

Farklı Evrelerde Diyabetik Retinopatisi Olan Hastalarda Retina Sinir Lifi ve Ganglion Hücre Tabakası Kalınlıklarının İncelenmesi: Prospektif Kesitsel Çalışma

Investigation of the Retinal Nerve Fiber and Ganglion Cell Layer Thicknesses in Patients with Different Stages of Diabetic Retinopathy: Prospective Cross-Sectional Study

^{ID} Ali Mert KOÇER^a, ^{ID} Mesut ÖZDEMİR^b, ^{ID} Mehmet Ali ŞEKEROĞLU^b

^aDörtüyl Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, diyabetik retinopati (DR) şiddetinin makular ödemi olmayan ve tedavi almamış diyabetik hastalarda, retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve ganglion hücre tabakası (GHT) kalınlıkları üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, DR'si olmayan 30 diabetes mellitus (DM) hastası, 20 hafif nonproliferatif DR (NPDR) hastası, 17 orta NPDR hastası, 16 ağır NPDR hastası, 29 proliferatif DR (PDR) hastası ile 33 sağlıklı kontrol incelendi. Optik koherens tomografi ile iç retinal katmanların kalınlık analizi yapıldı. Diyabetik hastaların serum hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyleri ile DM hastalık süreleri kaydedildi. **Bulgular:** GHT kalınlıkları açısından çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). PDR grubunda foveal, parafoveal ve perifoveal RSLT kalınlığı kontrol, DM ve hafif NPDR grubuna göre artmış saptandı (tümü için $p<0,01$). Hastaların görme keskinliği düzeyleri ile foveal RSLT ($\beta=-0,356$, $p=0,004$) ve perifoveal RSLT ($\beta=-0,498$, $p=0,001$) kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonlar saptandı. Ayrıca serum HbA1c düzeyleri ile parafoveal ve perifoveal RSLT kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı (sırası ile $\beta=0,308$, $p=0,002$ ve $\beta=0,332$, $p=0,001$). **Sonuç:** PDR hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösteren makular RSLT kalınlığının, retinal iskemii ile indüklenen retinal inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca artmış makular RSLT kalınlığının, diyabetik hastalarda görme keskinliği kaybı ile korele olduğu saptanmıştır.

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of diabetic retinopathy (DR) severity on retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell layer (GCL) thicknesses in treatment-naive diabetic patients who do not have any sign of macular edema. **Material and Methods:** This study enrolled 30 diabetic patients without DR, 20 patients with mild non-proliferative DR (NPDR), 17 patients with moderate NPDR, 16 patients with severe NPDR, 29 patients with proliferative DR (PDR), and 33 healthy control subjects. Optical coherence tomography was performed to analyze inner retinal layer thicknesses. Serum hemoglobin A1c (HbA1c) levels and diabetes mellitus (DM) duration of diabetic patients were recorded. **Results:** There was no statistically significant difference in GCL thicknesses between the study groups ($p>0,05$). The thicknesses of foveal, parafoveal, and perifoveal RNFL were statistically significantly higher in the PDR group compared to the control, DM, and mild NPDR groups ($p<0,01$ for all). There were statistically significant negative correlations between the foveal RNFL ($\beta=-0,356$, $p=0,004$) and perifoveal RNFL ($\beta=-0,498$, $p=0,001$) thicknesses with the visual acuity of patients. Additionally, there were statistically significant positive correlations between the serum HbA1c levels with parafoveal and perifoveal RNFL thicknesses ($\beta=0,308$, $p=0,002$ and $\beta=0,332$, $p=0,001$; respectively). **Conclusion:** Increased macular RNFL thickness in patients with PDR which was statistically significant may be associated with retinal inflammation induced by retinal ischemia. Additionally, a correlation between increased macular RNFL thickness and visual acuity loss was detected in diabetic patients.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati; ganglion hücre tabakası; optik koherens tomografi; retina sinir lifi tabakası; Tip 2 diabetes mellitus

Keywords: Diabetic retinopathy; ganglion cell layer; optical coherence tomography; retinal nerve fiber layer; Type 2 diabetes mellitus

Correspondence: Ali Mert KOÇER

Dörtüyl Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

E-mail: alimertkocer@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 16 Aug 2021

