



# Glisemik Kontrol Sağlanan Diyabetik Retinopatisi Bulunmayan Tip 2 Diyabet Hastalarında Meydana Gelen Multifokal Elektoretinografi Değişiklikleri

## Evaluating the Influence of Long Term Glycemic Control on Multifocal Electroretinography in Type 2 Diabetic Patients without Retinopathy

Ümit Çallı,<sup>1</sup> Ayşe Yeşim Oral,<sup>2</sup> Süleyman Kuğu<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmanın amacı, glisemik kontrolün iyi olmadığının göstergesi olarak HbA1c kan düzeyi yüksek diyabet hastalarında glisemik kontrol sonrası meydana gelen multifokal elektoretinografi değişikliklerinin incelenmesidir.

**Yöntem:** Bu çalışmada, diyabetik retinopati tespit edilmeyen, HbA1c düzeyi 8'in üzerinde olan 40 diyabet hastası glisemik kontrol için diyabet merkezine yönlendirilmiştir. Üç ayda bir bakılan HbA1c değerleri sonunda başlangıca göre 1 birim HbA1c düşüşü sağlanan hastalar çalışma grubunu oluştururken (n=24), yeterli düşüş sağlanamayan hastalar kontrol grubunu oluşturmuş (n=16) ve çalışma grubunu oluşturulan hastaların HbA1c düşüşü sağlandıktan sonra (ortalama 13,5 ay), kontrol grubunun ise birinci yıl kontrolünde tekrar multifokal elektoretinografi kayıtları alınmıştır.

**Bulgular:** Başlangıç HbA1c değeri çalışma grubunda  $8,7\pm 0,6$ , kontrol grubunda  $8,4\pm 0,5$  iken glisemik kontrol sonrası çalışma grubunda  $7,5\pm 0,5$ , kontrol grubunda  $8,35\pm 0,4$  olarak ölçülmüştür. Çalışma grubundaki HbA1c değerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p=0,01$ ), kontrol grubundaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,275$ ). Hastaların kadran ve halka analizleri sonucunda; multifokal elektoretinografi p1 ve n1 dalga amplitüd ve implisit zamanlarında başlangıca göre glisemik kontrolü iyi olan çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemekte; glisemik kontrolü iyi olmayan kontrol grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmada hem glisemik kontrol ile HbA1c düşüşü sağlanan hem de glisemik kontrol sağlanamayan hasta grubunda multifokal elektoretinografide yaklaşık bir yıllık takip sürecinin sonunda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bunun nedeni glisemik kontrol sağlanmasına rağmen diyabet hastalarında retinopatinin ilerlemesi olabileceği gibi birinci kernel yanıtlarının iç retina katlarının fonksiyonlarını yeteri kadar göstermemesi nedeniyle de olabileceği, bu nedenle çalışmanın ikinci kernel yanıtlarının değerlendirildiği başka bir çalışma ile desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Diyabetik retinopati; elektoretinografi; glisemik kontrol; HbA1c; multifokal elektoretinografi.

### ABSTRACT

**Objectives:** We aimed to demonstrate probable neuronal benefits derived from glycemic control in diabetic patients without diabetic retinopathy (DRP) by using multifocal electroretinography (mfERG).

**Methods:** Forty patients with HbA1c level  $>8\%$  were included in this study. Baseline mfERG measurement (first kernel order) of patients were done. The study group consisted of patients existed 1 unit decrease in HbA1c relative to baseline and the control group consisted of patients with an insufficient decrease (n=16). The control mfERG measurements of the study group were done after HbA1c decrease is obtained (mean 13.6 months) and in the first year follow-up in the control group.

<sup>1</sup>Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul  
<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon  
<sup>3</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

**Atıf için yazım şekli:**  
Çallı Ü, Oral AY, Kuğu S. Glisemik Kontrol Sağlanan Diyabetik Retinopatisi Bulunmayan Tip 2 Diyabet Hastalarında Meydana Gelen Multifokal Elektoretinografi Değişiklikleri. Bosphorus Med J 2022;9(1):23–29.

