



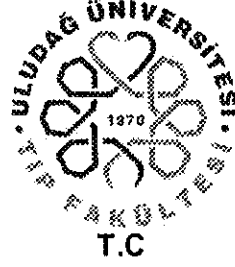
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİ OLGULARINDA RETİNA SİNİR LİFİ
KATMANINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Allahyar AĞAYAROV

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİ OLGULARINDA RETİNA SİNİR LİFİ
KATMANINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Allahyar AĞAYAROV

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr.Ahmet Âli YÜCEL

BURSA-2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	8
Bulgular	11
Tartışma	18
Kaynaklar.....	21
Teşekkür	24
Özgeçmiş	25

ÖZET

Bu çalışmada hastanemizin Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran yeni tanı almış Diabetes Mellitus (DM) ve diyabetik retinopatisi (DR) bulunmayan, muayenede erken evre DR saptanan olgularla lazer fotokoagülasyon sonrası geç dönem olgularda peripapiller retina sinir lifi kalınlığındaki (RNFL) değişiklikler irdelenmiştir.

Çalışma retrospektif olarak yürütüldü. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine göz muayenesi için başvuran hastalardan kriterleri sağlayan 240 hasta ve 80 olguluk kontrol grubu dahil edildi. Çalışmamızda lazer uygulanan diyabetik retinopati olgularının peripapiller sinir tabakası değerlerinin karşılaştırılması planlandı. Diyabetik retinopati nedeni ile kliniğimizde takip ve tedavi edilmekte olan hastaların daha önce yapılmış sağ göz retina sinir lifi analiz raporları incelenerek lazer yapılmış DR, lazer yapılmamış DR, DM tanılı ancak diyabetik retinopati gelişmemiş hastaların ve DM tanısı olmayan normal sağlıklı bireylerin peripapiller retinal sinir lifi tabakası kalınlık değişkesi retrospektif olarak incelendi.

Tüm gruplarda kontrol grubuyla kıyasta retina sinir lifi tabakasındaki değerler incelmeye izlendi, ancak yalnız lazer fotokoagülasyon yapılmış grupta superior, nazal ve inferior kadrantlarda incelmeye istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Lazer fotokoagülasyon yapılmış hastalarda optik koherens tomografisinin (OCT) mutlaka kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diyabetik retinopati, retina sinir lifi tabakası, lazer.

SUMMARY

Changes in Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Diabetic Retinopathy

In our study, we examined recently-diagnosed patients with Diabetes Mellitus (DM) and without diabetic retinopathy (DR); who were detected with first-phase DR during examination and late-phase cases after laser photocoagulation in whose peripapillary retina nerve fiber thickness (RNFL) we detected some changes who have consulted to the Ophthalmology Department of our hospital.

This study was carried out retrospectively by including the patients into who consulted for an eye examination to the Ophthalmology Department of Uludag University Medical School. 240 patients and 80 chronicle control group who met the study's criteria out of the patients who consulted for an eye examination to the Ophthalmology Department of Uludag University Medical School were included in our study. In our study, we planned to compare the peripapillary retina layer values of the diabetic retinopathy cases who were subjected to laser treatment. By examining the previously-done right-eye retina nerve fiber analysis reports of the patients monitored and treated in our clinic due to diabetic retinopathy, the RNFL values of patients with laser DR done, and patients with laser DR not done, and those patients with DM diagnosis but without developed diabetic retinopathy, and normal and healthy individuals without DM diagnosis were retrospectively compared.

In all groups compared with the control group values in the retinal nerve fiber layer thinning viewed, but only in the group made laser photocoagulation superior, nasal and inferior quadrants were lower in statistically significant thinning.

Optical coherence tomography (OCT) in patients undergoing laser photocoagulation necessarily need to be used.

Key words: Diabetic retinopathy, retinal nerve fiber layer, the laser.

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), dünyada en sık rastlanan endokrin hastalık olup önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türk Diyabet Vakfı'nın yaptığı çalışmaya göre ülkemizde 6.5 milyon diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. Bu oran Türkiye nüfusunun yaklaşık %10' nun diyabetes mellituslu olduğunu göstermektedir (1).

Diyabet hastalarında ileri görme bozukluğu riski normal popülasyona göre 25 kat daha fazladır (2). Çalışan nüfusta en sık görme kaybı yapan neden de DM sonucu gelişen diyabetik retinopatidir (DR) (3). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada 37 milyon insan yasal körlük sınırında yaşamaktadır. Diyabetik retinopati de bu grubun %4.8' ini oluşturmaktadır (4).

Diyabetik hastaların yaklaşık % 25'inde DR saptanmaktadır (5). Bu oran Malezya'da % 51.6, İngiltere'de % 22.7, Avustralya'da %32, Japonya'da %39.6 olarak bulunmuştur (6-9). DR gelişimindeki en önemli faktör hastalığın süresidir. On dört yıl sonunda Tip 1 diyabetik hastalarının % 96'sında, başka bir çalışmada ise 6 yıl sonunda Tip 2 diyabet hastalarının % 41'inde DR görülmüştür (10,11).

Diyabetik retinopatiye bağlı yasal görme azlığı erken tanı ve tedavi ile %90 oranında önlenabilmektedir (12). Bu bakımdan diyabetik hastaların göz muayenelerini erken dönemde yaptırmaları önemlidir. Yeni tanı konulan Tip 1 DM hastalarının ilk göz muayenelerini 5 yıl sonunda, yeni tanı konulan Tip 2 DM hastalarının ilk muayenelerini tanı konduğu anda ve daha sonra yılda bir yaptırmaları önerilmiştir (13).

Günümüzde DR'nin tanı ve takibinde biyomikroskop ile göz dibi muayenesi ve fundus floresin anjiyografi (FFA) önemli bir yere sahiptir. Ancak klinik olarak DR bulguları saptanmayan gözlerde erken dönemlerde oluşabilecek fonksiyonel ve anatomik değişiklikleri saptayabilmek ve bu suretle de retinopati ve ona bağlı fonksiyonel kayıplar gelişmeden gerekli önlemleri alabilmek koruyucu ve önleyici tıbbın hedef konularından birisidir.

