yeşil (523 nm) ve mavi (465 nm) ışık yayan diyot kaynaklarını birleştiren tam alanlı bir arka ışıktan elde edilen beyaz ışık uyarısı pupillometri ölçümleri için kullanıldı. Bu pupillometri sistemi hem statik hem dinamik pupillometri ölçümlerinin yüksek bir doğruluk düzeyi ile ölçülebilmesine imkân sağlamaktadır.⁸ Her katılımcı için ardışık üç ölçüm yapıldı ve veri analizi için ortalama değerler hesaplandı. Cihazın otomatik algılama modu, ölçüm yapan kişi tarafından oluşturulan hataları en aza indirmek için kullanıldı ve yalnızca yüksek kalitede görüntüler analiz edildi. Sirkadiyen varyasyonunun iris mekaniği üzerindeki etkisini en aza indirmek için, pupillometri ölçümleri, günün aynı saatinde (sabah saat 9-12 arasında) ve aynı ortam koşullarında gerçekleştirildi.¹⁰ Pupillometri ölçümleri sırasında, katılımcıların fiksasyon stabilitesini kontrol etmek için test alanının ortasındaki bir hedefi saptamaları istendi ve sonrasında cihazın otomatik yazılımı ile statik ve dinamik pupillometri ölçümleri yapılarak analiz edildi. Statik pupillometri ölçümleri ile skotopik (0,1 cd/m²), mezopik (1 cd/m²), düşük fotopik (10

cd/m²) ve yüksek fotopik (100 cd/m²) aydınlatma ortamlarında pupil çapları ölçülerek kaydedildi. Beş dk'lık bir karanlık adaptasyonundan sonra, karanlık ortamda beyaz ışık flaş uyarısı (stimülasyon AÇIK süresi: 200 ms; stimülasyon KAPALI süresi: 3.300 ms; toplam parlaklık: 100 cd/m²; toplam yoğunluk: 20 lüks) verilerek 90 sn boyunca dinamik pupillometri ölçümleri yapıldı ve belirtilen parametreler kaydedildi:

- Dinlenme çapı: Flaş uyarısından önceki istirahat pupil çapı (mm)
- Pupil kontraksiyon amplitüdü: Flaş emisyonu ile maksimum pupil kontraksiyon arası fark (mm)
- Pupil kontraksiyon latansı: Flaş emisyonu ile pupil kontraksiyonunun başlangıcı arasındaki gecikme süresi (ms)
- Pupil kontraksiyon süresi: Pupil kontraksiyonu başlangıcı ile bitişi arasında kalan zaman (s)
- Pupil kontraksiyon hızı: Pupil kontraksiyonu sırasındaki maksimum hız (mm/s)
- Pupil dilatasyon latansı: Pupil kontraksiyonunun bitişi ile pupil dilatasyonunun başlangıcı arasındaki gecikme süresi (ms)
- Pupil dilatasyon süresi: Pupil dilatasyonunun başlangıcı ile bitişi arasında kalan zaman (s)
- Pupil dilatasyon hızı: Pupil dilatasyonu sırasındaki maksimum hız (mm/s)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 22,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson's ki-kare testi ve tek örneklem ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımı, görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak test edildi. DM ve kontrol grubunu karşılaştırmak için normal dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. p değeri 0,05 altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada toplam 83 hastanın 83 gözü incelendi: 43 hasta DM grubunu, kalan 40 hasta ise kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Ortalama yaş DM grubunda 14,5±2,4 (min: 11, maks: 18) yıl iken; kontrol grubunda 13,5±2,8 (min: 10, maks: 18) yıl idi. DM ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). DM grubundaki çocukların ortalama hastalık süresi 5,9±3,6 (min: 1, maks: 13) yıl ve ortalama HbA1c düzeyi ise %6,80±1,09 (min: %5,9, maks: %7,9) idi. Grupların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 1**'de görülmektedir.