Received in revised form: 21 Dec 2021

Accepted: 23 Dec 2021

Available online: 27 Dec 2021

2146-9008 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Diabetes mellitus (DM) özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir toplum sağlığı sorunudur ve görülme sıklığı her geçen yıl artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre DM tanılı hasta sayısının 2040 yılında 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.¹ Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında yer alan diyabetik retinopati (DR) günümüzde önemli görme kaybı nedenleri arasında yer almakta olup, çalışan yaş grubu için ise görme kaybının başlıca nedenidir.² DR gelişiminde perisit kaybı ve endotel proliferasyonu gibi vasküler yapısal değişikliklerin izlendiği bilinmektedir. Önceki çalışmalar ile DM’de vasküler etilenmenin yanında retinal nöral apoptozis ve ganglion hücre kaybı gibi nöral değişikliklerin de olabileceği saptanmıştır.^{3,4} Histopatolojik incelemelerin yanı sıra optik koherens tomografi (OKT) ile retinal yapılar kantitatif olarak analiz edilerek, retinal nörodejenerasyonun DR’nin bir komponenti olduğu belirtilmiştir.⁵

OKT makulanın gerçek zamanlı optik biyopsisinin elde edilmesine olanak sağlayan ve girişim gerektirmeyen bir görüntüleme yöntemidir.⁶ Özellikle diyabetik hastalarda, retina katmanlarında meydana gelen yapısal değişikliklerin saptanması ve hastalık progresyonunun takibi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca OKT ile saptanan retina içi hiperreflektif noktalar, elipsoid zon bozuklukları ve “disorganization of retinal inner layers (DRIL)” gibi bulgular ile DR’li hastalarda hastalık aktivitesi, tedavi cevabı ve görme prognozu gibi klinik parametreler hakkında önemli bilgiler edinilebileceği saptanmıştır.⁷⁻¹⁰

Diyabetik hastalarda, retinal katmanların kalınlık analizi çok sayıda çalışma tarafından incelenmiş olsa da farklı evrelerde DR’si olan hastaların incelendiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, farklı evrelerde DR’si olan olgular spektral domain OKT (SD-OKT) ile incelenerek DR şiddetinin retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve ganglion hücre tabakası (GHT) üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve bu tabakalardaki değişiklikler ile hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İleriye dönük kesitsel klinik araştırmamız 2018-2020 yılları arasında 3. basamak göz hastanesinin retina bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (sayı numarası: E-18-2340, tarih: 29.11.2018) ve Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcılar, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve katılımcılardan yazılı onam formu alınmıştır.

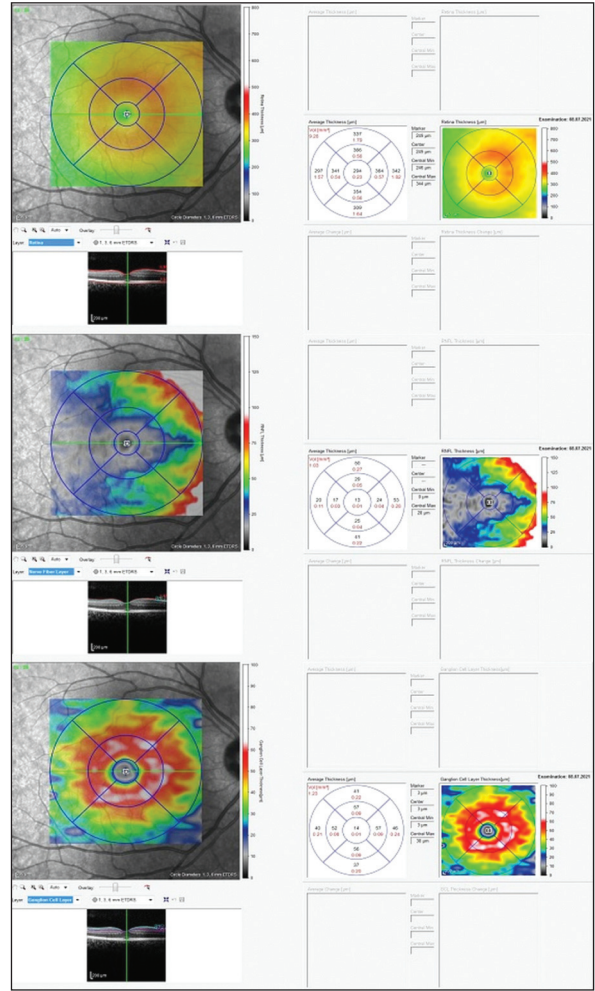
Çalışma kapsamında, tüm katılımcılar Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, göz içi basıncı (GİB) ölçümü, yarıklı lamba biyomikroskopisi ile ön segment muayenesi, dilate fundus muayenesi ve OKT görüntülemesini içeren detaylı oftalmolojik muayene ile değerlendirildi. DR evrelemesi, dilate fundus muayenesi ve gerekli durumlarda fundus fluorescein anjiyografi görüntülemesi ile belirlendi. Oftalmolojik inceleme sonucu katılımcılar Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması’na [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)] göre kontrol, DR’si olmayan DM (DM grubu), hafif NPDR, orta NPDR, şiddetli NPDR ve PDR gruplarına ayrıldı. Oküler muayenenin yapıldığı gün tüm katılımcılardan hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümü için kan örnekleri alındı ve diyabet süresi kaydedildi.¹¹