Retina hastalıklarının tanı yöntemleri arasında son yıllarda biyomikroskopik muayene ve FFA'ya ilave olan optik koherens tomografisi (OCT) önemli ve vazgeçilmez bir muayene yöntemi haline gelmiştir. Retinadaki anatomik değişiklikleri ayrıntılı olarak gösteren OCT'nin klinik kullanımda FFA ile birlikte ve üst üste konumlandırılarak değerlendirilmesiyle pek çok hastalığın özellikle tanı ve izlenmesi konusunda çok faydalı bilgiler elde edilebilmektedir.

DM'nin bir diğer komplikasyonu da vasküler, metabolik ve aksonal bozuklukların sonucu ortaya çıkan nöropatidir. Diyabetik retinopati patogenezinde vasküler patolojilerle birlikte, nöronal değişiklikler de olduğu bilinmektedir (29). Bu değişiklikler sonucunda ortaya çıkan retina sinir lifi (RNFL) kaybı yeşil filtre ile çekilmiş fundus fotoğrafları ile gösterilebilmektedir. Ancak günümüzde retina sinir lifi tabakasındaki (RNFL) hasarlar optik koherens tomografi (OCT) ile erken dönemde, yüksek duyarlılık ve özgünlükle saptanabilmektedir.

I.Diyabetik Retinopati (DR) Gelişiminin Risk Faktörleri

I.A Diyabetin Süresi

En önemli risk faktörüdür. Otuz yaşından önce DM tanısı alan hastalarda 10 yıl içinde DR gelişme insidansı %50 , 30 yıl içinde %90' dır, tip 2 diyabetlilerin %5'inde hastalık tanısı sırasında DR mevcuttur (33).

I.B Kötü Glisemik Kontrol

Sıkı kan şekeri regülasyonu DR'nin ilerlemesini önleyebilmekteyken, yüksek HbA1C düzeyi proliferatif diyabetik hastalığa ilerleme ile ilişkilidir (41). Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması grubu (UKPDS) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemik kontrolünün, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir(34). UKPDS' de yoğun tedavi ile HbA1C %7,0 iken, konvansiyonel tedavi ile %7,9 bulunmuştur. Ayrıca her %1' lik HbA1C düşüşü ile diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyon riskinin %35, mikrovasküler komplikasyonların %25 oranında azaldığı ortaya konulmuştur.

I.C Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT) hem tip 1, hem de tip 2 diyabet hastaları açısından bağımsız, önemli bir risk faktörüdür. Özellikle Tip 2 diyabette etkilidir. Tip 2 DM'de sıkı arteriyel tansiyon kontrolü maküla ödemi gelişimini engelleyebildiği gösterilmiştir (34). Retinopatinin progresyonunda ve diyabetik maküla ödemi (DMÖ) gelişiminde yüksek diyastolik basıncın daha önemli olduğu bilinmektedir. Özellikle HT kontrol altında olmadığında, DR' nin hızlı ilerleyişi ve PDR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (13). Diyabetiklerde önerilen kan basıncı düzeyi 110/70 mmHg'dir (38). UKPDS ve Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışma Grubu'nun (WESDR) çalışmasında diyastolik kan basıncı DR'nin ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve sıkı kan basıncı kontrolü sağlanan diyabetlilerde retinopati ilerlemesinin ve diyabetle ilişkili diğer komplikasyonların anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (19).

I.D Gebelik

Gebeliğe retinopatisiz başlayan kadınlarda, proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) gelişim riski %10'dur (13). Gebelik başlangıcında NPDR'si olup sistemik hipertansiyonu olan veya gelişen hastalarda artmış hemoraji, atılmış pamuk tarzında eksuda ve maküla ödeminde artış görülmektedir. NPDR'li gebelerin %4'ü proliferatif diyabetik retinopatiye (PDR) ilerlerken kötü kontrol edilmiş diyabetle gebeliğe başlayıp sonra hızlı bir şekilde kontrole alınan gebelerde ve ayrıca gebeliği sırasında preeklampsi geçirenlerde retinopatide kötüye gidiş görülebilir (35).

I.E Nefropati

Diyabetik nefropati, diyabetik retinopatinin (DRP) ilerlemesini hızlandırabilmektedir. Yüksek kan üre azotu (BUN), kreatinini ve proteinüri DR'nin habercisidir. Mikroalbuminürisi olan hastalar da DR gelişimi açısından risk altındadır (3, 5) . Benzer şekilde DR'si olan hastaların %35' inde yüksek kan kreatinini ve proteinüri saptanmıştır (5). Böbrek hastalığının, böbrek nakli ile tedavisi de retinopatide düzelmeye ve fotokoagülasyona daha iyi cevap alınmasına zemin hazırlayabilmektedir (5, 33).

I.F Diğer Risk Faktörleri

Hiperlipidemi, sigara, katarakt cerrahisi, obezite, ve anemi de

retinopati gelişimini kolaylaştıran diğer faktörleridir (13).

Göze Ait Koruyucu Faktörler

Yüksek miyopi, glokom, koryoretinopati sekeli, arka vitreus dekolmanı, santral retinal arter tıkanıklığı, karotis arter darlığı ve optik atrofi gibi patolojileri olan hastalarda retinopati gelişimi daha az ve geç olmaktadır (13).

II. Patogenez

II.A Hücresel Hasar

Intrasellüler sorbitol birikimi, serbest radikal artışına bağlı oluşan oksidatif stres, ileri glutatyon son ürünlerinin birikimi, protein kinaz C izoformlarının yoğun aktivasyonu hücre hasarında rol oynamaktadır (13).

II.B Kapiller Hasar

Perisitlerin ölümü, kapiller bazal membranın kalınlaşması, vasküler düz kas hücrelerinin kaybı ve endotel hücrelerinin çoğalması ile ilişkilidir (39). Trombosit yapışkanlığının artması ve artmış viskozite damar tıkanıklarına neden olmakta, damar geçirgenliğinin bozulması sonucunda damardan sızıntılar oluşmaktadır (40).

II.C Yeni Damar Oluşumu

Kapillerin kanlanması bozulması sonucu oluşur. Bu durum retinal hipoksiye sebep olur. Bunun sonucunda vasküler endotelyel büyüme faktörü (VEGF) salgılanır ve retina üzerinde yeni damarlar oluşması ile sonuçlanır (neovaskülarizasyon, NV) (43). Hipoksi bölgesinde arter ve ven arasında bağlantı (şant) damarları gelişebilir ve intraretinal mikrovasküler anomali (İRMA) olarak adlandırılır (13).

III. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

DR non-proliferatif ve proliferatif olmak üzere iki ana gruba ayrılır (42).

III.A Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Hafif, orta, ağır olmak üzere 3 alt gruba ayrılır.

III.A.a Hafif NPDR

Mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler ve sert eksuda gözlenir. Mikroanevrizma, perisitlerin bulunmadığı kapiller duvarda sakküler yapıdaki lokalize genişleme alanlarıdır. Genellikle iç nükleer tabakada gelişir. Mikroanevrizmalardan kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak retina tabakalarına plazma sızıntısı olur veya tromboze olurlar (33, 39, 40).

Retinal hemorajiler, retinal sinir lifi tabakası hemorajileri, büyük yüzeysel pre-kapiller arteriyollerden köken alır, retina sinir lifi tabakasının yapısından dolayı alev şeklindedir. İntraretinal hemorajiler, venöz endokapillerlerden köken alır, retinanın orta tabakalarında yer alır, kırmızı nokta yapısındadır.

Eksudalar, sert eksuda dış pleksiform tabakadaki lipoprotein ve lipit içeren makrofajlardan meydana gelir. Genellikle sızdıran mikroanevrizma çevresindedirler. Zamanla sayıları ve büyüklükleri artarak foveayı tutabilirler.

III.A.b Orta NPDR

Mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, sert eksuda ve yumuşak eksuda gözlenir. Yumuşak eksuda, sinir aksonlarının hasarına bağlı olarak kistoid yapılar olarak bilinen genişlemiş akson sonlamalarıdır (33).

III.A.c Ağır NPDR

4 kadranda şiddetli retina içi kanamalar, 2 kadranda venöz boncuklanm, 1 kadranda intra retinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) görülür (13).

Venöz boncuklanma; iskemide görülen venöz değişiklikler yaygın dilatasyon, tortuosite artışı, kıvrımlanma, sosis benzeri segmentasyondur. Venöz boncuklanmanın fazlalığı proliferatif hastalığın gelişimi ile doğru orantılıdır.

İRMA; retinal arteriollerle venüller arasındaki arteriovenöz şantlardır. Bu yüzden hipoperfüze olan kapiller yataklarının yanında gözlenir.

III.B Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

III.B.a Hafif-Orta PDR

Disk üzerinde yeni damarlar (NVD) veya herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE) , fakat yüksek riskli PDR kriterinden daha az saptanır (42).

III.B.b Yüksek Risk PDR

NVD(1/3 disk çapından büyük),

Vitreus ve preretinal hemoraji ile beraber NVD

Vitreus ve preretinal hemoraji ile beraber ½ disk çapından büyük NVE.

III.B.c İleri

Traksiyonel retina dekolmanı

Yoğun vitreus hemorajisi, rubeozis iridis

Optik Koherens Tomografisi (OCT) ve Retina Sinir Lifi Tabakası (RNFL) İlişkisi

Retina sinir lifi tabakası retinanın en iç tabakası olup yaklaşık 1-1.3 milyon retina gangliyon hücre aksonları, destek hücreleri olan astrositler, retinal damarlar ve Müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulur (36). Astrositler, aksonlar ile kan damarları arasında bulunur ve gerek bir köprü vazifesi görerek, gerekse içerdikleri glikojen depoları sayesinde aksonların beslenmesini sağlarlar. Bunun yanında aksonlarla olan anatomik yakınlık sayesinde nöronal ileti esnasında açığa çıkan potasyumu reabsorbe ederek nöronal iletiyi düzenlerler (36).

OCT, dokuların kesitsel görüntülenmesinde yüksek çözünürlük sağlayan; non-invaziv ve nonkontakt bir yöntemdir. Görüntülemenin fiziksel temeli çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansıma farklılıklarına dayanmaktadır (37). OCT sisteminin çalışması düşük koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. İnterferometreler dokulardan

yansıyan ışığın referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçerler. Bu teknikte ışık kaynağından gönderilen ışın, ayna sistemi sayesinde referans ve tetkik yolları olarak ikiye ayrılır. Tetkik edilecek cisme yöneltilen ışın, cismin içinde farklı özellikteki katmanlardan geçerken geriye yansır ve böylece o cisme özgü bir seri yansıma gecikmesi oluşur. Bu yansıma gecikmesi eğer referans yolağındaki ışının yansıma gecikmesi ile uyuyorsa bir girişim (interferans) oluşur. Bu girişim olaylarının zamanı ve büyüklüğü elektronik olarak saptanır (37).

Bu çalışmada hastanemizin Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran yeni tanı almış DM'li diyabetik retinopatisi (DR) bulunmayan, muayenede erken evre DR saptanan olgularla lazer fotokoagülasyon sonrası geç dönem olgularda peripapiller retina sinir lifi kalınlığındaki (RNFL) değişiklikler irdelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne göz muayenesi, diyabetik retinopati tanı ve tedavisi için başvuran hastalar dahil edilerek yürütüldü. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar: B.30.2ULU.0.20.70.02.-050.99/49).

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne göz muayenesi için başvuran hastalardan kriterleri sağlayan 240 hasta ve 80 olguluk kontrol grubu dahil edildi. Çalışma kapsamına alınma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- 5 yıl ve üstünde diyabeti olanlar,
- Yaşları 40-70 arasında olanlar,
- Görme keskinliği 20/40'tan yüksek olanlar,
- Gözün kırıcı ortamı şeffaf olanlar,
- Göz içi basıncı 21mmHg'den düşük olanlar,
- Glokom ve oküler hipertansiyon öyküsü, cup/disc oranı 0.3 ve yüksek, iki gözü arasında 0.2 cup/disc oranı farkı ve optik diskte glokomatöz lezyonların, peripapiller kanama, dar ön kamara açısı olmayanlar,
- İris neovaskülarizasyonu, anterior sineşi, psödoeksfolyasyon sendromu (PEX) olmayanlar,
- Maküla ödemi, santral veya dal ven tıkanıklığı, santral retinal arter tıkanıklığı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, maküler delik veya epiretinal membran gibi göz fundus hastalıklarının olmayanlar,
- Optik nöropati öyküsü olmayanlar,
- Yüksek miyopisi olmayanlar,
- Geçirilmiş oküler cerrahisi olmayanlar.

