

Diabetik Hastalarda Optik Koherens Tomografi Otomatik Segmentasyonu ile Retinal Katmanlardaki Yapısal Değişim

Structural Changes in Retinal Layers Analyzed by Automated Segmentation of Optical Coherence Tomography in Diabetic Patients

Sibel İNAN¹, Ersan ÇETİNKAYA², Ümit Übeyt İNAN³, Reşat DUMAN¹, Rahmi DUMAN¹, Mustafa DOĞAN¹

ÖZ

Amaç: Retinopatisiz diyabetik hastalar ve hafif-orta evre diyabetik retinopatili hastalardaki retina katmanlarındaki kalınlık değişikliklerinin değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntemler: Diyabet olmasına rağmen diyabetik retinopatisi olmayan 33 hasta NDRP, hafif-orta non-proliferatif diyabetik retinopatisi olan 30 hasta NPDR, ve sağlıklı 30 birey kontrol grubu olarak belirlendi. Olguların Spektral domain optik koherens tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası (RNFL), Ganglion Hücre tabakası (GCL), İç pleksiform Tabaka (IPL), İç Nükleer Tabaka, Dış Pleksiform Tabaka, Dış Nükleer Tabaka, Fotoreseptör ve Retina Pigment Epiteli Kompleks Tabakası (PL-RPE), İç katmanlar (IRL) ve Dış katmanlar (ORL) tabakalarının segmentasyon analizi yapıldı ve gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Ölçümler standart ETDRS halkalarının perisantral ve periferik alanlardan yapıldı.

Bulgular: Perisantral alanda NDRP grupta ortalama RNFL, GCL ve IPL tabakası (21.4±2.5m, 47.4±5.3m ve 39.1±3.2m) kontrol grubundan (23.1±3.1m, 51.5±3.9m, 41.9±3.1m) istatistiksel olarak daha ince saptandı (p: 0.006, p: 0.002 ve p: 0.004). NPDR grubunda perisantral alanda GCL ve IPL tabakası (41.5±7.5m ve 35.5±4.8m) kontrol grubundan (51.5±3.9m ve 41.9±3.1m) daha ince (p:0.001 ve p: 0.001), ONL tabakası (sırası ile 78.4±9.3m ve 69.1±11.1m) ise daha kalın saptandı (p: 0.001). İç retinal katman analizinde perisantral alanda ortalama kalınlık NDRP ve NPDR gruplarında kontrol grubundan daha ince saptandı (p: 0.001 ve p: 0.002). Dış Katmanlar analizinde NPDR grubunda perisantral ve periferik alanda saptanan ortalama kalınlık kontrol grubundan daha fazla idi (p<0.002 ve p:0.001).

Sonuç: Henüz retinopatinin gelişmemiş olduğu diyabet hastalarında RNFL ve GCL tabakalarında inceleme izlenirken, hafif-orta dönem DRP evresinde iç katmanlarındaki bu incelemeye eşlik eden dış retinal katmanlardan başlayan bir kalınlaşma ile retinanın kalınlaşmaya başladığı gözükmektedir.

Anahtar Sözcükler: Diyabetik retinopati, retina katmanları, optik koherens tomografi.

ABSTRACT

Purpose: Purpose: To investigate changes in individual retinal layer thickness in diabetic patients with mild to moderate retinopathy and without retinopathy.

Material and Methods: Sixty-three diabetics and 30 control subjects were enrolled in this study. Diabetic patients without retinopathy were allocated to NDRP group, patients with mild to moderate diabetic retinopathy into the NPDR group. The control group consisted of 30 healthy subject. RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, PL-RPE, Sum of IRL and ORL were analyzed by automated segmentation software of spectral domain optical coherence tomography^a and thickness of each retinal layer was compared between the groups. Measurements were analyzed from paracentral and peripheral area of the standard ETDRS circles.