DR haricinde oküler hastalığı ve DM haricinde sistemik hastalığı olan hastalar, çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmanın diğer dışlama kriterleri olarak oküler travma öyküsü, katarakt cerrahisi dışında herhangi bir oküler cerrahi öyküsü, retinal lazer tedavisi, intravitreal enjeksiyon öyküsü, glokom öyküsü veya şüpheli glokom bulguları, optik disk anomalileri ve GİB>21 mmHg olması belirlendi. OKT incelemesinde; diyabetik makula ödemi (DMÖ), seröz makula dekolmanı, kistoid makula dejenerasyonu, DRIL veya vitreomakular yüzey patolojileri saptanan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Ayrıca OKT sonuçlarını etkileyebilecek yoğun katarakt veya vitreus hemorajisi olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Tüm hastaların OKT görüntüleri aynı ortam şartları altında ve pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra aynı teknisyen tarafından elde edildi. Fovea desant-ralizasyonu saptanan hasta görüntüleri tekrarlandı. “Fast Macular Thickness” tarama modu ile elde edilen santral makula kalınlığı (SMK) ile makular RSLT ve GHT kalınlıkları SD-OKT cihazının retina tabakalarını ayrı ayrı otomatik olarak analiz edebilen versiyonu (Spectralis OKT, SPECTRALIS®, software version 6, 5, 2; Heidelberg, Almanya) kullanılarak ölçüldü (Resim 1). Standart ETDRS halkasında merkez (r=1 mm), iç halka (r=1-3 mm) ve dış halkaya (r=3-6 mm) sırası ile karşılık gelen foveal, parafoveal ve perifoveal alanlardaki makular RSLT ve GHT kalınlıkları kaydedildi (Resim 1). Parafoveal ve perifoveal alan ölçüm verileri superior, inferior, temporal ve nazal alanların ortalaması alınarak sunuldu. Hastalar aynı SD-OKT cihazı ile “Fast Optic Disc” taraması (3,4 mm çapında dairesel alan) kullanılarak değerlendirildi ve peripapiller RSLT kalınlık ölçümü yapıldı (Resim 2). Peripapiller RSLT ölçümüyle superior, inferior, nazal ve temporal kadrantların kalınlıkları kaydedildi. Ölçümler aynı deneyimli klinisyen tarafından değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verileri SPSS sürüm 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile analiz edildi. Gruplar arası farklılıkların saptanması için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlı fark saptandığında her bir grup arasındaki karşılaştırma “post hoc” Tukey testi ve Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Bağımlı (retinal kalınlık ve EİDGK) ve bağımsız (yaş, HbA1c, DM süresi) değişkenler arasındaki korelasyonların saptanması için çoklu regresyon analizi kullanıldı. Basit regresyon analizinde istatistiksel anlamlı (p<0,05) ilişki saptanan faktörler çoklu regresyon modeline alındı. Çoklu regresyon analizinde tüm tahmini değişkenler zorla ekleme (entry) yöntemi kullanılarak