Çalışmamızda lazer uygulanan diyabetik retinopati olgularının peripapiller sinir tabakası değerlerinin karşılaştırılması planlandı. Diyabetik retinopati nedeni ile kliniğimizde takip ve tedavi edilmekte olan hastaların

daha önce yapılmış sağ göz retina sinir lifi analiz raporları incelenerek lazer yapılmış DR, lazer yapılmamış DR, DM tanılı ancak diyabetik retinopati gelişmemiş hastaların ve DM tanısı olmayan normal sağlıklı bireylerin peripapiller retinal sinir lifi tabakası kalınlık değışkesi retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerimize uygun 240 hasta 3 gruba ayrıldı:

- NPDR grubu: DM'si olan yeni diyabetik retinopati (DRP) tanısı konulan ve LFK uygulanmayan olgular (80 olgu)
- DM grubu: DM'si olan ancak DRP'si olmayan olgular (80 olgu)
- LFK grubu: DRP'si olup lazer fotokoagülasyon (LFK) yapılmış ve son 6 ay içinde hiçbir tedavi retinal tedavi almayan olgular (80 olgu).

Çalışma gruplarına dahil edilen hastaların sağ gözlerinin OCT ile yapılan RNFL kalınlık ölçümleri birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

- Kontrol grubu: Herhangi bir göz bulgusu olmayan, dahil edilme kriterlerine uyan ve sistemik hastalığı olmayan olgular (80 olgu)

Optik Koherens Tomografi (OCT) Ölçümü ve Yapılan Tetkikler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların OCT ile (ZEISS TIME DOMAIN OCT 3000) daha önce çekilmiş sağ göz peripapiller sinir lifi kalınlık ölçümleri değerlendirildi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümü tarafından takipte olan hastaların HbA1C (Hemoglobin A1C) değerleri kaydedildi.

Panretinal Lazer Fotokoagülasyon (PRLFK) Tarifi

Panretinal Lazer Fotokoagülasyon (PRLFK) her göze yaklaşık toplam 2000-2500 şut uygulanmaktadır. Optik sinire yarım optik disk çapı yaklaşarak ve majör vasküler ark (MVA) çevresine iyice yaklaşarak yapılmaktadır.

Optik sinire yakın ve MVA çevresi lazer yaptığımızda 250-300 mikron çapında, daha perifer gittiğimiz zaman 500mikron çapında lazer şutları uygulanmaktadır.

Lazer cihazımız (LİGHTMED LİGHTLAS 532nm Solid State YAG) ile santrale yaklaşmak için MAINSTER FOKAL GRİD LENS, santralden uzaklaştıkça MAINSTER PANRETİNAL LENS kullanılmıştır.

İstatistik Yöntem

Veriler SPSS 18.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (Yüzde dağılımı, ortalama ortanca),iki sürekli değişken karşılaştırılırken, normal dağılıma uyan değişkenler için Student T testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann Whitney U testi, ikiden fazla sürekli değişken karşılaştırılırken normal dağılıma uyan değişkenler için ANOVA, normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilk testleri ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata değeri (p) 0,05'ten küçük olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 1 Ağustos 2012 ile 1 Eylül 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurmuş 186'sı kadın 134'ü erkek, ortalama yaşları 60 yıl (veri aralığı) olan 320 olgu üzerinde yapılmıştır. Yüz yetmiş dört olgunun yaşı 60 ve üstünde idi (%54.4), yaşı 40-59 arası olan hasta sayısı ise 146 (%45.6) idi. Diyabetik olan 240 olgunun ve 80 normal kontrol deneklerin demografik parametreleri Tablo-1'de sunulmaktadır. Üç diyabetik grup arasında HbA1c açısından ve diyabet süresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo-1: Olguların demografik ve diyabetik özellikleri.

	NPDR (ort.±SS)	DM (ort.±SS)	LFK (ort.±SS)	Kontrol grubu (ort.±SS)	P değeri
Göz	80	80	80	80	
Erkek/Kadın	30/50	31/49	33/47	40/40	
Yaş (ort.±SS)	60.9±8	58.9±11	59.9±7	62.9±5	0.45
Diyabet süresi (ort.±SS)	13.7±6.9	13.9±5.6	13.8±8.9	-	0.29
HbA1C (ort.±SS)	8.77±1.4	8.67±1.9	8.9±1.9	-	0.23

NPDR: nonproliferatif diyabetik retinopati

DM: diabetes mellitus.

LFK: lazer fotokoagülasyon.

Ort: ortalama., **SS:** standart sapma.

Hasta grupları içerisinde ve gruplar arasında; erkek - kadın, 60 yaş altı ve üstü gruplar arasında HbA1c ve diyabet süresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0.05$) (Tablo-2).

Tablo-2: Olguların HbA1c ve DM süresinin cinsiyet ve yaş ile ilişkisi.

Özellik		NPDR (ort.±SS)	DM (ort±SS)	LFK (ort.±SS)	P değeri
HbA1C (%)	Erkek	8.5±1.2	8.6±1.4	9.0±1.5	0.21
	Kadın	8.5±1.9	8.7±1.7	8.9±1.7	0.20
	P değeri	0.487	0.565	0.781	-
	≤59	8.8.±1.2	8.9±1.3	8.2±1.2	0.19
	≥60	8.5±1.9	8.8±1.4	8.4±1.5	0.22
	P değeri	0.535	0.678	0.421	-
DM Süresi (yıl)	Erkek	13.1±5.9	12.8±4.8	13.7±7.9	0.27
	Kadın	13.5±4.9	12.2±4.9	13.9±8.5	0.28
	P değeri	0.594	0.418	0.643	-
	≤59	12.5±4.8	12.9±4.9	12.8±5.9	0.18
	≥60	12.9±4.4	13.5±4.2	13.4±3.2	0.25
	P değeri	0.578	0.354	0.543	-

NPDR: nonproliferatif diabetik retinopati

DM: diabetes mellitus.

LFK: lazer fotokoagülasyon.