Results: Mean thickness of the RNFL, GCL and IPL layers in the paracentral area (21.4±2.5 m, 47.4±5.3 m and 39.1±3.2m) was thinner

1- Yrd. Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Afyonkarahisar - Türkiye

2- Asist. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Afyonkarahisar - Türkiye

3- Prof. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Afyonkarahisar - Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 15.11.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 07.02.2017

Ret-Vit 2017; 26: 335-341

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ersan ÇETİNKAYA

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Afyonkarahisar - Türkiye

Phone: +90 505 873 6683

E-mail: ersan_cetinkaya@hotmail.com

in the NDRP group than the control group (23.1±3.1m,51.5±3.9m,41.9±3.1m). In the NPDR group, mean thickness of GCL and IPL layers in the paracentral area (41.5±7.5m and 35.5±4.8m) were thinner than the control group (51.5±3.9m and 41.9±3.1m), while ONL layer (78.4±9.3m) was thicker than the control group (69.1±11.1m). Mean thickness of the IRL of the paracentral area in the NDRP and NPDR groups was detected as thinner than the control group. Mean thickness of the ORL of the paracentral and peripheral areas in the NDRP group, were thicker than the control group. Conclusion: While a thinning in the RNFL and GCL layers of the diabetic patients who did not yet develop any retinopathy was observed, retinal thickness seemed to be thicken in the outer retinal layers accompanying to thinning in the inner retinal layers in the stage of mild to moderate diabetic retinopathy.

Key Words: Diabetic retinopathy, retinal layer, optical coherence tomography.

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), klinik tablo ve patogenezi açısından heterojen, kendine özgü bulgularla karakterize, bir metabolizma hastalığıdır.¹ Dünya nüfusunun yaklaşık % 1,5-2,5'u diyabetiktir. Bu popülasyonun %25'inde herhangi bir seviyede diyabetik retinopati (DR) mevcuttur. Diyabetik retinopati günümüzde yetişkinlerde körlük nedenlerinin başında gelen, retina kapiller damarlar, venüller ve arteriollerinin tutulduğu özel bir anjiopatidir. Diyabetik retinopati patogenezinde retina kapiller bazal membranda kalınlaşma, perisit kaybı, perisitler arası sıkı bağlantıların açılması ile kan-retina bariyerinin bozulması ve lökosit aracılı hasarın olduğu kronik mikrovasküler inflamasyon rol almaktadır.² Kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak lipoprotein sızıntıları ve buna bağlı olarak tromboze alanlar oluşmaktadır.

Diyabetik retinopatinin, hiperglisemi ve glikozun metabolik yan ürünlerinin sebep olduğu mikroanjyopatiye bağlı olduğu bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda nörotoksik ve nöroprotektif faktörler arasındaki dengenin bozulmasına bağlı nöral apoptoz, ganglion hücre kaybı, glial reaktivite ve iç retina tabakasında azalma gibi retinal nörodejenerasyonun klinik olarak tespit edilebilen mikrovasküler hasardan önce ortaya çıktığı bildirilmiştir.³⁻⁵

Optik koherens tomografi (OKT), son 20 yılda invazif olmayan bir metot olan düşük koherens interferometre ile retinanın detaylı morfolojik görüntülenmesinde ve retina hastalıklarının tanısında vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Yakın zamanda geliştirilen spektral domain OKT'de diyabetik makula ödemi (DMÖ) gibi birçok retina hastalıklarının patolojik değişikliklerin anlaşılmasına olanak tanımaktadır.⁶⁻⁸ Optik koherens tomografi yüksek hassasiyet ile retina katmanlarının görüntülenmesi ve kalınlıklarının ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede birçok çalışmada DRP'si olmayan ve/veya hafif NPDR'si olan diyabetik hastalarda retina kalınlığının normal kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir.⁹⁻¹⁵

Yüksek çözünürlüklü Spektral OKT (SD-OKT) cihazlarında yeni geliştirilen otomatik segmentasyon analizi ile retina sinir lifi tabakası (RNFL), ganglion hücre tabakası (GCL), iç pleksiform tabaka (IPL), iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OPL), dış nükleer tabaka (ONL), fotoreseptör ve RPE tabakası gibi retinanın her bir katı ayrı ayrı segment edilip kalınlıkları ölçülebilmektedir.