**Başvuru tarihi:** 17.02.2021

**Kabul tarihi:** 31.05.2021

### Yazışma Adresi:

Dr. Ümit Çallı, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

**Tel:**

+90 216 578 30 00

**e-posta:**

umitcalli52@hotmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

**Results:** Baseline HbA1c level was  $8.7\pm 0.6$  in the study group and  $8.4\pm 0.5$  in the control group and the levels were  $7.5\pm 0.5$  and  $8.35\pm 0.4$  respectively after glycemic control. Decrease of HbA1c levels in the study group was significant. Comparing baseline and follow up measurements the difference between P1 and N1 wave amplitude and implicit time values weren't statistically significant in the study group in which glycemic control was good relative to baseline.

**Conclusion:** We have determined no significant changes in mfERG parameters after approximately 1 year follow up in both good and insufficient glycemic control groups. The reasons for this could be the progression of retinopathy in diabetic patients despite glycemic control or inadequacy of first kernel orders in revealing functions of inner retina layers.

**Keywords:** Diabet; diabetic retinopathy; glycemic control; glycosylated haemoglobin; multifocal electroretinography.

**D**iyabetik retinopati (DRP), Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, çalışan yaş grubunda önlenemez körlüklerin başlıca nedenidir.<sup>[1]</sup> 2012 küresel tahminlerine göre, yaklaşık olarak 98 milyon DRP'li kişi olduğu ve bunların da 28 milyonunun görmesinin tehdit altında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[2]</sup> Amerika Birleşik Devletleri'ndeki geniş bazlı bir çalışmada diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde DRP saptanmıştır.<sup>[3]</sup>