Ort: ortalama., **SS:** standart sapma.

Hastaların ve kontrol grubunun 4 farklı kadrantlardaki ve ortalama RNFL kalınlıkları Tablo-3’de verilmiştir. Temporal RNFL değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken (P>0.05) inferior, nasal, superior ve ortalama RNFL değerleri LFK grubunda (Resim-4) diğer hasta grupları ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Kontrol grubu (Resim-1) ile DM (Resim-2) ve NPDR (Resim-3) grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo-3: Olguların RNFL kalınlıklarının karşılaştırılması.

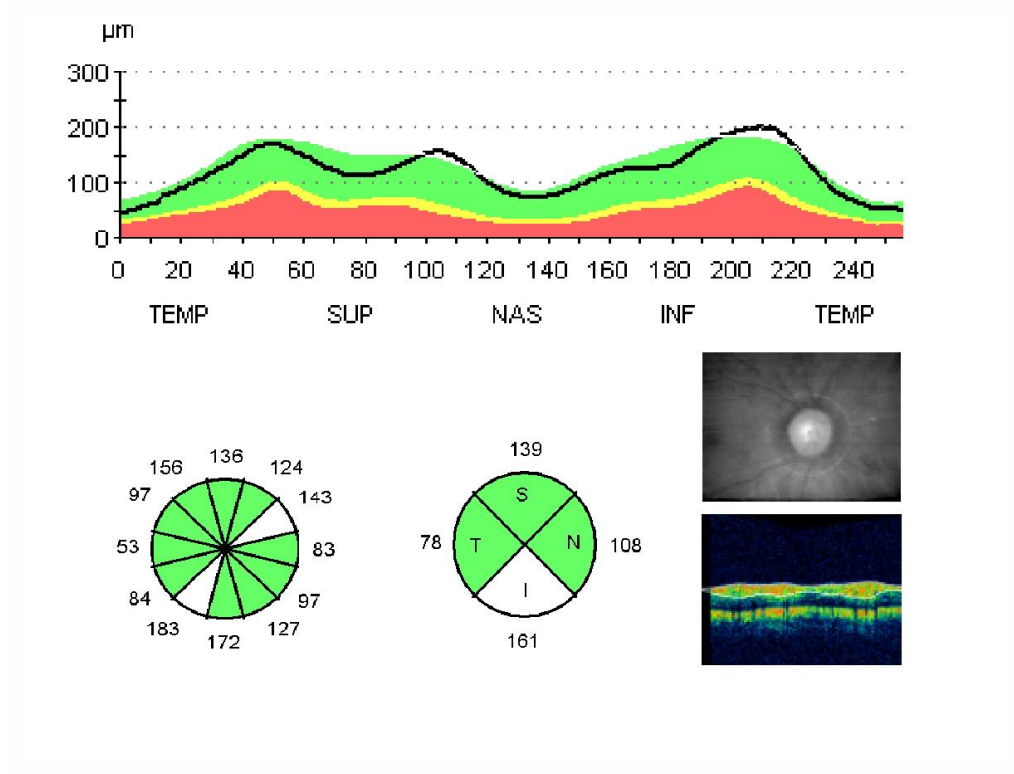
	NPDR (ort±SS)	DM (ort±SS)	LFK (ort.±SS)	Kontrol grubu (ort.±SS)	p değeri
Superior	125,3±16,9	126,6±19,4	91,9±29,2	136,4±18,7	0,001
Temporal	79,2±16,9	81,0±18,4	72,6±21,7	84,6±16,2	0,17
İnferior	133,8±23,5	127,9±17,1	101,1±27,9	134,9±25,7	0,001
Nazal	82,9±26,6	84,9±19,5	67,5±19,8	88,3±28,5	0,001
Ortalama kalınlık	107,9±13,9	108,9±10,9	88,1±15,2	110,6±12,2	0,001

NPDR: nonproliferatif diabetik retinopati

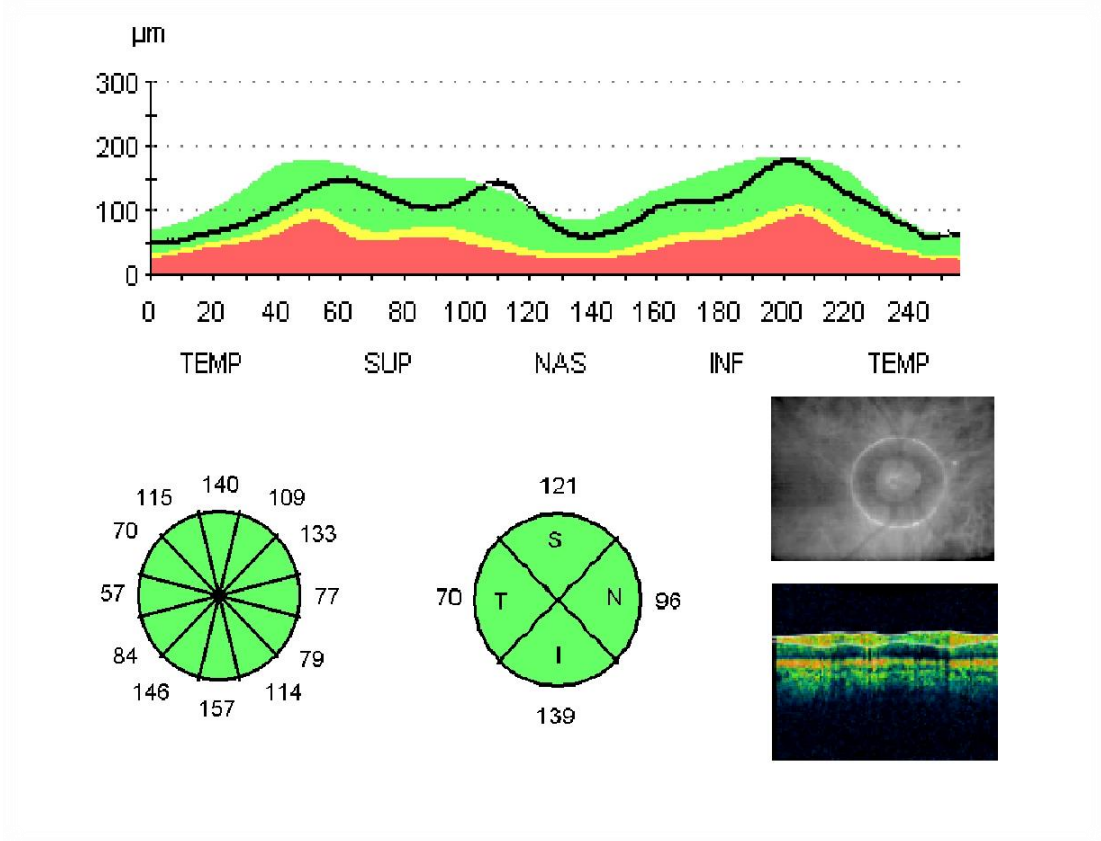
DM: diabetes mellitus.