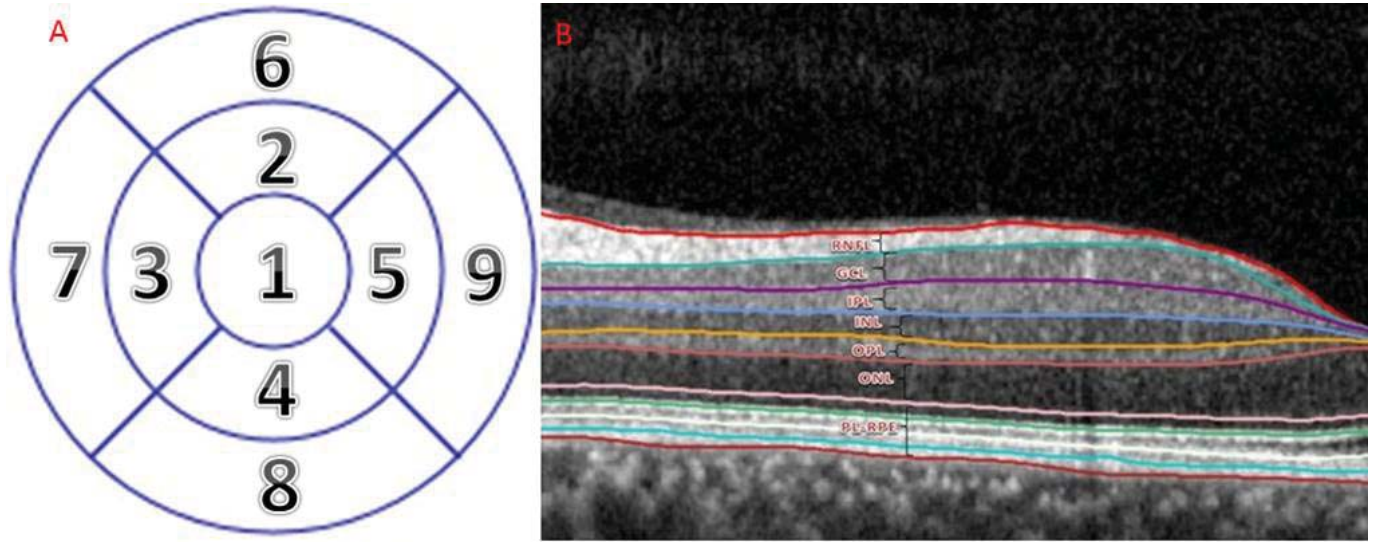
Biz bu çalışmada diyabeti olmasına rağmen DR'si olmayan (NDRP) ve hafif-orta non-proliferatif diyabetik retinopatisi (NPDR) olan hastaların retina tabakalarındaki değişiklikleri diyabet teşhisi olmayan bireylerle ve birbiriyle karşılaştırmayı ve dolayısı ile erken dönem DR'de retina katmanlarındaki değişikliği saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları anabilim dalı polikliniğine başvuran hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı: diyabet hastası olmasına rağmen DR'si olmayan hastalar birinci grup, hafif-orta NPDR olan hastalar ikinci grup ve diyabeti olmayan sağlıklı bireyler ise üçüncü grup (kontrol grubu) olarak belirlendi. Hafif-orta NPDR Uluslararası Klinik Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalasına göre makula ödeminin eşlik etmediği fundusta mikroanevrizmalar, seyrek (dört kadrandan az) retinal hemorajiler ve/veya eksudaların varlığı olarak tanımlandı.¹⁶

Biyomikroskop ile fundus muayenesinde diyabetik retinopatisi olmayan veya NPDR olan tip 2 diyabet hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri en az bir gözünde +2 veya -2 dioptriden fazla refraksiyon bozukluğu olması; ETDRS tüm halka içinde makuler retinada herhangi bir sıvıya bağlı retinal ödem saptanması, 20/25 altında görme keskinliği; ya da glokom, üveit veya retinal hastalık öyküsü olarak belirlendi. Kontrol grubu ise oküler hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve diğer sistemik hastalığı olmayan polikliniğe başvuran hastalar arasından seçildi. Tüm hastaların biyomikroskopi ile göz muayenesi ve OKT görüntülenmesi yapıldı. Hasta yaş ve cinsiyet verileri kaydedildi. Hastane Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan onay alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yapıldı.

Hastaların retinal kesit görüntüleri spektral domain OKT (Spectralis HRA + OCT; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) ile alındı. Retina katmanları segmentasyonu için Heidelberg Eye Explorer software (Version 6.0; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) kullanıldı. Standart ETDRS halkasında merkez (r: 1 mm), iç halka (r: 1-3 mm) ve dış halkaya (r: 3-6 mm) karşılık gelen alanların içinde her retina katmanının ortalama kalınlığı hesaplandı (Şekil 1A). Çalışmamızda iç halka (perisantral alan) ve dış halkaya (periferik alan) ait veriler analiz edile-



