

# Tip 1 Diabetes Mellituslu Olgularda Retina Sinir Lifi Tabakasının Değerlendirilmesi

Şaban GÖNÜL\*, Alparslan ŞAHİN\*\*, Ahmet ÖZKAĞNICI\*\*\*, Refik OLTULU\*\*\*\*  
Banu Turgut ÖZTÜRK\*\*\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) tanısıyla izlenen ve retinopatisi bulunmayan olgularda Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) kalınlık değişikliklerini optik koherens tomografi (OCT) kullanarak değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Oftalmolojik olarak görülebilen retinopati bulgusu ve oküler başka bir patolojisi bulunmayan 37 Tip 1 DM'li olgunun gözünden Stratus OCT kullanılarak alınan RSLT kalınlık ölçümleri, OCT cihazının normatif veri tabanı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Toplam 37 olgunun 15'i kadın 22'si erkek, yaş ortalaması  $28,15 \pm 6,23$  yıl idi. Yirmi kadın 29 erkek bulunan kontrol grubunun yaş ortalaması  $28,38 \pm 5,72$  yıl idi. Olguların RSLT kalınlığı süperior kadranda  $119,61\mu$ , inferior kadranda  $132,23\mu$ , nazal kadranda  $76,77\mu$  ve temporal kadranda  $69,42\mu$  olarak saptandı. Ortalama RSLT kalınlığı ise  $99,93\mu$  idi. Kontrol grubunun RSLT kalınlığı ise süperior kadranda  $123,47\mu$ , inferior kadranda  $132,12\mu$ , nazal kadranda  $79,53\mu$  ve temporal kadranda  $72,05\mu$  olarak saptandı. Ortalama RSLT kalınlığı ise  $101,77\mu$  idi. Tüm RSLT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla  $p=0,408$ ,  $p=0,679$ ,  $p=892$ ,  $p=0,711$  ve  $p=0,967$ ). Olguların RSLT kalınlık değerleri OCT cihazının normatif veri tabanı ile kıyaslandığında, süperior kadranın 12, inferior kadranın 5, nazal kadranın 9, temporal kadranın 5 ve ortalama RSLT kalınlığının 5 gözde normal popülasyonun %95'inden önce olduğu saptandı.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda olgu sayısı az olmakla birlikte RSLT kalınlığının özellikle süperior kadranda normal popülasyona göre daha önce olması diabetik retinopatinin erken bulgularından biri olabileceğini düşündürmektedir.

## Anahtar Kelimeler:

Retina sinir lifi tabakası kalınlığı, Tip 1 diabetes mellitus, Optik koherens tomografi

## Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus Patients

## SUMMARY

**Aim:** To evaluate the retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) changes with Optical Coherence Tomography (OCT) in type 1 Diabetes Mellitus (DM) patients without retinopathy.

**Material and Method:** Seventy four eyes of 37 patients with type 1 DM without retinopathy or other ocular and systemic disease were enrolled in the study. RNFL thickness measurements obtained from OCT were compared with normative database of the OCT device and control group.

**Results:** A total of 37 patients, 22 male and 15 female, with a mean age of  $28.15 \pm 6.23$  years met our inclusion criteria. The mean age of subjects, 29 male and 20 female, in the control group was  $28.38 \pm 5.72$  years. RNFL thicknesses in the superior, inferior, nasal and temporal quadrants were  $119.61\mu$ ,  $132.23\mu$ ,  $76.77\mu$  and  $69.42\mu$ , respectively. The mean RNFL thickness was  $99.93\mu$ . In control group, the RNFL thicknesses in the superior, inferior, nasal and temporal quadrants were  $123.47\mu$ ,  $132.12\mu$ ,  $79.53\mu$  and  $72.05\mu$ , respectively. The

## Key Words:

Retinal nerve fiber layer thickness, Type 1 diabetes mellitus, Optical coherence tomography

mean RNFL thickness of the control group was 101.77µ. There was no statistically significant difference between groups with respect to RNFL thickness values ( $p=0.408$ ,  $p=0.679$ ,  $p=0.892$ ,  $p=0.711$  and  $p=0.967$ , respectively).

The mean RNFL thickness, superior, inferior, nasal and temporal quadrant thickness were lower than 95% of normal population in 5, 12, 5, 9 and 5 patients respectively, compared with normative database of the OCT device.

**Conclusion:** Despite the limited number of cases included in our study, the thinning of RNFL in type 1 DM patients without retinopathy especially in the superior quadrant was remarkable suggesting a preceeding finding of retinopathy.

