

Diyabetik ve Hipertansif Hastalarda Retina Sinir Lifi Düzeylerinin Optik Koherens Tomografi ile Ölçümü

Retinal Nerve Fiber Levels in Diabetic and Hypertensive Patients Measurement by Optical Coherence Tomography

Özgül UĞURTAY¹, Alper ŞENGÜL², Alev KOÇKAR¹, Erdal YÜZBAŞIOĞLU³, Rıfat RASİER²

ÖZ

Amaç : Diyabetik ve hipertansif hastalarda retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığını spektral-alan optik koherens tomografi (SD-OKT) kullanılarak değerlendirmektir.

Metod : Çalışmamıza, 15 diyabetik retinopatisi olmayan diyabet hastasının 30 gözü ve 14 hipertansif retinopatisi olmayan hipertansiyon hastasının 28 gözü dahil edildi. Kontrol grubu olarak refraktif şikayetlerle kliniğimize başvuran 11 hastanın 22 gözü değerlendirildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun her iki gözüne RSLT kalınlığı için OKT yapıldı.

Bulgular : Diyabetik olgularda her iki gözde ölçülen en düşük RSLT kalınlığı ortalaması $89,09 \pm 11 \mu\text{m}$, sağlıklı kontrollerde $104,52 \pm 11 \mu\text{m}$ idi. Hipertansif grupta her iki gözde ölçülen en düşük RSLT kalınlığı ortalaması $90 \pm 13 \mu\text{m}$ olduğu saptandı. Diyabetik grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, optik disk çevresinde superior ve inferior alanda RSLT 'de incelleme (p-değeri = 0,002) saptandı. Hipertansiyon ve RSLT incelleme korelasyonu diyabetik gruba göre daha düşük (p-değeri=0,04) tespit edildi.

Sonuçlar : Bu çalışmada, diyabetik olgularda kontrol grubuna göre RSLT'nin azalmış olması nörodejenerasyonun diyabetik retinopatinin erken evresindeki önemli bir komponent olduğunu düşündürmektedir. Hipertansiyonun RSLT üzerinde anlamlı bir değişiklik yaptığı saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler : Diyabetik retinopati, Hipertansiyon Nörodejenerasyon, RSLT incelleme, Optik koherens tomografi.

ABSTRACT

Purpose : To evaluate the thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL) in diabetic and hypertensive patients using spectral-field optical coherence tomography (SD-OCT).

Methods : In this study, 30 eyes of 15 patients without diabetic retinopathy and 28 eyes of hypertension without hypertensive retinopathy were included. Twenty-two eyes of 11 patients who were referred to our clinic with refractive complaints as control group were evaluated. OCT was performed for the RNFL thickness in both eyes of all patients and the control group.

Results : The mean RNFL thickness measured in both eyes was $89.09 \pm 11 \mu\text{m}$ in diabetic patients and $104.52 \pm 11 \mu\text{m}$ in healthy controls. The mean RNFL thickness measured in both eyes was $90 \pm 13 \mu\text{m}$ in hypertensive group. When the diabetic group was compared with the control group, the thinning of the RNFL (p-value = 0.002) was observed in the superior and inferior area around the optic disc. Hypertension and RNFL thinning correlation was lower than the diabetic group (p-value = 0.04).

Conclusions : In this study, decreased RNFL in diabetic patients compared to the control group suggests that neurodegeneration is an important component in the early stage of diabetic retinopathy. There was no significant change in hypertension on RNFL.

Key Words: Diabetic retinopathy, Hypertension, Neurodegeneration, RNFL thinning, Optic coherence tomography.