Şekil 1. A: Fovea merkezinin santral yerleşimli olarak alındığı standart ETDRS halkasında orta halkadaki değerlerin analizi perisantral ve dış halkadaki değerlerin analizi periferik alan değerleri olarak verilmiştir. B: Heidelberg Spektralis Cihazı Otomatik Segmentasyon Analiz Programı ile Retina Katmanlarının segmente edilmiş görünümü. Cihaz segmente etmiş olduğu her bir retina katman aralığındaki ortalama kalınlığı otomatik olarak vermektedir.

rek değerlendirildi. Heidelberg Spectralis HRA + OKT ile 7 farklı retina doku olarak retina sinir lifi tabakası (RNFL), ganglion hücre tabakası (GCL), iç pleksiform tabaka (IPL), iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OPL), dış nükleer tabaka (ONL), fotoreseptör ve retina pigment epiteli kompleksi (PL-RPE) tabakalarının ortalama kalınlıkları kaydedildi (Şekil 1B). Retinal katmanlar ayrıca iç ve dış retina katmanlar olmak üzere 2 katmana ayrılarak ölçümleri yapıldı. İç retina tabakası (IRT) RNFL, GCL, IPL ve INL tabakalarının toplamı iken dış retina tabakası (DRT) ise OPL, ONL ve fotoreseptör-RPE kompleks katmanlarının toplamı olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 (SPSS, Inc., IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımına Kolmogrov-Smirnov testi ile bakıldı. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde bağımsız örnekler t testi kullanıldı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizinde Pearson analizi kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı, $p < 0.05$ değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

NDRP grubunda 33 hasta, NPDR grubunda 30 hasta ve kontrol grubunda 30 sağlıklı bireyin OKT görüntüleme bulguları analiz edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p:0.57$ ve $p:0.79$). İkinci grupta (NPDR) DM süresi birinci gruba (NDRP) göre daha yüksek idi ($p < 0.001$). Demografik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

Optik koherens tomografi ile elde edilen retinal katman analizinde perisantral alanda NDRP grubunda ortalama RNFL, GCL ve IPL tabakası kontrol grubundan istatistiksel olarak daha ince saptandı. NPDR grubunda ise GCL, IPL ve PL-RPE tabakası kontrol grubundan istatistiksel olarak daha ince, ONL tabakası daha kalın saptandı (Tablo 2).

Periferik alanda saptanan retinal katman analizinde NDRP grubunda ortalama RNFL tabakası kontrol grubundan istatistiksel olarak daha ince saptandı. NPDR grubunda ortalama RNFL ve GCL tabakası kontrol grubundan istatistiksel olarak daha ince iken INL, OPL ve ONL tabakası daha kalın saptandı (Tablo 2).

Tablo 1. Demografik Özellikler

	Kontrol (n=30)	Diyabet (n=63)	NDRP (n=33)	NPDR (n=30)
Yaş (yıl)	62.3±4.3	60.7±8	61±10.2	60.4±4.9
Cinsiyet (K/E)	17/13	35/28	17/16	18/12
Diyabet Süresi (yıl)	-	15.8±7.7	11.5±4.8	20.1±8.4
HbA1c (%)	-		7.5±0.7	8.1±1.3

NDRP: Retinopatisi olmayan Diyabetik Hastalar, **NPDR:** Hafif-Orta Diyabetik Retinopati, **Kontrol:** Sağlıklı Birey

Tablo 2. Makula merkezi ETDRS Grid Halkasında Perisantral ve Periferik Bölgede Retinal Katmanların Kalınlık Ölçümleri