DM grubunda skotopik, mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik ortamlardaki pupil çapları kontrol grubuna göre düşükse de bu farkların istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadığı saptandı ($p>0,05$, tümü için). Grupların statik pupillometri ölçümleri **Tablo 2**'de görülmektedir.

Tablo 3'te görüldüğü üzere, grupların dinamik pupillometri ölçümlerinden sadece pupil kontraksiyon amplitüdü değerleri DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,018$). Dinlenme çapı, pupil kontraksiyon latansı, pupil kontraksiyon süresi, pupil kontraksiyon hızı, pupil dilatasyon latansı, pupil dilatasyon süresi ve pupil dilatasyon hızı değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$, tümü için).

Araştırılan statik ve dinamik pupil ölçümlerinin diyabetli hastalarda hastalık süresi ve glikolize hemoglobin düzeyi ile ilişkisi **Tablo 4**'te görülmektedir. Korelasyon analizi sonuçlarında sadece skotopik pupil çapı ile hastalık süresi arasında ista-

	DM grubu (n=43)	Kontrol grubu (n=40)	p
Yaş, yıl (ort±SS)	14,5±2,4	13,5±2,8	0,101*
Kadın/erkek (n/n)	16/27	16/24	0,068**
DM süresi, yıl (ort±SS)	5,9±3,6	---	
HbA1c, % (ort±SS)	%6,80±1,09	---	

DM: Diabetes mellitus; HbA1c: Glikolize hemoglobin; *Bağımsız örneklem t-testi; **Ki-kare testi; SS: Standart sapma.

tistiksel anlamlı düzeyde bir ilişkinin mevcut olduğu görüldü ($p=0,036$, $r=-0,335$).

TABLO 2: Statik pupillometri ölçümleri.

	DM grubu (n=43) (ort±SS)	Kontrol grubu (n=40) (ort±SS)	p
Skotopik pupil çapı (mm)	7,07±0,60	7,10±0,67	0,301*
Mezopik pupil çapı (mm)	5,51±0,73	5,53±0,69	0,668¶
Düşük fotopik pupil çapı (mm)	3,99±0,54	4,01±0,53	0,475*
Yüksek fotopik pupil çapı (mm)	3,21±0,43	3,22±0,37	0,811*

DM: Diabetes mellitus; *Bağımsız örneklem t-testi; ¶: Mann-Whitney U testi; SS: Standart sapma.

TABLO 3: Statik pupillometri ölçümleri.

	DM grubu (n=43) (ort±SS)	Kontrol grubu (n=40) (ort±SS)	p
Dinlenme çapı (mm)	6,33±0,57	6,40±0,65	0,390*
Pupil kontraksiyon amplitüdü (mm)	1,70±0,28	1,97±0,28	0,018*
Pupil kontraksiyon latansı (ms)	246,58±51,01	252,92±41,74	0,531*
Pupil kontraksiyon süresi (ms)	607,25±67,72	593,70±77,29	0,397¶
Pupil kontraksiyon hızı (mm/s)	6,17±1,05	6,23±0,88	0,694*
Pupil dilatasyon latansı (ms)	853,86±80,51	846,62±3,59	0,625*
Pupil dilatasyon süresi (ms)	1619,02±66,346	1615,20±80,79	0,845¶
Pupil dilatasyon hızı (mm/s)	2,27±0,36	2,39±0,85	0,345*

DM: Diabetes mellitus; *Bağımsız örneklem t-testi; ¶: Mann-Whitney U testi; SS: Standart sapma.

Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

TABLO 4: Diyabetik hastalarda statik ve dinamik pupillometri ölçümlerinin hastalık süresi ve glikolize hemoglobin değerleri ile korelasyonu.