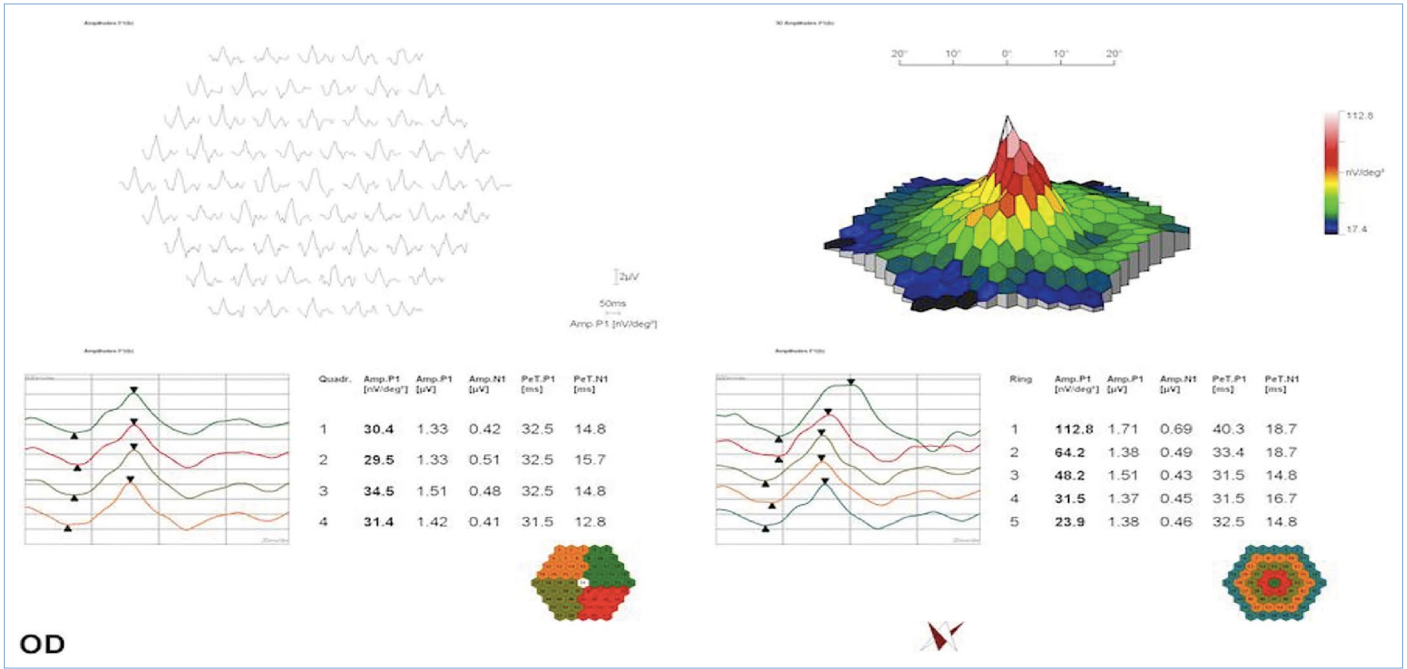
DRP gelişmemiş veya erken non-proliferatif diyabetik retinopatisi (NPDR) bulunan hastalara glukoz ve kan basıncı kontrolü önerilir ve hastalar belirli periyotlarda izlenir ancak diyabet hastalarında retinada herhangi bir bulgu görülmeye başlamadan önce DRP başlamış olabilir. Retina büyük bir vasküler komponent içermesine rağmen primer olarak nöral bir dokudur. Diyabetik hastalarda retinada vasküler değişikliklerden önce nöral değişikliklerin meydana geldiği birçok çalışmada ortaya konulmuştur.<sup>[4-6]</sup> Bu nöral değişiklikler birçok elektrofizyolojik testle gösterilmiştir. Tam alan elektroretinografi (ERG), erken diyabet evrelerinde retina fonksiyonlarındaki değişimi tespit etmede ve DRP'deki progresyonu ortaya koymada veya tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılmıştır.<sup>[7]</sup> Ancak tüm retina aktivitesini yansıttığı için tam alan ERG'nin duyarlılığı sınırlıdır. İlerlemiş hastalık eğer ayrık yama tarzında ve sınırlı bir alanda ise tam alan ERG ile saptanamaz. Diyabetteki erken retinal değişiklikler tipik olarak arka kutba sınırlıdır. Bu nedenle fokal ERG diyabet hastalarında makula fonksiyonunun (3-10 derece) değerlendirilmesinde kullanılabilir.<sup>[8]</sup> Ancak bu teknikte birkaç farklı alanın fokal olarak değerlendirilmesi zaman alıcıdır. Buna karşılık Sutter ve Tran tarafından geliştirilen multifokal elektroretinografi (mfERG) her bir göz için yaklaşık sekiz dakika içinde yüzden fazla farklı retina alanının değerlendirilmesine olanak sağlar.<sup>[9]</sup> Fortune ve ark.<sup>[5]</sup> çalışmalarında, mfERG amplitüd ve implisit zamanlarının diyabetik hastalarda retinal fonksiyonu göstermede oldukça hassas olduğunu ve implisit zamanının amplitüdü etkilen-

meden daha önce uzamaya başladığını ortaya koymuşlardır. Harrison ve ark.<sup>[6]</sup> çalışmalarında implisit zamanının retinopati bulunmayan diyabet hastalarında iyi bir prediktör olduğunu bildirmişlerdir. Diyabetin erken teşhisiyle ve daha iyi bir kan glukoz seviyesi kontrolü sağlanmasıyla birçok diyabet hastasında DRP gelişmesi veya DRP evresinin ilerlemesi, böylelikle görmenin korunması sağlanabilir. Hipoglisemiden her zaman kaçınarak kan glukoz seviyelerinin normal seviyelerde olmasının sağlanmasıyla diyabetin uzun dönem komplikasyonları önlenemez.<sup>[10]</sup> Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışma grubuna göre, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) glukoz kontrolünü gösteren iyi bir kriterdir ve %7'nin altında tutulması önerilmektedir.<sup>[10]</sup>

Bu çalışmada, kötü glisemik kontrol nedeniyle HbA1c düzeyi yüksek olan DRP'si bulunmayan diyabet hastalarında iyi bir glisemik kontrol sağlanmasıyla meydana gelebilecek olası nöronal faydaların mfERG ile ortaya konulması amaçlanmıştır.