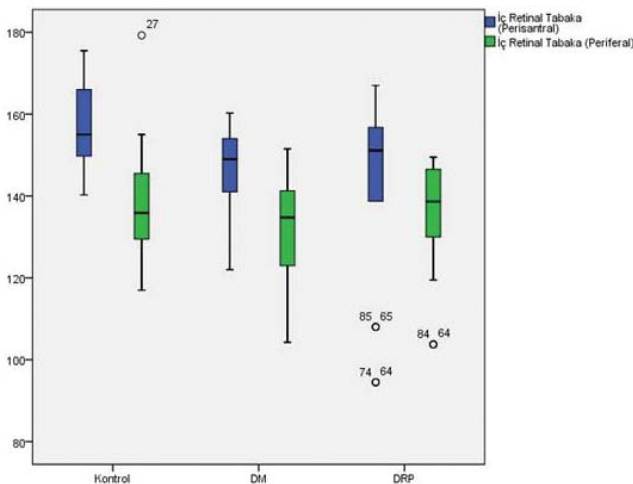
Ölçülen Retinal Katmanlar	Perisantral Alan					Periferik Alan				
	Kontrol	Diabetes Mellitus				Kontrol	Diabetes Mellitus			
		NDRP	p	NPDR	p		NDRP	p	NPDR	p
RNFL	23.1±3.1	21.4±2.5	0.006	23.4±4.4	0.491	38.4±6.2	33.6±4.3	0.002	34.5±6.6	0.034
GCL	51.5±3.9	47.4±5.3	0.002	41.5±7.5	<0.001	36.9±3.9	36.3±5.2	0.487	34.4±4.3	0.046
IPL	41.9±3.1	39.1±3.2	0.004	35.5±4.8	<0.001	30.1±2.9	29.5±3.3	0.531	29.6±3.5	0.773
INL	40.3±3.9	38.7±2.4	0.070	42.1±3.1	0.062	32.5±2.6	32.7±2.2	0.741	36.4±1.8	<0.001
OPL	33.8±4.9	33.1±2.8	0.951	35.5±4.7	0.130	27.9±2.2	28.2±1.5	0.261	30.5±2.4	<0.001
ONL	69.1±11.1	68.8±9.6	0.934	78.4±9.3	0.001	55.7±7.5	56.7±8.4	0.746	68.1±6.2	<0.001
PL-RPE	80.6±2.6	79.6±2.5	0.295	78.5±3.5	0.012	77.6±2.0	77.3±2.3	0.847	77.2±2.8	0.296
DRT	156.9±10.5	146.8±9.5	<0.001	142.5±17.5	0.002	137.8±12.6	132.2±11.2	0.066	134.9±14.1	0.403
IRT	183.5±11.2	181.6±9.8	0.467	192.4±10.5	0.002	161.3±8.3	162.3±9.8	0.677	175.8±6.6	<0.001

NDRP: Retinopatisi olmayan Diyabetik Hastalar, **NPDR:** Hafif-Orta Diyabetik Retinopati, **RNFL:** Retina sinir lifi tabakası, **GCL:** Ganglion hücre tabakası, **IPL:** İç pleksiform tabaka, **INL:** İç nükleer tabaka, **OPL:** Dış pleksiform tabaka, **ONL:** Dış nükleer tabaka, **PL-RPE:** Fotoreseptör-RPE kompleksi, **IRT (İç Retinal Tabaka):** RNFL, GCL, IPL, INL katmanlarının toplamı, **DRT (Dış Retinal Tabaka):** OPL, ONL ve fotoreseptör-RPE kompleksi katmanlarının toplamı.

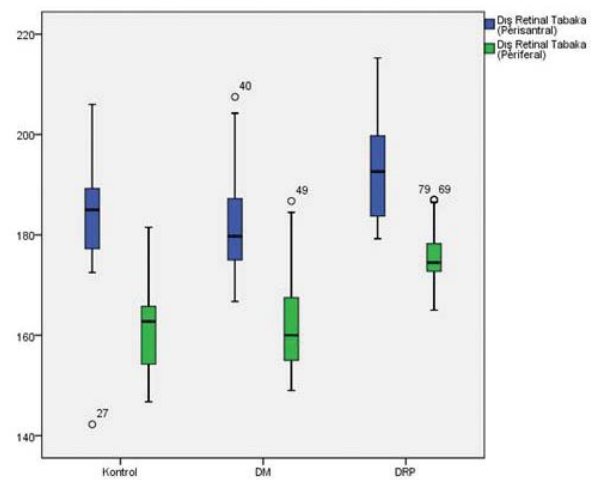
Retinal katmanlar, ayrıca iç ve dış olmak üzere 2 katman halinde incelenmiş olup saptanan ortalama retinal kalınlık değerleri Tablo 2’de sunulmuştur. İç katmanda yapılan analizde perisantral alanda ortalama kalınlık NDRP ve NPDR gruplarında kontrol grubundan daha ince saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.002$). Periferik alanda ise NDRP ve NPDR gruplarında retina iç katmanları kontrol grubundan daha ince idi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.066$ ve $p=0.403$). Dış katmanda yapılan analizde NDRP grubunda perisantral ve periferik alanda

saptanan ortalama kalınlık ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.467$ ve $p=0.677$). NPDR grubunda perisantral ve periferik alanda saptanan ortalama retinal kalınlık kontrol grubundan istatistiksel olarak daha fazla idi (sırasıyla $p=0.002$ ve $p<0.001$) (Şekil 2,3).