LFK: lazer fotokoagülasyon.

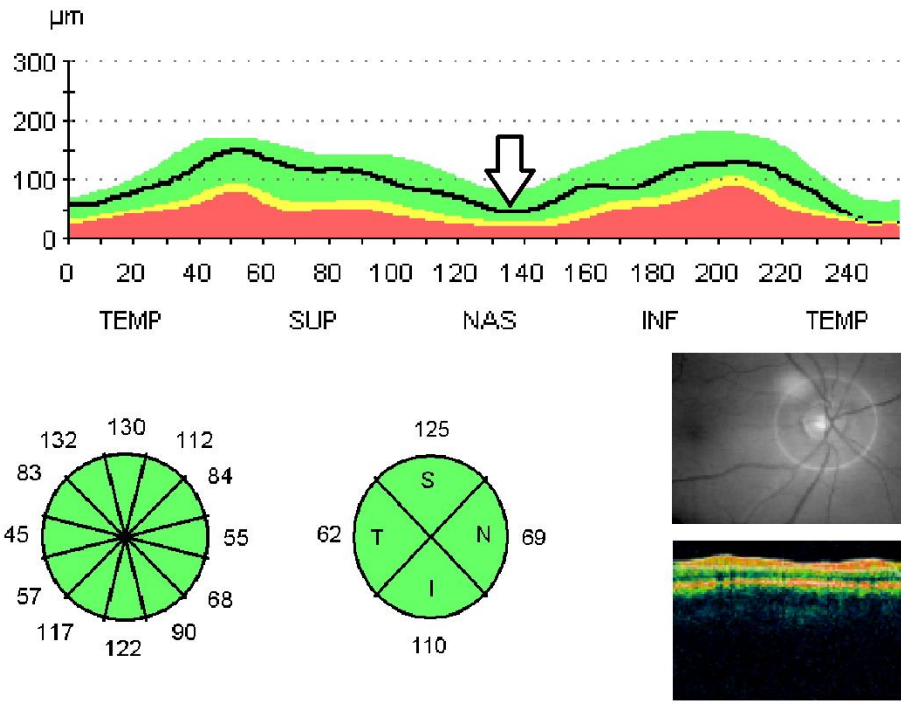
Ort: ortalama., **SS:** standart sapma.



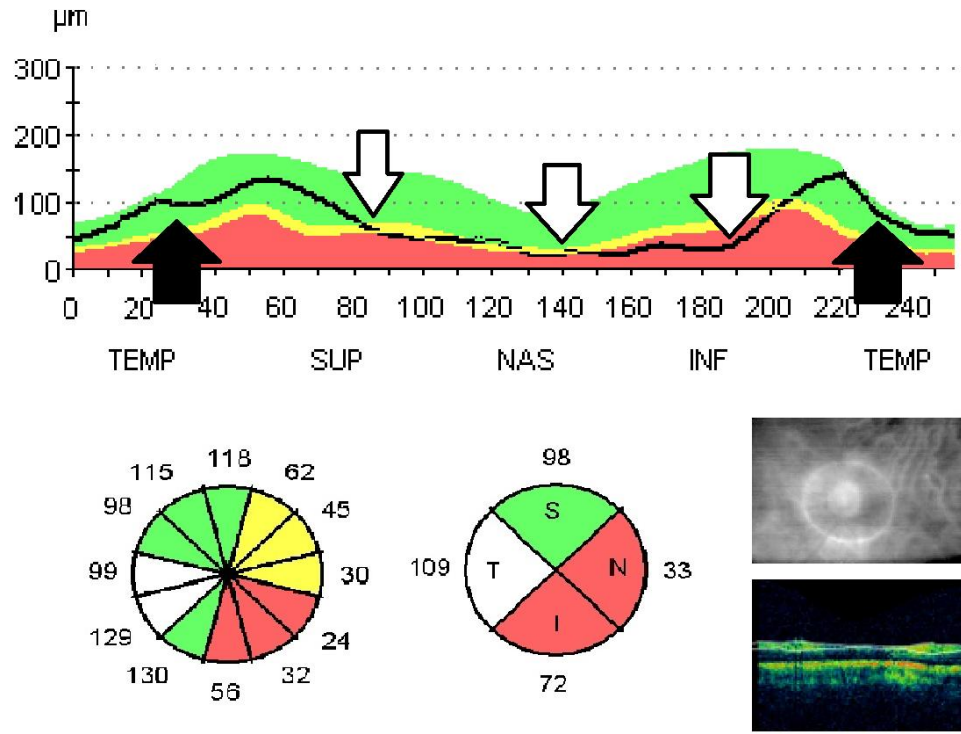
Resim-1: Kontrol grubu olgunun (Olgu 9) retina sinir lifi tabakası değerleri.



Resim-2: Retinopatisi olmayan diabetes mellitus grubu olgusunun (DM/Olgu 28) retinal sinir lifi tabakası değerleri.



Resim-3: Nonproliferatif diyabetik retinopati grubu olgusunun (NPDR/Olgu 58) retinal sinir lifi tabakası değerleri. Ok nazal retinal tabakanın incelendiğini göstermektedir.



Resim-4: Lazer fotokoagülasyon uygulanan diyabetik retinopati grubu olgunun sağ göz peripapiller retina sinir lifi tabakası değerleri (LFK/Olgu 75). Siyah oklar temporal retinal kadranın bozulmadığını, beyaz oklar superior, nazal ve inferior retinal kadranın inceldiğini göstermektedir.