	Hastalık süresi (yıl)	Glikolize hemoglobin (%)
Skotopik pupil çapı (mm)	$r=-0,335$, $p=0,036$	$r=-0,215$, $p=0,113$
Mezopik pupil çapı (mm)	$r=-0,113$, $p=0,252$	$r=-0,055$, $p=0,170$
Düşük fotopik pupil çapı (mm)	$r=-0,367$, $p=0,087$	$r=-0,270$, $p=0,406$
Yüksek fotopik pupil çapı (mm)	$r=-0,295$, $p=0,105$	$r=-0,243$, $p=0,211$
Dinlenme çapı (mm)	$r=-0,121$, $p=0,401$	$r=-0,497$, $p=0,095$
Pupil kontraksiyon amplitüdü (mm)	$r=-0,404$, $p=0,061$	$r=-0,397$, $p=0,085$
Pupil kontraksiyon latansı (ms)	$r=0,007$, $p=0,801$	$r=0,557$, $p=0,403$
Pupil kontraksiyon süresi (ms)	$r=0,095$, $p=0,523$	$r=-0,204$, $p=0,425$
Pupil kontraksiyon hızı (mm/s)	$r=-0,130$, $p=0,402$	$r=-0,280$, $p=0,171$
Pupil dilatasyon latansı (ms)	$r=0,105$, $p=0,523$	$r=0,020$, $p=0,767$
Pupil dilatasyon süresi (ms)	$r=-0,101$, $p=0,694$	$r=-0,013$, $p=0,882$
Pupil dilatasyon hızı (mm/s)	$r=-0,076$, $p=0,378$	$r=-0,061$, $p=0,475$

r: Pearson korelasyon katsayısı.

Koyu değerler istatistiksel anlamlı korelasyonları göstermektedir.

TARTIŞMA

Klinik olarak pupilla muayenesi; pupillanın çapının, şeklinin, ışığa cevabının ve yakın refleks yanıtının değerlendirilmesi ile gerçekleştirilebilmektedir. Pupilla muayenesi birçok oküler ve nörolojik hastalığın, serebral ve orbital travmanın ve ilaç toksisitesinin teşhis ve takibinde büyük önem taşımaktadır.¹¹⁻¹³ Ancak, pupillar parametrelerin subjektif analizi, gözlemciler arası değişkenlikten dolayı önemli ölçüde etkilenebilmektedir. Objektif pupilla değerlendirmesi için kullanılan pupillometri cihazları, kontrollü ortam aydınlatması koşullarında ışığa verilen pupil yanıtlarının otomatik, çoklu, kantitatif ölçümlerini elde edebilmektedir.^{8,9} Pupillometri cihazları, pupillar ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini artırmakta ve yanlış negatif yanıtları azaltmaktadır.^{8,9}

Diyabetik otonom nöropati, diyabetin genellikle zor tanınan komplikasyonlarından biridir ve kardiyovasküler, gastrointestinal, sudomotor ve oküler otonom sinirleri etkileyerek morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir.^{4,5} Özellikle kardiyak semptomları olan diyabetik hastalarda görülmektedir ve tanısı konmamış kardiyak otonom nöropatili hastalarda mortalite riski çok yüksektir.¹⁴ Bu nedenle, DM'li hastaların otonom nöropati açısından değerlendirmesi önem taşımaktadır. Diyabetik otonom nöropatinin pupillometri ile tanınabileceğini ve pupillometrinin bir tarama aracı olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{7,15-17}

DR'si olan ve olmayan DM'li hastalar üzerinde yapılan önceki pupillometrik çalışmalar, otonom innervasyonlardaki değişiklikler nedeni ile pupillar parametrelerin DM'lilerde etkilenebildiğini göstermiştir. Park ve ark., DR'si olmayan ve farklı evrelerde DR'si olan 50 Tip 2 DM'li hastada ve 25 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda pupillar yanıtları değerlendirmişler ve DR evresi arttıkça pupillar yanıtlarda anlamlı değişiklikler meydana geldiğini ve pupillometri ölçümlerinin diyabetle ilişkili nöral fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için kullanılabileceğini bildirmişlerdir.¹⁸ Jain ve ark.'nın çalışmasında, sağlıklı olgularla DR'si olmayan, nonproliferatif DR'si olan ve proliferatif