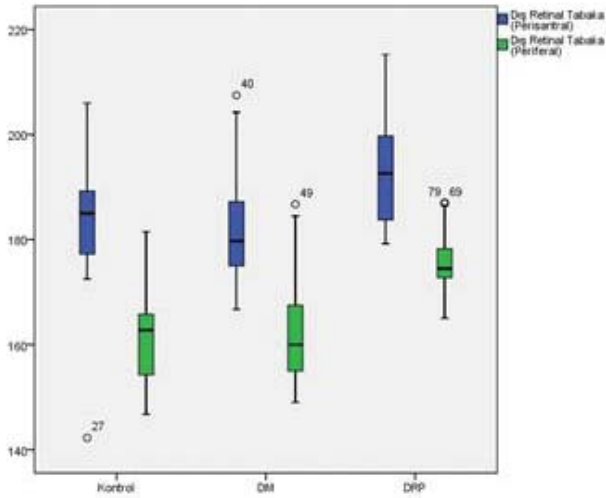
Diyabetik hastaların kendi aralarında yapılan karşılaştırılmasında NPDR grubunda perisantral alanda GCL ve IPL tabakası kontrol grubundan istatistiksel olarak daha ince (sırasıyla $p:0,005$, $p:0,006$) olmakla birlikte INL, OPL, ONL ve DRT tabakası istatistiksel olarak daha kalın (sırasıyla



Şekil 2. İç retinal tabakada perisantral ve periferik alanda (Orta ve Dış ETDRS Halkası) saptanan ortalama retinal kalınlık değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (%95 CI), DM: Retinopatisi Olmayan Diyabetik Hastalar, DRP: Hafif-Orta Diyabetik Retinopati



Şekil 3. Dış retinal tabakada perisantral ve periferik alanda (Orta ve Dış ETDRS Halkası) saptanan ortalama retinal kalınlık değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (%95 CI), DM: Retinopatisi Olmayan Diyabetik Hastalar, DRP: Hafif-Orta Diyabetik Retinopati



Şekil 4. Dış retinal tabakada perisantral ve periferik alanda (Orta ve Dış ETDRS Halkası) saptanan ortalama retinal kalınlık değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (%95 CI), DM: Retinopatisi Olmayan Diyabetik Hastalar; DRP: Hafif-Orta Diyabetik Retinopati

$p < 0.001$, $p: 0,016$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) saptandı. Periferik alanda saptanan retinal katman analizinde INL, OPL, ONL ve DRT tabakası istatistiksel olarak daha kalın (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) saptandı.

Diyabet hastalarında (NDRP ve NPDR) iç retinal katman perisantral kalınlık ile DM süresi ($p: 0.045$, $r: 0.253$), periferik retinal kalınlık ile DM süresi arasında ($p: 0.007$, $r: 0.337$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Dış retinal katman perisantral kalınlık ile DM süresi, periferik retinal kalınlık ile DM süresi arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $p: 0.002$, $r: 0.315$, $p: 0.010$, $r: 0.324$).

TARTIŞMA

Nonproliferatif diyabetik retinopati, diyabetik retinopatinin proliferatif sürecinin henüz başlamadığı, hastaların genellikle asemptomatik olduğu erken evresidir. Bu evrede eğer maküla ödemi gelişmemiş ise hastaların görme keskinliği çoğunlukla korunmaktadır. Bu dönem başlıca 4 evreye sınıflandırılmaktadır. Bunlar hafif, orta, ciddi ve çok ciddi NPDR evreleridir. Hafif NPDR döneminde sıkı metabolik kontrol retinopatinin progresyonunda yavaşlamaya neden olabilmektedir.

İç retina tabakalarının (RNFL, GCL ve INL'den IPL sınırına doğru ve OPL bölgeleri) beslenmesini farklı anatomik bölgelerde santral retinal arter kaynaklı dört kapiller ağ sağlamaktadır.¹⁷ Dış retinanın metabolik ihtiyaçları ise en çok difüzyon ile koriokapillaristen karşılanmaktadır. ONL en çok metabolik aktif hücrelerin olduğu tabakadır ve bir sınır bölgesi olup hipoksiye eğilimlidir.¹⁸