1- Yrd. Doç. Dr., Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları ABD, İstanbul, Türkiye

2- Doç. Dr., Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları ABD, İstanbul, Türkiye

3- Prof. Dr., Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları ABD, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 01.11.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 18.01.2019

Ret-Vit 2019; 28: 275-278

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Özgül UĞURTAY

Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları ABD, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 312 202 6327

E-mail: ozgul.ugurtay@gmail.com

GİRİŞ

Diyabetik retinopati, mikrovasküler anormalliklerle karakterize olan birincil körlük nedenlerindedir. Retinal nörodejenerasyonun bu mikrovasküler değişikliklerden önce oluşabileceği birçok çalışma ile gösterilmiştir.¹ Diyabetik retinopatide retina ganglion hücrelerinin erken dönemde dejenere olduğu ve bununla birlikte retina sinir lifi tabakasında (RSLT) kayıp olduğu saptanmıştır.^{2,3} Optik koherens tomografi (OKT) ile saptanabilen retinal nöral değişiklikler, retinal vaskülopatinin klinik bulgularından önce tanıya ulaşmamızı sağlayabilir.⁴ Hatta bazı çalışmalarda retinal sinir lifi tabakasının incelenmesi diyabetik periferik nöropati ile ilişkili bulunmuştur.⁵ Diyabetik retinopatinin patogeneğinde nörodejenerasyonun gösterilmesi gelecekte nöroprotektif tedavilerin geliştirilmesine imkan tanıyabilecektir.⁶

Sistemik hipertansiyon, dünya nüfusunun yaklaşık %25' ini etkilemekte olup kardiyovasküler hastalıklar için önlenemez bir risk faktörüdür. Sistemik arteriyel hipertansiyon hastalarında, erken dönemde genellikle retinal arteriollerde artmış vasküler tortuosite ile ilişkili fokal ya da yaygın daralma izlenir ve bunun nedeni de otoregülasyon etkisidir. Sinir lifi tabakası hipertansif retinopatinin geç dönemlerinde daha yaygın olarak etkilenir.⁷ Lokalize RNFL defektlerinin sistemik arteriyel hipertansiyonla ilişkili bulunduğu çalışmaları vardır.⁸

SD-OKT, canlı biyolojik dokuların yüksek çözünürlüklü, kesitsel dijital görüntülerini sağlayan, nonkontakt, topografik ve biyomikroskopik bir cihazdır. RNLF'deki erken morfolojik değişimleri tespit etmekte kullanabileceğimiz *in vivo* ölçüm aracıdır.⁹ Bu çalışmada amacımız, diyabetik ve hipertansif hastaların, sağlıklı olgularla RSLT kalınlığının karşılaştırılarak bu sistemik hastalıkların nörodejenerasyon yapma potansiyellerini tespit etmektir.

YÖNTEMLER

Çalışmamıza Mart 2018-Eylül 2018 tarihleri arasında Bilim Üniversitesi Göz Hastalıkları A.B.D. polikliniğinde muayene edilen diyabetik retinopati saptanmamış diyabetik hastalar, hipertansif retinopati saptanmayan hipertansif hastalar ve yaş ve cinsiyet uyumlu refraktif kusur dışında oküler ve sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edildi. Çalışmamız Helsinki bildirgesine uygun yapıldı.

Hastaların en iyi görme keskinliği her vizitte Snellen eşeli ile ölçüldü ve sonuçlar ETDRS harf skorlamasına çevrildi. Ayrıca hastalara her vizitte biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı ölçümü, fundoskopik muayene ve OKT (Optovue Inc., Fremont, CA) yapıldı. Hastaların göziçi basıncı Goldmann aplanasyon tonometresiyle ölçüldü.

Muayenelerinde sferik ekivalanı 2.50 diyoptri üstünde olan, göziçi basıncı 20 mmHg ve üzerinde olan, C/D oranı 0,3 ve üstü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca

aile öyküsünde glokom olan, nörolojik hastalık tanısı almış, kronik akciğer hastalığı saptanmış, göz cerrahisi geçirmiş hastalar çalışma grubuna alınmadı. Kontrol grubunda ise hiçbir sistemik hastalığı olmayan, göz bulguları normal olan, yaş aralığı çalışma grubuna yakın sağlıklı bireyler seçildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 15 diyabetik retinopatisi olmayan diyabet hastasının 30 gözü, 14 arteriyel hipertansiyon hastasının 28 gözü ve kontrol grubu olarak refraktif kusur dışında sağlıklı 11 hastanın 22 gözü dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı diyabetik grupta 52±12 yıl, hipertansif grupta 59,5±13,9 yıl, sağlıklı kontrol grubunda 44,75 ±10,2 yıldır. Diyabetik olgularda her iki gözde ölçülen en düşük RSLT kalınlığı ortalaması 89,09 ±11 mikrometre, sağlıklı kontrollerde 104,52 ±11 mikrometre idi. Hipertansif grupta ise 90,90±13 mikrometre bulundu. Diyabetik grupta ortalama RSLT kalınlıkları inferior 88,34±10,49 mikrometre, superior RSLT kalınlığı ise ortalama 88,35±12,12 mikrometre olarak bulundu. Hipertansiyon grubunda ise inferior RSLT kalınlığı ortalama 90,24±13,22 mikrometre, superior RSLT kalınlığı ortalama 90,2±13,12 mikrometre olarak değerlendirildi. Diyabetik grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, optik disk çevresinde superior ve inferior alanda RSLT 'de istatistiksel olarak anlamlı incelmeye (p-değeri = 0,002) saptandı. Diyabetik grupta özellikle inferior ve superior RSLT kadrantları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı incelmeye bulundu (inferior p=0,001, superior p=0,002). Hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0,04).

TARTIŞMA

Birçok sistemik hastalık ve faktörün RSLT değişiklikleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.²⁹ Çalışmamızda özellikle diyabetik hastalarda RSLT kalınlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterirken hipertansiyon ile RSLT değişikliğinin ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.

Nöroretinal hasarın diyabetik retinopatinin patogeneğinde önemli rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^{10,13} Günümüzde diyabetik retinopati nörodejeneratif bir bozukluk olarak kabul edilmektedir.^{14,15} Nöroretinal fonksiyonların vasküler lezyonlardan önce başladığı ve retinal gangliyon nöronlarının diyabetik retinopatide ilk yokolan hücre olduğu buna bağlı olarak da sinir lifi tabakasını oluşturan sinir liflerinin kaybolduğu gösterilmiştir. Nöronal hücre kaybı da mikroglianın aktivasyonu ile nörotoksik ürünler üretmesine ve apoptosisin artışına bağlanmıştır.³ OKT, erken diyabetik dönemde nörodejenerasyonu gösteren ve RSLT kalınlığını değerlendiren iyi bir araçtır.^{11,12} Karti ve arkadaşları diyabetik retinopati gelişmeyen Tip 1 diyabetli çocuk hastalarda, retinal gangliyon hücre kaybını ve daha

vasküler dejeneratif komponent gelişmeden gangliyon hücre tabakasının kalınlığında nörodejenerasyona bağlı azalma saptamışlardır.² Yine Tekin ve arkadaşları da tip 1 diyabetli çocuk hastalarda RSLT kalınlıklarının retinopati gelişmeden azalmış olduğunu göstermişlerdir.² Chhablani ve arkadaşları iç retina tabakalarında erken incelmeyi, görülen vasküler hasardan önce olduğunu saptamışlardır.⁷ Dhasmana ve arkadaşları çalışmalarında nörodejenerasyonun diyabetik retinopatinin en erken bulgusu olduğunu göstermişlerdir.¹¹ Shi ve ark. RSLT kaybının diyabetik retinopatinin erken döneminde değişiklik gösterdiğini ve vücut kitle indeksi, HbA1c gibi metabolik faktörlerle ilişkili olabileceğini saptamışlardır.¹⁸ Frydkjaer-Olsen ve arkadaşları diyabetik retinopatili ve henüz retinopati gelişmemiş diyabetik olgularda fonksiyonel ve yapısal nörodejenerasyonun saptanması amaçlı çalışmalarında, yapısal nörodejenerasyonla diyabet arasında ilişki bulmuşlardır.¹⁹ Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında da yeni tanı koyulmuş diyabetik hastalarda diyabetik retinopati yokluğunda koroid tabakasının incelmeyi yanında RSLT’de de bazı incelemelerin (özellikle averaj, nazal ve temporal superior kadrantdaki kalınlıklarda) olabileceği söylenmiştir.²⁰ Bu yüzden peripapiller RSLT moniterizasyonu, diyabetik hastalarda erken retinal değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanışlı bir metoddur.²¹ Pekel ve ark. diyabetik grup ile kontrol grubu arasında RSLT kalınlıklarında fark bulamamıştır. Fakat binoküler değerlendirmelerinde asimetrik RSLT ve C/D oranları saptamıştır ve diyabetin glokamatöz etkiye benzer davranışını öne sürmüşlerdir.¹⁷ Vujošević ve arkadaşları da diyabetik hastalarda aslında spesifik nöral bulguların yanında erken dönemde mikrovasküler modifikasyonların da olduğunu göstermişlerdir. Bu sebeple ileride diyabetik retinopatiye prelinik bir sınıflandırma yapılması gerekebilir.¹⁶ Bununla beraber nörodejenerasyonun erken tespit edildiğinde nöroproteksiyon hedefli yeni tedaviler geliştirilebilir.⁶