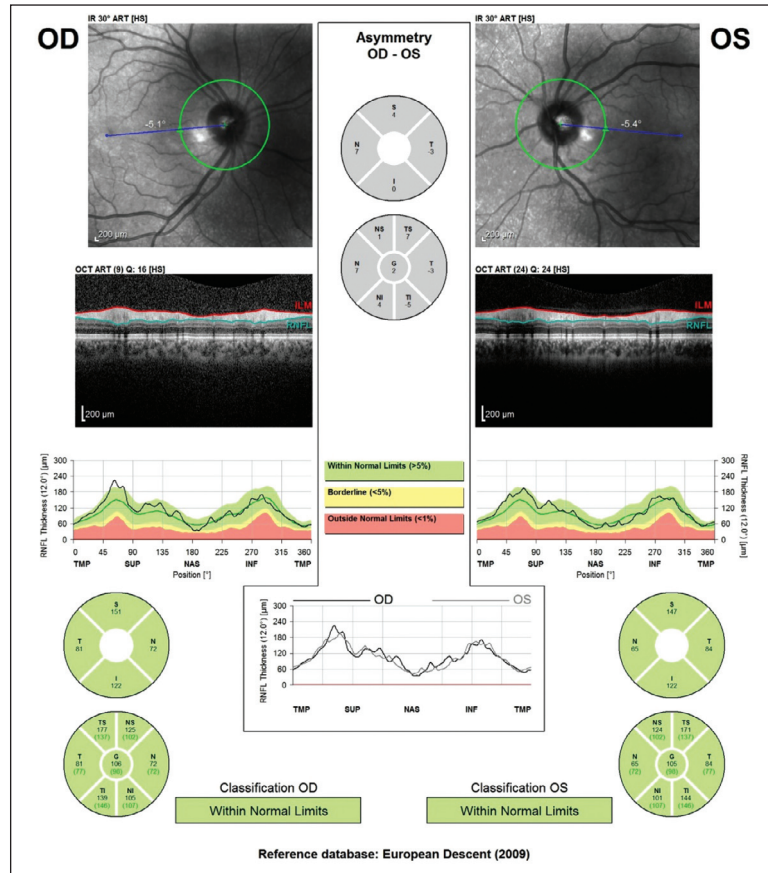


RESİM 1: Spektrelis optik koherens tomografi cihazının segmentasyon analiziyle gerçekleştirilen sırası ile santral makular kalınlık, makular sinir lifi tabakası kalınlığı ve ganglion hücre tabakası kalınlığı analizi görüntüleri görülmektedir.

eş zamanlı olarak modele girildi ve sonuçlar beta kat-sayısı (β) olarak sunuldu. Her hastanın sadece tek gözü çalışmaya dâhil edildi. Her iki gözü de çalışma kriterlerine uyan hastaların sağ göz verileri çalışma kapsamında değerlendirildi. p değerinin 0,05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında 33 sağlıklı kontrol, 30 DR’si olmayan DM hastası, 20 hafif NPDR hastası, 17 orta NPDR hastası, 16 ağır NPDR hastası ve 29 PDR hastası olmak üzere toplamda 145 hastanın 145 gözü incelendi. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de belirtildi.



RESİM 2: Spektrelis optik koherens tomografi cihazı kullanılarak elde edilen peripapiller retina sinir lifi tabakası analizi görülmektedir.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve SMK özellikleri açısından herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile $p=0,358$, $p=0,757$ ve $p=0,054$). Diyabet süresi DM grubunda diğer tüm DR gruplarına göre daha az saptanırken (tümü için $p<0,05$); HbA1c düzeyleri DM grubunda orta ve ağır NPDR ile PDR gruplarına göre daha düşük bulundu (tümü için $p<0,05$). EİDGK verileri ise PDR grubunda ağır, NPDR hariç diğer tüm gruplara göre daha düşük belirlendi (tümü için $p<0,05$).

Tablo 2’de makular RSLT ve GHT kalınlık verileri belirtildi. PDR grubunda foveal, parafoveal ve perifoveal RSLT kalınlıkları kontrol, DM ve hafif NPDR grubuna göre artmış saptandı (tümü için $p<0,01$). Foveal, parafoveal ve perifoveal GHT kalınlıkları ise gruplar arasında benzer olarak belirlendi (tümü için $p>0,05$). Tüm gruplar arasında peripapiller RSLT kalınlığı açısından herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (tümü için $p>0,05$) (Tablo 2).

Tüm diyabetik hastaların incelendiği regresyon analizinde, serum HbA1c düzeyleri ile parafoveal ve perifoveal RSLT kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı (sırası ile $\beta=0,308$, $p=0,002$ ve $\beta=0,332$, $p=0,001$). Ayrıca EİDGK düzeyleri ile DM süresi ($\beta=-0,332$, $p<0,001$), foveal RSLT ($\beta=-0,356$, $p=0,004$) ve perifoveal RSLT ($\beta=-0,498$, $p=0,001$) kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonlar saptandı.

TARTIŞMA

DM, bozulmuş kan şekeri regülasyonu ve çoklu organ bozuklukları ile karakterize yaygın görülen bir sistemik hastalıktır. Diyabetik hastaların en önemli görme kaybı nedenleri arasında ise DR yer almaktadır. Bu çalışmada, farklı evrelerde DR’si olan hastaların RSLT ve GHT kalınlıkları incelenmiş ve PDR grubunda makular RSLT kalınlıklarının kontrol, DM

TABLO 1: Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri.