## Giriş

Diabetes mellitusun mikroanjiopatik komplikasyonlarından birisi olan diabetik retinopati (DR) ilerleyici bir hastalıktır ve başlangıcı net olarak anlaşılmamıştır. Oftalmoskopik olarak görülebilen değişiklikler oluşmadan önce mikrovasküler yapıda perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması ve endotelial hasar gibi öncelikli histopatolojik değişiklikler oluşmaktadır. Fakat bu erken histopatolojik değişimin in-vivo olarak dökümantasyonu sınırlıdır.

Pek çok yayında DR'nin bir mikroanjiopati olduğu belirtilmektedir. Ancak mikroanjiopatik değişimler ortaya çıkmadan önce, bazı fonksiyonel bozuklukların saptanması bu tanının eksikliğini ortaya koymaktadır.<sup>1,2</sup> Klinik olarak retinopati gelişmeden önce hipergliseminin, elektoretinografi, görsel uyarılmış potansiyeller ve kontrast duyarlılık gibi yöntemlerle belirlenebilen değişikliklere yol açtığı net olarak gösterilmiştir.<sup>1,2,3</sup>

DR patogeneğinde vasküler patolojilerle birlikte, retinal nöronlar ve glial hücrelerdeki değişikliklerin de önemli olduğu düşünülmektedir. Diabetik hastalarda vasküler, metabolik ve aksonal bozukluklar sonucunda nöropati oluşmaktadır. Bu bozuklukların RSLT'yi de etkilemesi muhtemeldir. Günümüzde retina sinir lifi tabakasındaki hasarları OCT ile erken dönemde, yüksek duyarlılık ve özgünlükle saptamak mümkün hale gelmiştir.<sup>4,5,6</sup> Bizim çalışmamızda da oftalmoskopik olarak görülebilen herhangi bir DR bulgusu olmayan Tip 1 Diabetes Mellituslu (DM) olgularda cihazın özgün normatif değerlerine göre, retinopati öncüsü olabilecek RSLT kalınlık değişikliklerini saptamak hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde muayene olan 37 tip 1 DM'li olgu değerlendirildi. Kontrol grubu ise (n=49) yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmamızda katılımcıların hepsinden onam formu alındı, tüm olguların yaşları, cinsiyetleri ve diabet süreleri kaydedildi. Özgeçmişleri glokom veya oküler hipertansiyon, sistemik hipertansiyon, sistemik hastalıklar ve kullandığı ilaçlar açısından değerlendirildi. Aile öyküsü glokom açısından sorgulandı.

Olguların Snellen eşeli kullanılarak tashihsiz ve tashihsizli görme keskinlikleri tespit edildi. Göziçi basınçları pnömotonometre ile ölçüldü. Ön segment muayenesi biomikroskopi yapıldı. Tropikamid %1 damlatılarak pupil dilatasyonu sağlanmasını takiben 78 dioptri lens ile indirekt olarak fundus muayenesi yapıldı. Bu muayenede DR'si bulunmayan olgular tespit edildi. Ayrıca optik sinir başında belirlenen ekskavasyon miktarı (c/d oranı) kaydedildi. Gerekli görülen olgulara fundus kamera cihazı kullanılarak fundus floresin anjiyografi çekildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Tip 1 DM tanısı alanlar
2. Sistemik veya oküler hastalık, oküler cerrahi ve ailede glokom öyküsü olmayanlar
3. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği Snellen eşeline göre 0,8'in üzerinde olanlar
4. Göziçi basıncı 21 mmHg'nın ve c/d oranı 0,3'ün altında olanlar
5. DR, yüksek miyopi veya hipermetropisi, korioretinit skarı bulunmayanlar.

RSLT kalınlığı optik koherens tomografi [(OCT-3), (Stratus OCT) Carl Zeiss Meditec, Inc.,CA] kullanılarak ölçüldü. Ölçüm için pupilla dilatasyonundan sonra, optik disk çevresine dairesel tarama yerleştirilerek yapılan "Fast RNFL protokolü" kullanıldı. Ölçüm için peripapiller bölgenin dairesel tomogramlarında önerilen ve Stratus OCT'nin normal veri tabanının oluşturulduğu 3,46 mm'lik tarama çapı kullanıldı. Dairesel tarama, her kadranda optik diskten eşit uzaklıkta olacak şekilde, optik disk merkeze alınarak gerçekleştirildi. Tüm ölçümlerde daha önce yapılan çalışmalarda tekrarlanabilirliğin daha yüksek olduğu bildirilmiş olan iç fiksasyon ışığı kullanıldı.