TARTIŞMA

Diyabetik retinopati (DR) vasküler lezyonlar şeklinde kendini göstermektedir. Lezyonlar düzensiz kan akışı sonucu retinal iskemi, retinal hipoksi ve sonuçta neovaskülarizasyon olarak kılcal sızıntı ve retinal ödeme yol açan kılcal dejenerasyonlardan oluşurlar (21). Bununla birlikte, diabetes mellitus (DM) damar dışı hücrelerin fonksiyonunu da değiştirebilerek, diyabetik retinopatinin ganglion, horizontal, amakrin hücrelerin kaybına ve fotoreseptörler dahil nöral retina değişikliklerine neden olduğuna dair ciddi kanıtlar mevcuttur (22). Retinal nöronlarda bazı değişikliklerin de klinik bulgular ortaya çıkmadan başladığı ileri sürülmektedir (14, 15).

Diyabetik deney hayvanlarında ve diyabetik hastalarda yapılan bir çok histolojik ve immunohistokimyasal çalışmada retinal ganglion hücrelerinin kaybı saptanmıştır (27-31). Hammes ve ark. (15) diyabetik kobaylarda yaptıkları deneysel bir çalışmada, diyabetin öncelikle retina ganglion hücrelerinde ve Müller hücrelerinde apoptozise neden olduğunu göstermişlerdir. Barber ve ark. (15) diyabetik kobaylarda ve post mortem diyabetik 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 apoptozisin tetiklendiğinin gösterilmesi bakımından önemlidir.

Ganglion hücre kaybı sonucu tespit edilen retina sinir lifi tabkası (RNFL) defektleri bazı DM hastalarında henüz oftalmoskopik olarak izlenebilen DR bulgusu olmadan gösterilmiştir (23-25). Chihara ve ark. (16) fundus fotoğrafisi kullanarak inceledikleri DM olgularında glokom hastalarındakine benzer RNFL hasarları tespit etmişlerdir. Oshitari ve ark. (17) yaptığı çalışmada ileri evre diyabetik retinopatili hastalarda nonproliferatif diyabetik retinopatili hastalara göre RNFL'de anlamlı inceleme tespit etmişlerdir. Park ve ark.(18) ve Özdek ve ark. (26) RNFL defektlerinin retinopatinin ağırlığıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Tip 1 ve Tip 2 DM'li

hastalarda RNFL'de özellikle superior kadranda defekt bildirilmiş ve bunun sebebi olarak superior kadrandaki otoregülasyonun bozulması ve düşük perfüzyon basıncı gösterilmiştir (16). Ancak retinanın alt yarısında defekt olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (32). Diyabetik hastalarda RNFL değişikliği tespit edilmeyen çalışmalar da mevcuttur. Gönül ve arkadaşları Tip 1 DM li olup retinopatisi bulunmayan olgularda RNFL kalınlıklarını özellikle superior kadranda düşük tespit etmelerine karşın hiçbir kadranda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark bildirmemişlerdir (17). Bizim çalışmamızda ise DM ve NPDR grubunda RNFL değerleri tüm kadrarlarda kontrol grubuna göre düşük bulunmakla beraber, en fazla düşüklük literatürle uyumlu olarak üst kadranda tespit edilmiştir. Ancak bu gruplarda kadrarların hiçbirinde RNFL değişikliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Panretinal lazer fotokoagülasyon yapılan olgularda ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında temporal retina hariç tüm kadrarlarda RNFL kalınlığında istatistiksel anlamlı azalma gözlenmiştir. Temporal bölgede azalma olmaması ise makulopapiller liflerin disk temporalinde bulunması ve bu bölgeye lazer atışı yapılmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması Grubu'nun Tip 2 DM'li hastalarda yaptığı bir çalışmada (19) 10 yıl sonunda DR progresyonunda sıkı glukoz kontrol grubunda konvansiyonel glukoz kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu durum metabolik kontrolün DR'nin progresyonuna benzer şekilde RNFL hasarının progresyonunda da rol oynadığını düşündürmektedir. Gönül ve ark. (20) Tip 1 DM'li hastalar üzerinde yaptığı çalışmada RNFL kalınlığı DR'si olmayan tip 1 DM'li olgularda sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir, olguların açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri de incelenmiştir. Olguların çoğunluğunun DM süresinin 10 yıldan az olması ve RNFL kalınlığının HbA1c ile negatif korelasyonu özellikle kötü metabolik kontrolün daha ileriki dönemlerde ilerleyici bir hasara yol açabileceğini düşündürmüştür. Lonneville ve ark. (26) kötü metabolik kontrolün RNFL kalınlığını olumsuz yönde etkilediğini ve kısa dönemde kan şekeri regülasyonunun bunu geri çevirmediğini bildirmişlerdir. Chihara ve ark. (16)

ise DR'si olmayan Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında RNFL defektlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak fazla olduğunu, fakat HbA1c seviyeleri ile RNFL defektleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir. Bunun sebebi olarak HbA1c seviyelerindeki fluktuasyonlar gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada RNFL defektlerinin saptanmasında objektif ve kantitatif bir yöntem olmayan, standardizasyonun zor olduğu fundus fotoğrafisi kullanılmıştır. Çalışmamızda olguların HbA1C değerleri de incelenmiştir. Diyabetik grupların karşılaştırıldığında HbA1C değerleri ve diyabet süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar arasında HbA1C ve diyabet süresi açısından fark olmaması da NPDR ile DM grupları arasında RNFL değişiminin anlamlı olmamasına neden olmuş olabilir diye düşünmekteyiz.