	Kontrol grubu (n=33)	DM grubu (n=30)	Hafif NPDR grubu (n=20)	Orta NPDR grubu (n=17)	Ağır NPDR grubu (n=16)	PDR grubu (n=29)	p değeri
Yaş, yıl							0,358*
Ortalama±SS (minimum-maksimum)	52,2±10,6 (28-75)	54,0±7,9 (34-66)	52,6±10,3 (24-69)	53,8±7,3 (43-68)	56,4±7,1 (44-72)	56,5±7,0 (41-72)	
Cinsiyet, n (%)							0,757†
Kadın	18 (54,5)	20 (66,6)	12 (60,0)	12 (70,5)	10 (62,5)	15 (51,7)	
Erkek	15 (45,4)	10 (33,3)	8 (40,0)	5 (29,4)	6 (37,5)	14 (48,2)	
Diyabet süresi, yıl							<0,001*
Ortalama±SS (minimum-maksimum)	-	7,4±6,7 (1,0-30,0)	14,6±6,3 (5,0-25,0)	13,1±6,5 (5,0-30,0)	13,5±5,7 (5,0-30,0)	15,2±5,6 (5,0-25,0)	
HbA1c, %							0,001**
Ortalama±SS (minimum-maksimum)	-	8,1±1,9 (5,5-12,4)	9,1±1,8 (5,1-11,5)	9,6±0,9 (7,7-11,1)	10,1±2,1 (6,4-13,9)	10,0±1,9 (6,4-13,2)	
EIDGK							<0,001*
Ortalama±SS (minimum-maksimum)	0,93±0,08 (0,8-1,0)	0,94±0,09 (0,7-1,0)	0,94±0,08 (0,7-1,0)	0,91±0,10 (0,7-1,0)	0,85±0,12 (0,7-1,0)	0,82±0,09 (0,7-1,0)	
SMK, µm							0,054**
Ortalama±SS (minimum-maksimum)	274,5±23,3 (222,0-315,0)	261,7±22,6 (220,0-303,0)	259,0±33,0 (198,0-313,0)	283,7±34,8 (233,0-325,0)	278,3±28,8 (219,0-325,0)	281,3±35,1 (224,0-333,0)	

*Tek yönlü ANOVA testi; **Kruskal-Wallis testi; †χ² testi; DM: Diabetes mellitus; NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati; PDR: Proliferatif diyabetik retinopati; SS: Standart sapma; HbA1c: Hemogloblin A1c; EIDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; SMK: Santral makula kalınlığı.

ve hafif NPDR grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır.

DR, geçmişte sadece mikrovasküler bir hastalık olarak değerlendirilse de günümüzde retinal nörodejenerasyonun DR'nin bir komponenti olduğu anlaşılmıştır.⁵ Önceki çalışmalar diyabetik hastalarda retinal nöral apoptozis, ganglion hücre kaybı, iç retinal katlarda inceleme ve nörofilaman anormallikleri saptamıştır.^{3,4,12,13} Hayvan çalışmalarında ise diyabetik değişikliklere bağlı olarak ganglion hücre aksonlarında şişkinlik ve aksonal transportta anormallikler tespit edilmiştir.^{14,15} Bu çalışmalara benzer olarak Meyer-Rüsenberg ve ark., posmortem insan retina örneklerini incelemiş ve diyabetik hastalarda ganglion hücre aksonlarında şişkinlik ile dendrit alan büyüklüğü ve dendrit dalanma sayısında azalma saptamışlardır.¹⁶ Sonuç olarak retinal nörodejenerasyonun, DR'nin önemli bir bileşeni olduğu ve gelecekte DR için hem vasküler hem nöral değişikliklere yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi öngörülmektedir.¹⁷

Retinal nörodejenerasyonun belirlenmesinde, OKT önemli bir görüntüleme yöntemi olarak gözükmektedir. van Dijk ve ark., diyabetik hastalarda GHT'nin incelendiğini ve bu değişikliklerin hastaların görme keskinliği ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.¹⁸ Ayrıca Sohn ve ark., diyabetik hastaları 4 yıl boyunca incelemiş, RSLT ve GHT kalınlıklarının progresif olarak incelendiğini saptamışlardır.⁵ DR

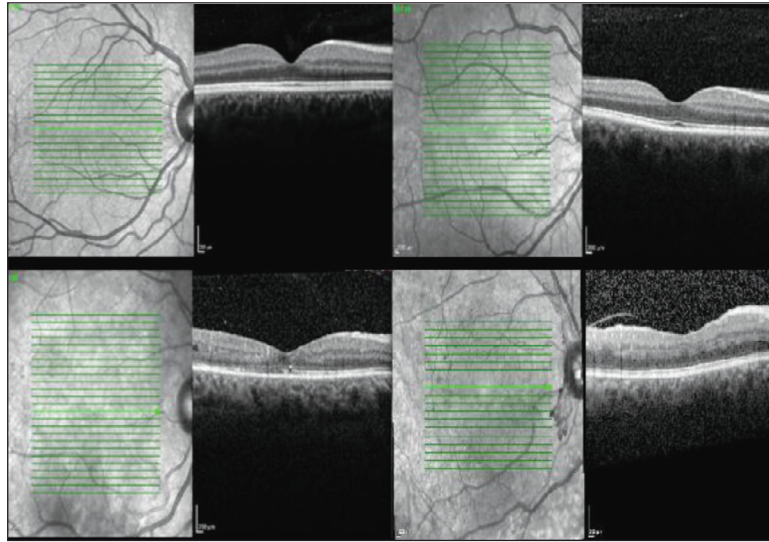
TABLO 2: Çalışma gruplarına ait makular retinal sinir lifi ve GHT ile peripapiller RSLT kalınlıklarının karşılaştırılması.