## Yöntem

Çalışmaya Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında HbA1c değeri 8'in üzerinde tespit edilen, fundus fotoğrafı ile DRP'si bulunmadığı gösterilen, görme keskinliği tam olan ve refraksiyon değerleri normal değerlerde bulunan ( $\pm 1$  diyopati aralığında), göz içi basıncı normal, fakik 40 hasta dahil edildi. Hastaların metabolik kontrolü için diyabet polikliniğiyle koordinasyona geçildi. Hastalarda glisemik kontrol amacıyla ilaç değişikliğine gidilmezken diyet ve diyabet eğitimleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların önce başlangıç mfERG kayıtları alındı. Üç ayda bir bakılan HbA1c değerleri sonunda başlangıca göre 1 birim HbA1c düşüşü sağlanan hastalar çalışma grubunu oluştururken (n=24), yeterli düşüş sağlanamayan hastalar kontrol grubunu oluşturdu (n=16) ve çalışma grubunu oluşturulan hastaların HbA1c düşüşü sağlandıktan sonra (ortalama 13,5 ay), kontrol grubunun ise birinci yıl kontrolünde tekrar mfERG kayıtları alındı (Şekil 1).



Şekil 1. Diyabetik retinopati saptanmayan diyabetli bir hastamızın multifokal elektrotretinografi çekimi.

Çalışma öncesi hastanemiz yerel bilimsel kurulundan etik onay alındı. Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Multifokal ERG kaydı için Roland Consult (Brandenburg, Germany) cihazı kullanıldı ve kayıtlar ISCEV standartlarına göre yapıldı. Hastalara yeterli pupilla dilatasyonu ( $\geq 7$  mm) sağlamak amacıyla %1 tropikamid ve %2,5 fenilefrin damlatıldı. Elektrotlar yerleştirilmeden önce cilt temizlendi. Topikal korneal anesteziden (proparakain HCL %0,5 ile) sonra Dawson, Trick and Litzkow (DTL) elektrot (pozitif elektrot) yerleştirildi. Referans elektrotlardan nötr olan glabellar bölgeye, negatif elektrot dış kantal bölgenin 2 cm lateraline %2–3'lük metil selüloz sürüldükten sonra flaster yardımıyla sabitlendi.

Çekim yapılacak hastaya ekrandan 24 cm uzaklıkta pozisyon verilerek fiksasyon noktasının her iki yanındaki 30 derecelik, toplamda 60 derecelik alan içinde 61 noktadan alınan lokal retinal duyarlılıklar incelendi. Katılımcıların pupillarlarında yeterli midriyazis sağlanıp 15 dakika süreyle normal oda aydınlatmasında bekletildikten sonra test uygulandı. Multifokal ERG uyarıları, binary m-sekansa göre siyah-beyaz katod ışınli 20 inç monitör (KIT: Katod ışın tüpü, yatayda 40, dikeyde 30 cm uzunlukta) (Sony MultiscanG520TM, Japonya) ile, aydınlıkta 255 cd/m<sup>2</sup>, karanlıkta 0 cd/m<sup>2</sup> olacak şekilde (lokal kontrast %99) oluşturuldu. Uyarılar 60 Hz görüntü karesi frekansı ile 61 hegzagonal eleman içeren (taban aralığı 13,3 ms olan) dizelerden oluşmaktadır. Fiksasyon kontrolü altında, sinyaller 100.000 kez amplifiye edilip, 10-100 Hz aralığında filtrelendi. Her bir birey için bilateral simultane