Sistemik hipertansiyonun RSLT üzerindeki etkisine gelince, Mauschitz ve arkadaşları sistemik vasküler ve nörovasküler hastalıklarda RSLT’nin incelme sonucuna varmışlardır fakat gerçek sistolik kan basıncıyla RSLT incelmeyi arasında bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir. Çünkü herhangi kullanılan antihipertansif ajanın durumu maskeleyebileceğini söylemişlerdir. Hipertansiyonun daha çok mikrovasküler hipoteze dayandırılarak, diyabette olduğu gibi iskemi nedeniyle RSLT incelmeye neden olabileceği görüşüne varmışlardır.²² Bizim çalışmamızda da RSLT, hipertansiyon ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Zaten Akay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gangliyon hücre kompleksindeki incelmeyi RNFL’deki incelmeye göre daha iyi bir retinal marker olabileceği gösterilmiştir.²³ Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hipertansif hastalarda, RSLT kalınlığının azalmasının ateroskleroz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.²⁴ Bazı çalışmalarda, hipertansiyonlu hastalarda, fokal ve yaygın arteriolar

komşuluklarda lokalize RSLT defektleri saptanmıştır. Hatta bu lokalize RSLT değişikliklerinin arteriyel hipertansiyon sınıflandırılmasında kullanılabileceği öngörülmüştür.^{25,16,8} Lee ve arkadaşları hipertansif retinopati saptanmayan hipertansif olgularla, hipertansif retinopatili hipertansif hastaları, kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve RSLT değerleri, hipertansif olgularda anlamlı olarak düşük bulunmuş ve en düşük RSLT değerleri ise hipertansif retinopatili hipertansif hastalarda bulunmuştur.²⁷ Gangwani ve arkadaşları RSLT’nin sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve sistemik hipertansiyon nedeniyle ilaç kullananlarda ortalama kan basıncı değerleriyle ilişkisini araştıran bir çalışma yapmışlardır ve bu çalışmada diyastolik kan basıncı artışının RSLT’de global bir incelmeye etkisi oluşturduğu, ortalama arteriyel basıncın artışının ise yüksek intraoküler basınçla ilişkili olduğu ve bu etkinin RSLT kalınlığının azalmasına neden olduğu saptanmıştır.²⁸

Çalışmamızda, diyabet ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunurken hipertansif hastaların kontrol grubuna göre RSLT değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Diyabetik retinopatinin erken saptanmasında nörodejenerasyonun belirlenmesi gelecekte yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine öncülük edebilir. Hipertansiyonun RSLT üzerindeki erken dönem etkisini göstermek için, daha geniş bir seride, hipertansiyon tedavisi alan hastalar da dikkate alınarak ve belki OCT-anjiyografi ile destekleyerek araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Sohn EH, Van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *PNAS*. 2016; 2655-64.
2. Karti O, Nalbantoglu O, Abali S, et al. Retinal ganglion cell loss in children with type 1 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017; 48: 473-7.
3. Altmann C, Schmidt HH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sci*. 2018; 19: 110.
4. Tekin K, Inanc M, Kurnaz E, et al. Quantitative evaluation of early retinal changes in children with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Clin Exp Optom*. 2018; 101: 680-5.
5. Kim JH, Lee MV, Byeon SH, et al. Associations between individual retinal layer thicknesses and diabetic peripheral neuropathy using retinal layer segmentation analysis. *Retina*. 2017.
6. Barber AJ, Baccouche B. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: potential for novel therapies. *Vision Res*. 2017; 139: 82-92.
7. Chhablani J, Sharma A, Goud A, et al. Neurodegeneration in type 2 diabetes: evidence from spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmol. Visual Sci*. 2015; 56:6333-8.
8. Kyoung In J, Kim SJ, et al. Systemic vascular risk factors for multiple retinal nerve fiber layer defects. *Scientific Reports*. 2018; 8: 7797.