Kontrol grubu ortalama±SS (minimum-maksimum) (n=33)	DM grubu ortalama±SS (minimum-maksimum) (n=30)	Hafif NPDR grubu ortalama±SS (minimum-maksimum) (n=20)	Orta NPDR grubu ortalama±SS (minimum-maksimum) (n=17)	Ağır NPDR grubu ortalama±SS (minimum-maksimum) (n=16)	PDR grubu ortalama±SS (minimum-maksimum) (n=29)	p değeri
Makular RSLT						
Foveal	11,2±2,1 (7,0-15,0)	11,5±2,5 (7,0-17,0)	13,6±3,7 (11,0-26,0)	13,6±2,9 (9,0-19,0)	17,5±5,5 (9,0-32,0)	0,003*
Parafoveal	23,0±2,7 (18,7-29,5)	21,8±2,5 (17,5-28,5)	24,6±2,3 (21,0-29,5)	26,0±5,0 (20,5-38,5)	28,4±6,3 (19,5-45,5)	0,001*
Perifoveal	38,4±6,0 (30,2-49,0)	36,4±4,5 (29,0-48,0)	37,0±3,5 (31,7-42,2)	42,8±7,1 (31,0-61,2)	45,2±7,6 (29,5-64,2)	0,001*
Makular GHT						
Foveal	17,0±6,5 (6,0-28,0)	15,6±4,4 (7,0-26,0)	17,4±8,1 (11,0-44,0)	16,2±6,2 (9,0-34,0)	18,±8,7 (11,0-42,0)	0,059*
Parafoveal	53,5±4,6 (43,2-60,7)	50,0±4,4 (38,7-56,2)	53,5±5,1 (41,7-61,7)	49,5±7,7 (28,5-58,5)	49,4±8,5 (33,0-68,5)	0,078*
Perifoveal	38,0±2,6 (32,2-41,7)	38,3±2,8 (31,2-42,7)	39,4±2,8 (34,0-45,5)	39,6±4,6 (29,0-47,5)	38,7±5,2 (24,7-48,7)	0,092*
Peripapiller RSLT						
Superior	127,1±11,5 (95-142)	128,0±13,5 (101-154)	117,8±19,3 (91-155)	130,9±25,2 (72-175)	123,8±17,0 (93-163)	0,075**
Inferior	128,9±15,2 (110-159)	133,0±14,0 (103-157)	118,6±14,7 (94-140)	126,7±29,4 (90-180)	131,8±17,0 (99-161)	0,109**
Temporal	70,6±9,9 (54-85)	71,4±7,2 (60-87)	74,2±11,1 (62-100)	79,6±7,8 (69-94)	77,0±13,0 (48-106)	0,052**
Nazal	74,0±12,9 (58-100)	76,7±13,6 (54-99)	73,9±10,3 (63-104)	80,3±10,4 (64-103)	76,7±13,6 (53-105)	0,381*

*Kruskal-Wallis testi; **Tek yönlü ANOVA testi; GHT: Ganglion hücre tabakası; RSLT: Retina sinir lifi tabakası; SS: Standart sapma; DM: Diabetes mellitus; NPDR: Nonprolifatif diyabetik retinopati; PDR: Prolifatif diyabetik retinopati.

bulgusu olmayan Tip 1 DM'li pediatrik hastaların incelendiği bir çalışmada ise önceki çalışmalarla benzer şekilde RSLT ve GHT kalınlıklarının sağlıklı kontrollerle göre azalmış olduğu raporlanmış ve retinal nörodejenerasyonun DR bulgusu görülmeden de oluşabileceği düşünülmüştür.¹⁹ Makular ödemi olmayan 30 NPDR hastasının da incelendiği bir diğer çalışmada ise DR'si olmayan diyabet hastalarında kontrol ve NPDR grubundakilere göre daha ince peripapiller RSLT saptanmıştır.²⁰ Çalışmamızda ise farklı evrelerdeki DR grupları incelenmiş olup, literatürle uyumlu veriler elde edilmesine karşın yalnızca makular RSLT kalınlık analizinde PDR grubu için istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. PDR grubunda foveal, parafoveal ve perifoveal RSLT kalınlıkları kontrol, DM ve hafif NPDR grubuna göre artmış saptanmıştır (Resim 3). Ayrıca literatür ile benzer olarak DM grubunda kontrol grubuna göre azalmış makular RSLT ve GHT kalınlıkları saptanmış olsa da (perifoveal GHT kalınlığı hariç), gruplar arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlarımızın çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının kısmen az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