kayıt örnekleri 83 ms aralıklarla yapıldı (her bir video kaydı x16 görüntü). Multifokal ERG cevap amplitüd ve latanslarının değerlendirilmesinde halka ve kadrans analizi kullanıldı. Santral ve periferindeki dört konantrik halkaya uyan alanlardan ve saat yönüne göre üst temporal (birinci kadrans), alt temporal (ikinci kadrans), alt nazal (üçüncü kadrans) ve üst nazal (dördüncü kadrans) kadranslardan alınan kayıtların birincil kernel çıkarımlarının ilk negatif (n1) ve ilk pozitif (p1) dalgalarının amplitüd ( $\mu$ V) ve latansları (ms) ölçüldü.

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) v22 programında istatistiksel olarak değerlendirildi. Gruplara ait verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra Wilcoxon işaretli sıralar testi veya eşleştirilmiş t testlerinden uygun olanı kullanıldı.

## Bulgular

HbA1c değerinde en az 1 birim düşüş sağlanan 24 hasta çalışma grubunu oluştururken, HbA1c değerinde yeterli değişiklik olmayan 16 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışma grubunda hastaların 14'ü kadın 10'u erkek; kontrol grubunda ise 9'u kadın 7'si erkektir. Ortalama yaş çalışma grubunda 55,2 $\pm$ 4,9 yaş iken, kontrol grubunda 56,4 $\pm$ 5,7 yaş idi. Ortalama diyabet süresi çalışma grubunda 5,7 $\pm$ 4,2 yıl iken, kontrol grubunda 6,3 $\pm$ 3,6 yıl idi. İki grup arasında yaş, diyabet süresi ve başlangıç HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Mann-Whitney U testi,  $p>0,05$ ).

Table 1. Grupların özellikleri

	Çalışma grubu (n=24)	Kontrol grubu (n=16)
Cinsiyet		
Erkek	14	9
Kadın	10	7
Yaş	55,2±4,9	56,4±5,7
Diyabet süresi	5,7±4,2	6,3±3,6
HbA1c	8,7±0,6	8,4±0,5

Başlangıç HbA1c değeri çalışma grubunda ortalama 8,7±0,6, kontrol grubunda 8,4±0,5 iken glisemik kontrol sonrası çalışma grubunda 7,5±0,5, kontrol grubunda 8,35±0,4 olarak ölçülmüştür. Çalışma grubundaki HbA1c değerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,01), kontrol grubundaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,275). Grupların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ortalama kontrol süresi çalışma grubunda 13,5 ay (aralık: 12-18 ay) iken, kontrol grubunda bu süre 12 ay tespit edilmiştir.

Hastaların kadrans ve halka analizleri sonucunda; mfERG P1 ve N1 dalga amplitüd ve implisit zamanlarında başlangıca göre glisemik kontrolü iyi olan çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmezken (Tablo 2); glisemik kontrolü iyi olmayan kontrol grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (Tablo 3).

## Tartışma

Tüm araştırma ve gelişmelere rağmen geç evre DRP'lerde vizyon koruyucu etkin bir tedavi hâlâ bulunmamaktadır. Ancak DRP'ye bağlı ortaya çıkan yasal körlük erken tanı ve tedaviyle %90 oranında önlenmektedir.<sup>[11]</sup> Retinadaki değişikliklerin çok daha erken aşamalarda başladığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle çabaların retinopati başlamadan önceki prediktif faktörlerin tespitine odaklanması önemlidir. Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışma grubu,<sup>[12-14]</sup> çalışmalarında bir iki mikroanevrizmanın bile DRP'nin kötüleşmesi için prediktif faktör olduğunu ve önemsenmesi gerektiğini, ayrıca mikroalbuminüri, hipertansiyon ve nöropatinin de erken DRP için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

ERG hızlı, invaziv olmayan, objektif bir testtir ve ERG'de gösterilen nöral değişiklikler DRP gelişimi için risk faktörü olarak düşünülebilir. Retinadaki nöral değişikliklerin diyabet hastalığı süresince oluştuğunu ve bu değişikliklerin vasküler değişikliklerden önce meydana geldiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur.<sup>[4-6]</sup> Tam alan ERG çalışmalarında