Sonuç olarak RNFL kalınlığı diyabetik retinopatisi (DR) olmayan tip 2 DM'li olgularda sağlıklı bireylere göre düşük tespit edilmiş olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Ancak bunun retinopatisi olmayan diyabetik olgularda rastlanan ve tam tanımlanamayan görme keskinliği ve görme alanı azalmalarına klinik olarak bir açıklama olabileceğini hatırlatması yönünden anlamlı bulmaktayız. Günümüzde panretinal lazer iyi bilinen bir DR tedavi metodudur. Ne var ki bu tedavi metodundaki "faydalı olma" ile "zararlı olma" sınırındaki kritik alanın saptanmasında OCT'nin mutlaka kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Türk Diyabet Vakfı. Türkiye’de Diyabet Profili Çalıştay Raporu. İstanbul Türk Diyabet Vakfı 2009.
2. Mohammed Q, Gillies MG, Wong TY. Management of diabetic retinopathy, a systemic review. JAMA 2007; 298:902-16.
3. Klein R, Klein B. Vision disorders in diabetes. In National Diabetes Data Group, ed. Diabetes in America; 1995:293-337.
4. Resnikoff S, Pascolini D, Etya’ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull. World Health Organ 2004; 82:844-51.
5. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic rethinopathy. Diabetes 1992; 15:1875-91.
6. Tajunisah I, Nabilah H, Reddy SC. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy-a study of 217 patients from University Malaya Medical Center. Med J Malaysia 2006;64:451-6.
7. Donovan RJ. Prevalence of retinopathy in a diabetic clinic. Br Med J 1978;1:1441-2.
8. Constable I, Welborn T, Cooper R, et al. Medical correlates and diabetic retinopathy screening. Trans Ophtalmol Soc UK 1980;100:78-82.
9. Tosa S. Incidence of retinopathy in diabetic patients in Japan. Jap J Cl Ophtalmol 1964;18:703-7.
10. Klein R, Klein B, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII. The 14 year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology 1998;105:1801-15.
11. Stratton I, Kohner E, Aldington S, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of diabetic rethinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia 2001; 44:156-63.
12. Ferris FL 3rd. How effective are treatments for diabetic retinopathy? JAMA 1993;269:1290-1.
13. American Academy of Ophtalmology Retina Panel. Diabetic retinopathy. San Francisco, CA. American Academy of Ophthalmology 2008.
14. Varkonyi T, Peto T, Degi R, et al. Impairment of visual evoked potentials: an early central manifestation of diabetic neuropathy. Diabetes Care 2002;25:1661-2.
15. Hammes H, Federoff H, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. Mol Med 1995;1:527-34.
16. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, et al. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. Ophthalmol 1993;100:1147-51.
17. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. Eye 2009; 23: 884–9.

18. Park H, Kim IT, Park C. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *BJ Ophthalmol* 2011; 95: 1223-8.
19. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
20. Gönül Ş, Öztürk B, Şahin A, Özkağnıcı A ve ark. Tip 1 diabetes mellitus ve metabolik kontrolünün retina sinir lifi tabakası kalınlığına etkisinin değerlendirilmesi. *Retina-Vitreus* 2010;18:149-53.
21. Ockrim Z, Yorston D. Managing diabetic retinopathy. *BMJ* 2010; 341:c5400.
22. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 2008;586:4401-8.
23. Sugimoto M, Wakitani Y, Takahashi C, et al. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005;219:379-85.
24. Klein R, Marino EK, Kuller LH, et al. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 84-90.
25. Yoshida Y, Hagura R, Hana Y, et al. Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;51:195-203.
26. Ozdek S, Lonneville YH, Onol M, Yetkin I, Hasanreisioğlu BB. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye* 2002;16:761-5.
27. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, et al. Expression of antiapoptotic and proapoptotic molecules in diabetic retinas. *Eye* 2007;21:238-45.
28. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, et al. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2760-6.
29. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. *J Clin Invest* 1998;102:783-91.
30. Bloodworth JM Jr. Diabetic retinopathy. *Diabetes* 1962;11:1-22.
31. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, et al. Positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1031-5.
32. Takis A, Alonistiotis D, Panagiotidis D, Ioannou N, Papaconstantinou D, Theodossiadis P. Comparison of the nerve fiber layer of type 2 diabetic patients without glaucoma with normal subjects of the same age and sex. *Clinical Ophthalmology* 2014;8 455-46.
33. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. In: Kanski JJ (ed). *Retinal Vascular Disease*. 6th edition. Elsevier; 2007. 606.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:854-65.
35. Rosenn B, Miodovnik M, Kraniias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am*

- J Obstet Gynecol 1992;114:1219-28.
36. Schubert HD. Structure and fonction of the neural retina. In: Yanoff M, Duker JS (eds). Ophthalmology. 3rd ed. Elsevier; 1999. 1-2.
 37. Huan D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991; 254: 1178-81.
 38. Yücel AÂ. Diabetes mellistusta göz. In: İmamoğlu Ş (ed). Diabetes Mellitus. İstanbul:Deomed; 2009. 411-50.
 39. Frank RN. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In: Ryan SJ (ed). Retina. St. Louis: Mosby; 2001. 1259-94.
 40. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopatı early diagnosis and effective treatment. Dtsch Arztebl Int 2010;107:75-83.
 41. Saatci AO. Diabetik makulopatide medikal tedavi. Retina-Vitreus 2004;12: 267-70.
 42. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early treatment diabetic retinopathy study. Ophthalmology 1991; 98:739–840.
 43. Browning DJ. Diabetic macular edema. Diabetic retinopathy evidence-based management. Springer 2010. 141-202.

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin her aşamasında yardımlarını ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Âli Yücel'e; uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimimde büyük katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Hikmet Özçetin, Prof. Dr. Öner Gelişken, Prof. Dr. Ahmet Tuncer Özmen, Prof. Dr. Remzi Avcı, Prof. Dr. Bülent Yazıcı, Prof. Dr. Mehmet Baykara, Doç. Dr. Berkant Kaderli, Doç. Dr. Özgür Yalçınbayır, Yrd. Doç. Dr. Meral Yıldız, Uzm. Dr. Berna Akova Budak, Uzm. Dr. Sertaç Argun Kıvanç'a saygı ve minnetlerimi sunarım. Eğitimim esnasında birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında AZERBAYCAN'da ŞEKİ şehrinde doğdum. İlkokul, orta ve lise eğitimimi, Bakü 264 No'lu Müellif Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında başladığım Azerbaycan Tıp Fakültesi'nden 2006 yılında mezun oldum. 2006-2007 yıllarında Bakü 6 No'lu Sağlık Ocağı'nda görev yaptım. 2007-2008 yıllarında İzmir Ankara TÖMER'de Türkçe dil eğitimi aldım ve başarıyla tamamladım. Ekim 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimine başladım. Azerice, Rusça, Türkçe ve İngilizce bilmekteyim.