DR gelişiminde rol alan biyokimyasal mekanizmalar arasında oksidatif stres, poliol yolu aktivasyonu ve retinal inflamasyon gösterilmektedir.^{21,22} DR'li hastalarda, inflamasyona bağlı lökosit artışı ile endotel hasarı ve vasküler oklüzyon meydana gelebilmektedir.^{23,24} Vasküler değişikliklere bağlı gelişebilen iskemi ve hipoksiye temel fizyolojik cevabı ise inflamasyon artışı oluşturmaktadır.²⁵ Çalışmamızda ise sadece PDR grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösteren makular RSLT kalınlığının, PDR'de görülen retinal iskemi ile indük-



RESİM 3: Çalışma kapsamında değerlendirilen kontrol (sol-üst), diyabetik retinopati bulgusu olmayan diabetes mellitus (sağ-üst), nonproliferatif diyabetik retinopati (sol-alt) ve proliferatif diyabetik retinopati (sağ-alt) gruplarına ait örnek optik koherens tomografi görüntüleri görülmektedir. Proliferatif diyabetik retinopatisi olan hasta görüntüsünde retina sinir lifi tabakası kalınlığının ve yansıtıcılığının diğer gruplardaki görüntülere göre artmış olduğu izlenmektedir.

lenen inflamasyon artışına bağlı aksonlarda ödem ve şişkinlik sonucu olduğu düşünülmektedir. Peripapiller bölgede, istatistiksel anlamlı kalınlık artışı olmasının ise makular bölgenin metabolik aktivitesinin peripapiller bölgeye göre daha fazla olması, dolayısıyla hipoksiye daha duyarlı hâle gelmesi ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Görüşümüzü destekler nitelikte olarak, DR'li gözlerde katarakt cerrahisi sonrası makular kalınlığının arttığı saptanmış ve bu artışın cerrahi ile indüklenen inflamasyon artışına bağlı olduğu düşünülmüştür.²⁶ Kim ve ark. ise panretinal fotokoagülasyon (PRP) uygulanan diyabetik hastaların, makular ganglion hücre-iç pleksiform tabaka ile peripapiller RSLT kalınlıklarının lazer tedavisi sonrası artış gösterdiğini saptamışlar ve bu sonuçların PRP'nin retinal inflamasyonu ve ödemi artırıcı etkisini açıkladığını önermişlerdir.²⁷ Ayrıca yüksek serum glikoz düzeylerinin retinal inflamasyonu artırabileceği, retinal hücrelerin yüksek konsantrasyonda glikoza maruz kalması ile inflamatuvar sitokinlerin arttığı ve uzun süreli hipergliseminin lökosta za neden olduğu gösterilmiştir.^{28,29} Çalışmamızdaki HbA1c düzeyleri ile parafoveal ve perifoveal RSLT kalınlıkları arasında görülen istatistiksel anlamlı pozitif korelasyonların ise hiperglisemi ile indüklenen retinal inflamasyon sonucu olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak sıkı kan şekeri kontrolünün diyabetik hastalarda retinal inflamasyonu azaltabileceği ve gelecekte

retinal inflamasyonu baskılayan tedavilerin özellikle PDR'li hastaların tedavisinde yer alması gerektiği öngörülmektedir.

Son çalışmalar, OKT ile tanımlanan elipsoid zon bozuklukları ve DRIL varlığı gibi bulguların DR progresyonu, tedaviye cevap ve görme keskinliği kaybı gibi bazı klinik özellikler hakkında bilgi verici olduğunu göstermektedir.⁷⁻¹⁰ Ayrıca retina içi hiperreflektif noktaların inflamatuvar hücre birikimi sonucu oluştuğu ve hastalık aktivitesini gösterdiği düşünülmektedir.³⁰ Çalışmamızda ise EİDGK ile foveal ve parafoveal RSLT kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyonlar saptanmış ve yeni tanı DR hastalarında, makular RSLT kalınlığı artışının görme keskinliği kaybı açısından önemli bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Görme keskinliğindeki etkilenenin ise retinal inflamasyon sonucu artan ganglion hücre ve aksonlarındaki fonksiyon kaybına bağlı olabileceği düşünülmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Ayrıca çalışmamızda literatür ile benzer olarak EİDGK'nin DM süresi arttıkça olumsuz etkilendiği görülmüştür.^{31,32}

Çalışmamız, PDR dâhil olmak üzere farklı evrelerdeki DR hastalarını incelemesi nedeni ile literatüre katkı sağlamaktadır. DMÖ'sü olmayan ve retinal tedavi öyküsü bulunmayan hastaların incelenmesinin çalışmamızın sonuçlarını kuvvetlendirdiği; bununla birlikte dışlama kriterlerimizin çalışma gruplarındaki