Retina morfolojisinde klinik olarak gözlemlenebilen değişiklikler meydana gelmeden önce, anormal elektroretinogram, karanlık adaptasyonu ve kontrast duyarlılık kaybı,

renkli görme bozuklukları ve anormal mikroperimetri bulguları gibi fonksiyonel değişimler erken dönemde saptanabilmektedir.^{6-8,19-23} Diyabetik fareler üzerine yapılan bir çalışmada nöral transmisyonundaki değişimlere ve amakrin ve ganglion hücre kaybına bağlı elektroretinogramda latensta uzama ve amplitüdüde düşme de gösterilmiştir.²⁴

Yapılan bir çalışmada hafif DR'si olan tip 2 DM hastalarında kontrol grubuna göre perisantral makülada RNFL, GCL ve IPL tabakaları ile birlikte periferik makülada RNFL ve IPL'nin daha ince olduğu bildirilmiştir.²⁵ Van Dijk ve ark tarafından yapılan bir çalışmada minimal DR olan Tip 1 diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre maküla perisantralinde GCL tabakasında, maküla periferinde ise RNFL kalınlığında kayıp olduğu gösterilmiştir.²⁶ Dijk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise minimal retinopatisi olan hastalarda öncelikle maküla perisantral alanda GCL incilmesi bunu takiben ikincil olarak merkezi ganglion hücrelerinin akson kaybı nedeniyle periferik makülada RNFL'de incelmeye gösterilmiştir.^{26,27} Bizim çalışmamızda hem NDRP hem de NPDR grubunda perisantral alanında GCL ve IPL tabakalarının kalınlığında kayıp saptanırken RNFL tabakasında sadece NDRP grubunda anlamlı incelmeye saptandı. Perisantral alanda NPDR grubunda RNFL'nin neden incelmeye gözlenmediğini tam olarak açıklayamamakla beraber diyabetik retinopatinin başladığı evrede kan retina bariyerinin bozulmaya başlamasına bağlı bu halkada gelişmiş olası sektörel retinal kalınlaşmalar nedeni ile RNFL tabakası kontrol grubuna yakın çıkmış olabilir. Periferik halkada ise her iki grupta RNFL kalınlığında anlamlı kayıp olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmalar retina üzerine diyabetin erken nörodejeneratif etkisini desteklemekte ve ganglion hücrelerinin diyabete bağlı hasar için en duyarlı hücreler olduğunu göstermektedir.²⁸⁻³⁴ DRP'nin seyri sırasında retinanın bütün tabakalarında farklı çeşitte nöronu ihtiva eden apoptotik hücreler gösterilmiştir. Bu nedenle apoptozu engelleyebilecek ve nörodejenerasyonu yavaşlatabilecek yeni tedavi modelleri gelecekte hedef alınabilir.²⁶

Daha önceki bir çok yayında iç retina tabakalarıyla ilgili veriler paylaşılmış olup, çalışmamızda elde etmiş olduğumuz dış retina tabakalarındaki değişiklikler ile ilgili bilgilerin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Vujosevic ve ark³⁵, DRP'si olmayan DM hastaları ve normal kişiler arasında yaptığı bir çalışmada ONL/ELM kalınlıkları arasında önemli bir fark bulunamamıştır. DRP olan diyabetiklerde ONL / ELM kalınlığı sadece üst maküla kadranında düşük saptanmıştır. Fotoreseptör / RPE tabakası kalınlığı diyabetik ve kontrol grupları arasında farklı bulunmamıştır. Bu nedenle, diyabetin erken döneminde iç retinal katmanlar etkilenirken, dış retina katmanlarında önemli ölçüde bir etkilenme görülmediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde diyabetin erken döneminde NDRP grubunda iç retinal katmanlar etkilenirken, dış retina katmanlarında önemli ölçüde bir fark görülmedi. Ancak NPDR grubunda iç

katmanlardaki değişikliklere ek olarak dış katmanlarda anlamlı artış olduğu saptandı. Francis ve ark³⁶, yaptığı bir çalışmada ise diyabetik retinopatide total retina ve dış retinal katmanda önemli bir kalınlaşma olduğu bildirilmiştir. Özellikle DMÖ'nün eşlik ettiği diyabetik retinopatide total retina kalınlığındaki artışa ağırlıklı olarak dış retinal katmanlarda oluşan kistik ödemin neden olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab tedavisi alan hastalarda 1 yıllık takip sonucunda ONL dışında tüm retina katmanlarının kalınlığında önemli bir azalma gösterilmiştir.³⁷ Bizim bulduğumuz bulgular, NPDR hastalarında dış retina katmanların kalınlığının takibinin bize hastalığın progresyon ve ileride oluşabilecek DMÖ'nün habercisi olma konusunda önemli bir gösterge olduğu düşündürmektedir. Retinopatisi olmayan veya retinopatinin erken evrelerinde olan diyabetik hastalarda retina tabakası kalınlığı değişikliklerin tespiti diyabete bağlı retina doku hasarının erken tanısında yardımcı olabilir. Özellikle retina iç tabakalarının incelenmesi sonucunda azalan retina kalınlık diyabetik retinopatide erken nöron kaybını desteklemektedir.