DR'si olan Tip 2 DM'li hastalarda pupilla dinamikleri araştırılmış ve pupilla dinamiklerinin DR'nin erken evrelerinden itibaren anormal olduğu ve DR şiddetinin artmasıyla ilerlediği sonucuna varılmıştır.¹⁹ Benzer şekilde, Feigl ve ark., oftalmoskopik veya anatomik olarak belirgin olmasa dahi, diyabetli hastalarda bazı pupillar değişikliklerin saptanabileceğini belirtmişlerdir.²⁰ Ortube ve ark., kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, orta ve şiddetli nonproliferatif DR'li hastalarının pupil kontraksiyon amplitüdü ve pupil kontraksiyon hızlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiğini ve bu değerlerin DR şiddetiyle korele olduğunu, ancak DM süresi ile korele olmadığını göstermişlerdir.²¹ Çalışmamızda ise diğer araştırmalardan farklı olarak, erişkin Tip 2 DM'li hastalar yerine Tip 1 DM'li çocuklar dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen tüm Tip 1 DM'li çocuklar insülin tedavisi altındaydı ve hiçbirinde DR ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar mevcut değildi. İyi kontrollü bu hastalarda dahi pupil kontraksiyon amplitüdü değerleri DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca, DM grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde olmasa dahi tüm statik pupillometri çapları kontrol grubuna kıyasla küçük olarak saptanmıştır. Karavani ve ark., pediatrik DM'li hastalarda portatif bir pupillometri cihazı kullanarak karanlığa pupil adaptasyonunu araştırmışlar ve pupillometrinin diyabetik çocuklarda subklinik otonom nöropatiyi saptayabildiğini göstermişlerdir.²² Ayrıca, bu çalışmada, ortalama pupil çapının hem DM süresi hem HbA1c düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir.²² Çalışmamızda, sadece skotopik pupil çapı hastalık süresi ile anlamlı bir ilişki göstermişse de HbA1c düzeyleri ile statik ve dinamik pupillometri ölçümleri arasında herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, örneklem büyüklüğü rölatif olarak az katılımcıyı içermektedir. Sadece retinopatisi olmayan Tip 1 DM'li çocuklar dâhil edildiğinden, DR varlığında Tip 1 DM'nin pupilla yanıtlarına etkisinin nasıl değiştiği değerlendirilememiştir. Ayrıca, çalışmaya dâhil edilen iyi glisemik kontrollü Tip 1

DM'li hastalar, retinopati ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonlara sahip değillerse de bu hastalarda mevcut olabilen subklinik DR çalışma için karıştırıcı bir faktör olabilmektedir. Son olarak, kesitsel tipte bir çalışma olduğundan, sonuçların tüm topluma genellenebilirliği kısıtlıdır.

SONUÇ

Retinopatisi olmayan iyi kontrollü Tip 1 DM'li çocuklarda, pupil kontraksiyon amplitüdü değerleri benzer yaşta sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde düşüktür. Bu değişiklik, subklinik diyabetik otonom nöropati ile ilişkili olabilmektedir. Diyabetik otonom nöropatinin saptanmasında pupillometrinin etkinliğini gösteren ileriye dönük çok merkezli araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Kemal Tekin, Hasan Kızıltoprak, Merve İnanç; **Tasarım:** Kemal Tekin, Hasan Kızıltoprak, Merve İnanç, Servet Yel; **Denetleme/Danışmanlık:** Mustafa Koç, Zehra Aycan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Kemal Tekin, Hasan Kızıltoprak, Merve İnanç, Servet Yel; **Analiz ve/veya Yorum:** Kemal Tekin, Hasan Kızıltoprak, Merve İnanç, Servet Yel; **Kaynak Taraması:** Kemal Tekin, Merve İnanç, Mustafa Koç; **Makalenin Yazımı:** Kemal Tekin, Hasan Kızıltoprak; **Eleştirel İnceleme:** Mustafa Koç, Zehra Aycan.