hasta sayısını kısıtladığı ve bunun ise çalışma sonuçlarımız için kısıtlayıcı bir durum olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda homojen gruplar elde edilse de sonuçlarımızın geniş katılımlı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca iç retinal tabaka fonksiyonlarının elektrofizyolojik testlerle değerlendirilmesi ile çalışmamızın sonuçlarının desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir. Katarakt cerrahisi olan hastalar, çalışma kapsamı dışında bırakılmadığı için katarakt cerrahisinin inflamatuvar etkisi dışlanamamıştır. Fakat tüm hastaların katarakt cerrahisi zamanının muayene tarihinden en az 6 ay daha önce olması nedeni ile bu etkinin çalışma sonuçlarımız üzerine etkisinin kısıtlı olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız farklı evrelerdeki tedavi almamış ve DMÖ bulunmayan DR'li gözlerdeki RSLT ve GHT kalınlıklarını incelemiş ve PDR grubunda makular RSLT kalınlığının arttığını ve bu artışın EİDGK'deki kayıp ile korele olduğunu saptamıştır. PDR'li gözlerdeki makular RSLT kalınlık artışının retinal iskemi ile indüklenen retinal inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Retinal inflamasyon

ile iç retinal tabaka kalınlıkları ve fonksiyonu arasındaki ilişkinin daha net belirlenebilmesi için ise yapısal, fonksiyonel ve biyokimyasal analiz yöntemlerini içeren geniş katılımlı longitudinal çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

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: Ali Mert Koçer, Mehmet Ali Şekeroğlu; **Tasarım:** Ali Mert Koçer, Mehmet Ali Şekeroğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Ali Şekeroğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mesut Özdemir; **Analiz ve/veya Yorum:** Ali Mert Koçer; **Kaynak Taraması:** Ali Mert Koçer; **Makalenin Yazımı:** Ali Mert Koçer; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Ali Şekeroğlu.

KAYNAKLAR

- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50. [Crossref] [PubMed]
- Lutty GA. Effects of diabetes on the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(14): ORSF 81-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol.* 2008;586(18):4401-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998;102(4):783-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(19):E2655-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lee J, Bosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management.* 2015;19: 4446-8. [Link]
- Starengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the INOCT consensus. *Ophthalmology.* 2014; 121(8):1572-8. [Crossref] [PubMed]
- Saxena S, Srivastav K, Akduman L. Spectral domain optical coherence tomography alterations in macular thickness and inner segment ellipsoid are associated with severity of diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2015;2(1):1-5. [Crossref]
- Soliman AZ, Radwan SH, Prager SG, Kwak H, Silva PS, Aiello LP, et al. Spectral domain optical coherence tomography parameters associated with visual acuity in patients with resolved center-involved diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(3):14. [Link]
- Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11): 1309-16. [Crossref] [PubMed]
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airline House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):786-806. [Crossref] [PubMed]
- Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia.* 2001;44(7):791-804. [Crossref] [PubMed]

13. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA; Penn State Retina Research Group. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Exp Ophthalmol.* 2000;28(1):3-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Gastinger MJ, Kunselman AR, Conboy EE, Bronson SK, Barber AJ. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(6):2635-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):3143-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Meyer-Rüsenberg B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(7):1009-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Barber AJ, Baccouche B. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Potential for novel therapies. *Vision Res.* 2017;139:82-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2011;51(2):224-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. El-Fayoumi D, Badr Eldine NM, Esmael AF, Ghalwash D, Soliman HM. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thicknesses are reduced in children with Type 1 diabetes with no evidence of vascular retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5355-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. El-Hifnawy MAM, Kareem M, Sabry KM, Goma AR, Hassan TA. Effect of diabetic retinopathy on retinal nerve fiber layer thickness. *Delta J of Ophthalmol.* 2016;17(3):162-6. [[Crossref](#)]
21. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(4):363-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Mott R, Wu M, et al. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol.* 2009;175(6):2676-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):281-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Lutty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol.* 1997;151(3):707-14. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Aouiss A, Anka Idrissi D, Kabine M, Zaid Y. Update of inflammatory proliferative retinopathy: Ischemia, hypoxia and angiogenesis. *Curr Res Transl Med.* 2019;67(2):62-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Brito PN, Rosas VM, Coentrão LM, Carneiro ÂV, Rocha-Sousa A, Brandão E, et al. Evaluation of visual acuity, macular status, and subfoveal choroidal thickness changes after cataract surgery in eyes with diabetic retinopathy. *Retina.* 2015;35(2):294-302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Kim JJ, Im JC, Shin JP, Kim IT, Park DH. One-year follow-up of macular ganglion cell layer and peripapillary retinal nerve fibre layer thickness changes after panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(2):213-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Zheng L, Kern TS. In vivo animal models of diabetic retinopathy. *Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy.* 2010;20:42-60. [[Crossref](#)]
29. Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J.* 2004;18(12):1450-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Diyabetik retinopati. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. *Ankara: Güneş Tıp Kita bevi;* 2015. p. 51-77.
31. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology.* 1994;101(6):1061-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology.* 1998;105(6):998-1003. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]