RSLT kalınlıklarının incelenmesinde, OCT cihazı tarafından otomatik olarak hesaplanan süperior, nazal, inferior ve temporal kadrana ait sinir lifi kalınlığı ile ortalama RSLT kalınlığı değerlerinden yararlanıldı. Elde edilen değerler kontrol grubu ve Stratus OCT'nin normatif veri tabanı ile karşılaştırıldı. Gruplar arası istatistiksel değerlendirmede 'İki ortalama arasındaki farkın anlamlılığı testi' kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmamızda 15'i (%40,5) kadın, 22'si (%59,5) erkek olan toplam 37 olgunun 74 gözü değerlendirmeye alındı. Olguların yaş ortalaması  $28,15 \pm 6,23$  yıl, ortalama diabetes süresi  $11,2 \pm 6,4$  yıl idi. Kontrol grubunda ise 20'si (%40,8) kadın, 29'u (%59,2) erkek toplam 49 olgunun 98 gözü değerlendirildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $28,38 \pm 5,72$  yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p > 0,05$ ).

Olguların her kadranda retina sinir lifi kalınlıkları incelendiğinde; süperior kadranda ortalama sinir lifi kalınlığı  $119,61 \pm 24,83 \mu$ , inferior kadranda  $132,23 \pm 22,80 \mu$ , nazal kadranda  $76,77 \pm 20,12 \mu$  ve temporal kadranda  $69,42 \pm 18,19 \mu$  olarak ölçüldü. Ortalama RSLT kalınlığı ise  $99,93 \pm 16,91 \mu$  idi. Kontrol grubunun RSLT kalınlığı ise süperior kadranda  $123,47 \pm 11,72 \mu$ , inferior kadranda  $132,12 \pm 14,39 \mu$ , nazal kadranda  $79,53 \pm 13,26 \mu$  ve temporal kadranda  $72,05 \pm 10,08 \mu$  idi. Bu grupta ortalama RSLT kalınlığı ise  $101,77 \pm 7,65 \mu$  olarak ölçüldü. Tüm değerler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla  $p = 0,408$ ,  $p = 0,679$ ,  $p = 0,892$ ,  $p = 0,711$  ve  $p = 0,967$ ). (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların RSLT kalınlıkları ve RSLT'de incelenen saptanan olguların dağılımı

| RSLT kalınlığı<br>( $\mu$ ) | Tip 1 DM'li olgu<br>grubu (n=37)    | Kontrol grubu<br>(n=49)             | p     | RSLT'de incelenen<br>saptanan göz sayısı |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|------------------------------------------|
| Süperior                    | $119,61 \pm 24,83$<br>(41-159)      | $123,47 \pm 11,72$<br>(94-148)      | 0,408 | 12<br>( $p < \%5$ )                      |
| İnferior                    | $132,23 \pm 22,80$<br>(66-160)      | $132,12 \pm 14,39$<br>(105-167)     | 0,679 | 5<br>( $p < \%5$ )                       |
| Nazal                       | $76,77 \pm 20,12$<br>(34-126)       | $79,53 \pm 13,26$<br>(54-114)       | 0,892 | 9<br>( $p < \%5$ )                       |
| Temporal                    | $69,42 \pm 18,19$<br>(35-110)       | $72,05 \pm 10,08$<br>(55-100)       | 0,711 | 5<br>( $p < \%5$ )                       |
| Ortalama                    | $99,93 \pm 16,91$<br>(47,82-142,45) | $101,77 \pm 7,65$<br>(84,62-121,61) | 0,967 | 7<br>( $p < \%5$ )                       |

Olguların RSLT kalınlık değerleri OCT cihazının normatif veri tabanı ile kıyaslandığında; süperior kadranın 12, inferior kadranın 5, nazal kadranın 9, temporal kadranın 5 ve ortalama RSLT kalınlığının 5 gözde normal popülasyonun %95'inden ince olduğu saptandı (Tablo 1).

Süperior kadranda RSLT defekti olan olgular incelendiğinde; 7 gözde süperior kadranda defektine, nazal kadranda defektinin eşlik ettiği ve ortalama RSLT kalınlığında incelenen tüm gözlerde süperior kadranda da defektin olduğu saptandı. Süperior kadranda RSLT defekti gösteren olguların diabetes süresi (13,4 yıl), tüm olguların ortalama diabetes süresinden (11,2 yıl) uzun idi.