KAYNAKLAR

- Keskinbora HK. [The pupil]. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2006;2(14):59-70.
- Işıkay CT. [Pupillary functions and disorders]. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2011;4(1):48-55.
- Ozer A. [Diabetes and pupillary]. Ret-Vit Özel Sayı. 2014;22:179-84.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010;33(10):2285-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Vinik AI, Erbas T. Cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and management. Curr Diab Rep. 2006;6(6):424-30. [Crossref] [PubMed]
- Pittasch D, Lobmann R, Behrens-Baumann W, Lehnert H. Pupil signs of sympathetic autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2002;25(9):1545-50. [Crossref] [PubMed]
- Ferrari GL, Marques JL, Gandhi RA, Emery CJ, Tesfaye S, Heller SR, et al. An approach to the assessment of diabetic neuropathy based on dynamic pupillometry. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2007;2007:557-60. [Crossref] [PubMed]
- Tekin K, Sekeroglu MA, Kızıltoprak H, Doguizi S, Inanc M, Yilmazbas P. Static and dynamic pupillometry data of healthy individuals. Clin Exp Optom. 2018;101(5):659-65. [Crossref] [PubMed]
- Schöder S, Chaschina E, Janunts E, Cayless A, Langenbucher A. Reproducibility and normal values of static pupil diameters. Eur J Ophthalmol. 2018;28(2):150-6. [Crossref] [PubMed]
- Zelev AJ, Feigl B, Smith SS, Markwell EL. The circadian response of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. PLoS One. 2011;6(3):e17860. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mabed IS, Saad A, Guilbert E, Gatineau D. Measurement of pupil center shift in refractive surgery candidates with caucasian eyes using infrared pupillometry. J Refract Surg. 2014;30(10):694-700. [Crossref] [PubMed]
- Olgun G, Newey CR, Ardeli A. Pupillometry in brain death: differences in pupillary diameter between paediatric and adult subjects. Neurol Res. 2015;37(11):945-50. [Crossref] [PubMed]
- Park JC, Moss HE, McAnany JJ. The pupillary light reflex in idiopathic intracranial hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(1):23-9. [PubMed]
- Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014;5(1):17-39. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ferrari GL, Marques JL, Gandhi RA, Heller SR, Schneider FK, Tesfaye S, et al. Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: a pilot study. Biomed Eng Online. 2010;9:26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yuan D, Spaeth EB, Vernino S, Muppidi S. Disproportionate pupillary involvement in diabetic autonomic neuropathy. Clin Auton Res. 2014;24(6):305-9. [Crossref] [PubMed]
- Maguire AM, Craig ME, Craighead A, Chan AK, Cusumano JM, Hing SJ, et al. Autonomic nerve testing predicts the development of complications: a 12-year follow-up study. Diabetes Care. 2007;30(1):77-82. [Crossref] [PubMed]
- Park JC, Chen YF, Blair NP, Chau FY, Lim JI, Leiderman YI, et al. Pupillary responses in non-proliferative diabetic retinopathy. Sci Rep. 2017;7:44987. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jain M, Devan S, Jaisankar D, Swaminathan G, Pardhan S, Raman R. Pupillary abnormalities with varying severity of diabetic retinopathy. Sci Rep. 2018;8(1):5636. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Feigl B, Zelev AJ, Fader SM, Howes AN, Hughes CE, Jones KA, et al. The post-illumination pupil response of melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in diabetes. Acta Ophthalmol. 2012;90(3):e230-4. [Crossref] [PubMed]
- Ortubé MC, Kiderman A, Eydelman Y, Yu F, Aguilar N, Nusinowitz S, et al. Comparative regional pupillography as a noninvasive biosensor screening method for diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(1):9-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Karavanaki K, Davies AG, Hunt LP, Morgan MH, Baum JD. Pupil size in diabetes. Arch Dis Child. 1994;71(6):511-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]