9. Al-Mujaini A, Wali K.U, Azeem S. Optic coherence tomography: clinical applications in medical practice. *Oman Med Journal*. 2013; 28: 86-91.
10. Carpineto P, Toto L, Aloia R, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye*. 2016; 30:673-9.
11. Dhasmana R, Sah S, Gupta N. Study of retinal nerve fiber layer thickness in patients with diabetes mellitus using fourier domain optical coherence tomography. *Journal of Clin. And diagnostic research*. 2016; 10:5-9.
12. Ng DS, Chiang PP, Tan G, et al. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44: 243-50.
13. Pierro L, Luliano L, Cicinelli MV, et al. Retinal neurovascular changes appear earlier in type 2 diabetic patients. *Eur J Ophthalmol*. 2017; 27: 346-51.
14. Lynch K.S, Abramoff A.D. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res*. 2017; 139: 101-7.
15. Hafner J, Karst S, Sacu S, et al. Correlation between corneal and retinal neurodegenerative changes and their association with microvascular perfusion in type II diabetes. *Acta Ophthalmol*. 2018; Oct. 11: 1-6.
16. Vujosevic S, Muraca A, Alcabes M, et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina, The Journal of Retinal and Vitreous diseases*. 2017; 0:0.
17. Pekel E, Tufaner G, Kaya H, et al. Assessment of optic disc and ganglion cell layer in diabetes melitus type 2. *Medicine*. 2017; 96: 29.
18. Shi R, Guo Z, Wang F, et al. Alterations in retinal nerve fiber layer thickness in early stages of diabetic retinopathy and potential risk factors. *Curr Eye Res*. 2018; 43: 244-53.
19. Frydkjaer-Olsen U, Hansen RS, Peto T, et al. Structural neurodegeneration correlates with early diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2018; 38: 1621-6.
20. Sahin M, Sahin A, Kılınc F, ve ark. Yeni tanıli diyabetes mellitus hastalarında peripapiller retina sinir lifi tabakası ve subfoveal koroid kalınlığının spektralis OCT ile değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2016; 43: 435-40.
21. Fahmy RM, Bhat SR, Al-Mutairi M, et al. Correlation between glycemic control and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in Saudi type II diabetics. *Clinical Ophthalmol*. 2018; 12: 419-25.
22. Mauschitz MM, Bonnemaier PWM, Diers K, et al. Systemic and ocular determinants of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements in the european eye epidemiology (E3) population. *Ophthalmology*. 2018; 125: 1526-36.
23. Akay F, Gündogan FC, Yolcu U, et al. Retinal structural in systemic arterial hypertension: an OCT study. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26: 436-41.
24. Sahin OZ, Sahin SB, Ayaz T, et al. The impact of hypertension on retinal nerve fiber layer thickness and its association with carotis intima media thickness. *Blood Press*. 2015; 24: 178-84.
25. Xu L, Zhou JQ, Wang YX, et al. Localized retinal nerve fiber layer defects and arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2013; 26: 511-7.
26. Kalitzeos AA, Heitmar R, Lip GY. Localized retinal nerve fiber layer defects and arterial hypertension: insights into pathophysiology and perhaps an eye for detail? *Am J Hypertens*. 2013; 26: 454-5.
27. Lee SH, Lee WH, Lim HB, et al. Thicknesses of central macular, retinal nerve fiber, and ganglion cell inner plexiform layers in patients with hypertension. *Retina*. 2018; 1.
28. Gangwani AG, Lee JWY, Mo HY, et al. The correlation of retinal nerve fiber layer thickness with blood pressure in a chinese hypertensive population. *Medicine*. 2015; 94(23): e 947.