## Tartışma

Diabetik retinopatide hastalığın başlangıcı halen net olarak anlaşılmamıştır. Pek çok çalışmada DR'nin bir mikroanjiopati olduğu belirtilmektedir. Ancak mikroanjiopatik değişimler ortaya çıkmadan önce, bazı fonksiyonel bozuklukların saptanması bu tanının eksikliğini ortaya koymaktadır.<sup>1,2,3</sup> DR patogeneğinde vasküler patolojilerle birlikte, retinal nöronlar ve glial hücrelerdeki değişikliklerin de önemli olduğu düşünülmektedir. DR'de oftalmoskopik olarak görülebilen değişiklikler oluşmadan önce mikrovasküler yapıda perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması ve endotelial hasar gibi öncelikli histopatolojik değişiklikler oluşmaktadır. Fakat bu erken histopatolojik değişimin in-vivo olarak dökümantasyonu sınırlıdır. Diabetes mellituslu hastalarda DR'nin erken tespiti önemlidir çünkü ilerlemiş DR'si bulunan hastalarda tedaviye yanıt daha kötüdür. Bu çalışmada amacımız; RSLT defektlerinin DR'nin erken bulgularından birisi olup olmadığını değerlendirmektir.

DM'nin retinal nöronlarda yaptığı patolojik değişikliklerin mekanizması son derece karmaşıktır. Birçok çalışmada ganglion hücrelerinde apoptozis ile hücre ölümü ve RSLT'de incelenen gösterilmiştir. Hammes ve ark. diabetik kobaylarda yaptıkları deneysel bir çalışmada, diabetes öncelikle retina ganglion hücrelerinde ve Müller hücrelerinde apoptozise neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>7</sup> Bazı DM hastalarında henüz oftalmoskopik olarak izlenebilen DR bulgusu olmadan, RSLT'de defekt görülmesi bu hipotezi desteklemektedir. Barber ve ark. diabetik kobaylarda ve post mortem diabetik insan gözlerinde iç pleksiform, iç nükleer tabaka ve ganglion hücrelerinde nöral hücre apoptozisini göstererek nörodejenerasyonun DR'nin önemli bir komponenti olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışma kobaylarda DR olmadığında bile, DM'nin birinci aydan itibaren nöronal hücrelerde apoptozisi tetiklediğini göstermesi bakımından önemlidir.<sup>8</sup>

Birçok çalışmada diabetik retinopatisi bulunmayan Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalar-

da RSLT'de özellikle süperior kadranda defekt bildirilmiş ve bunun sebebi olarak süperior kadrandaki otoregülasyonun bozulması ve düşük perfüzyon basıncı gösterilmiştir.<sup>9,10,11</sup> Çalışmada literatürle uyumlu olarak Tip 1 DM'li olgularda RSLT kalınlığının normal popülasyona göre değişiminin özellikle süperior kadranda daha fazla olduğunu saptadık. Olgu sayımızın az olmasına rağmen bu bulgu retinopatisi olmayan diabet hastalarında süperior kadrandaki

incelmenin daha hızlı olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak oftalmoskopik olarak görülebilen herhangi bir DR bulgusu olmayan olgularda, özellikle süperior kadranda olmak üzere RSLT defektlerinin saptanmasının DR için erken bulgulardan birisi olabileceği söylenebilir. Bu konuda geniş serili olgularla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. Arch Ophthalmol 1985;103: 51-4.
2. Prager TC, Garcia CA, Mincher CA. The pattern electoretinogram in diabetes. Am J Ophthalmol 1990;109:279-84.
3. Varkonyi TT, Peto T, Degi R, et al. Impairment of visual evoked potentials: an early central manifestation of diabetic neuropathy. Diabetes Care 2002;25:1661-2.
4. Jeong JW, Park KH, Kim TW, Khwarg SI, Kim DM. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. Ophthalmology 2005;112:2157-63.
5. Budenz DL, Michael A, Chang RT, Mc Soley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. Ophthalmology 2005;112:3-9.
6. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. Ophthalmology 1999;106:570-9.
7. Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. Mol Med 1995;1: 527-34.
8. 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: 783-91.

9. Lonneville YH, Özdek Ş, Önel M, Yetkin İ, Gürel G, Hasanreisioğlu B. The effect of blood glucose regulation on retinal nerve fiber layer thickness in diabetic patients. Ophthalmologica 2003;217:347-50.
10. Sugimoto M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. Ophthalmologica 2005;219:379-85.
11. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. Br J Ophthalmol 2002;86:725-28.

## Kimlik

Geliş Tarihi: 26.06.2007

Kabul Tarihi: 27.11.2008

\* Uzm.Dr., Ardahan Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Ardahan

\*\* Uzm.Dr., Harput Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Elazığ

\*\*\* Prof.Dr., Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

\*\*\*\* Arş.Gör.Dr., Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

\*\*\*\*\* Yrd.Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

✉: Bu çalışma 17-21 Eylül 2005 tarihleri arasında Antalya'da yapılan Türk Oftalmoloji Derneği 39. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi:** Şaban Gönül, Ardahan Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Ardahan  
drsaban@yahoo.com