SONUÇ

Çalışmamız diyabetik hastalarda hem erken-orta retinopati dönemi hem de retinopatinin henüz gelişmemiş olduğu evrede belli retinal katmanlarda SD-OCT ile yapılan retinal katman analizi ile ölçülebilir düzeyde değişikliklerin gelişmekte olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

- Büyükdevrim S. İç Hastalıkları. Diabetes mellitus. İnci Baskı, İstanbul: Bayda AŞ, 1992:190-1.
- Wallow IH, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:447-461.
- Villeroel M, Ciudin A, Hernandez C et al. Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. *World J Diabetes* 2010;1:57-64.
- Antonetti DA, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;13:1227-39.
- Barber AJ, Gardner TW and Abcouver SF. The significance of vascular and neural Apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;2:1156-63.
- Dosso AA, Bonvin ER, Morel Y et al. Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996;234:300-305.
- Fortune B, Schneck ME, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2638-2651.
- Hardy KJ, Lipton J, Scase MO et al. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated patients with type 1 diabetes with angiographically normal retinas. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:461-464.
- Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE et al. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36:455-463.
- Biallostorski C, van Velthoven ME, Michels RP et al. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1135-1138.
- Bronson-Castain KW, Bearnse MA Jr, Neuville J et al. Adolescents with type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation. *Retina*. 2009;29:618-626.
- Nilsson M, von Wendt G, Wanger P et al. Early detection of macular changes in patients with diabetes using rarebit fovea test and optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1596-1598.
- 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;23:884-889.
- Van Dijk HW, Kok PH, Garvin M et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50: 3404-3409.
- Cabrera DD, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using optical coherence tomography. *Med Sci Monit*. 2010;16:MT15-MT21.
- Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J et al. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *WJ Diabetes*. 2013;4:290-294.
- Tan PE, Yu PK, Balaratnasingam C et al. Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5728-5736.
- Lange CA, Bainbridge JW. Oxygen sensing in retinal health and disease. *Ophthalmologica* 2012;227:115-131.
- Jackson GR, Barber AJ. Visual dysfunction associated with diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2010;10:380-384.
- Bearnse MA Jr, Adams AJ, Han Y et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25:425-448.
- Di Leo MA, Caputo S, Falsini B et al. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15:620-625
- Lopes de Faria JM, Katsumi O, Cagliero E et al. Neurovisual abnormalities preceding the retinopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:643-648.
- Ng JS, Bearnse MA Jr, Schneck ME et al. Local diabetic retinopathy prediction by multifocal ERG delays over 3 years. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:1622-1628.
- Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol*. 2008;586(Pt 18):4401-4408.
- Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH et al. Early Neurodegeneration in the Retina of Type 2 Diabetic Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;14:2715-9.
- Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in type 1 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3660-3665.
- Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW et al. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000;107:1809-1815.
- Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK et al; JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006;55:2401-2411.
- Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:283-290.

30. 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; 45:2760-2766.
31. Barber AJ, Antonetti DA, Kern TS et al. The Ins2Akita mouse as a model of early retinal complications in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2210-2218.
32. Barber AJ, Lieth E, Khin SA et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest.* 1998; 102:783–791.
33. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ et al. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 2:S253–S262.
34. Gastinger MJ, Kunselman AR, Conboy EE et al. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49:2635–2642.
35. Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res.* 2013;2013:905058.
36. Francis AW, Wanek J, Lim J I et al. Enface Thickness Mapping and Reflectance Imaging of Retinal Layers in Diabetic Retinopathy. *PLoS One.* 2015;23:e0145628.
37. Ebnetter A, Wolf S, Abhishek J et al. Retinal layer response to ranibizumab during treatment of diabetic macular edema: Thinner is Not Always Better. *Retina.* 2016; 36(7):1314-23.