Table 2. Çalışma grubunda (n=24) glisemik kontrol sonrası (ortalama 13,5 ay) kadrans ve ringlerdeki p ve n dalgası amplitüd ve implisit zamanı değişiklikleri

	Başlangıç değerleri	Glisemik kontrol sonrası değerler	p
HbA1c (%)	8,7±0,6	7,5±0,5	0,01
Q1aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	29,37±3,37	29,23±3,28	0,760
Q1aN1 (uV)	0,42±0,02	0,42±0,03	1,000
Q1iP1 (ms)	34,46±2,86	34,18±2,85	0,226
Q1iN1 (ms)	17,05±2,19	16,98±1,90	0,836
Q2aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	28,65±5,92	28,61±6,46	0,888
Q2aN1 (uV)	0,46±0,07	0,46±0,06	0,175
Q2iP1 (ms)	35,10±2,43	35,04±2,38	0,749
Q2iN1 (ms)	19,26±1,80	19,25±2,02	0,965
Q3aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	26,08±6,21	26,26±6,41	0,364
Q3aN1 (uV)	0,42±0,03	0,42±0,04	0,517
Q3iP1 (ms)	35,30±2,78	35,41±2,88	0,681
Q3iN1 (ms)	19,19±1,12	18,94±1,49	0,110
Q4aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	23,42±7,62	23,22±7,44	0,503
Q4aN1 (uV)	0,40±0,03	0,40±0,03	0,162
Q4iP1 (ms)	33,67±3,42	33,74±2,74	0,848
Q4iN1 (ms)	18,14±3,24	18,12±3,18	0,930
R1aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	89,21±26,09	89,18±27,66	0,991
R1aN1 (uV)	0,58±0,17	0,59±0,18	0,393
R1iP1 (ms)	38,59±2,71	39,72±2,77	0,339
R1iN1 (ms)	17,46±5,24	17,70±5,37	0,153
R2aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	56,60±10,20	57,11±9,18	0,357
R2aN1 (uV)	0,39±0,07	0,39±0,07	0,167
R2iP1 (ms)	35,10±3,25	35,05±3,39	0,899
R2iN1 (ms)	18,55±1,71	18,44±2,14	0,709
R3aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	38,36±5,98	37,41±5,16	0,325
R3aN1 (uV)	0,41±0,10	0,41±0,10	0,234
R3iP1 (ms)	34,00±2,60	33,81±2,57	0,176
R3iN1 (ms)	17,34±2,52	17,06±2,87	0,248
R4aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	24,76±5,23	24,79±5,46	0,877
R4aN1 (uV)	0,39±0,05	0,39±0,4	0,840
R4iP1 (ms)	33,21±1,88	33,17±1,89	0,814
R4iN1 (ms)	18,13±1,93	18,25±1,68	0,631
R5aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	16,19±3,97	16,23±3,62	0,891
R5aN1 (uV)	0,38±0,03	0,39±0,03	0,539
R5iP1 (ms)	33,63±2,95	33,88±2,91	0,184
R5iN1 (ms)	18,76±1,76	19,05±2,05	0,392

Q: Kadrans; a: Amplitüd; i: İmplicit zamanı; R: Ring. Wilcoxon işaretli sıralar testi veya eşleştirilmiş t testinden uygun olanı kullanılarak; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

osilatuar potansiyel (OP) amplitüplerinde azalma ve implisit zamanlarında gecikmenin DRP henüz oftalmolojik ya da anjiyografik olarak görünür hale gelmeden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>[15]</sup>

Table 3. Kontrol grubunda (n=16) izlenen kadran ve ringlerdeki p ve n dalgası amplitüd ve implisit zamanı değişiklikleri

	Başlangıç değerleri	Birinci yıl değerleri	p
HbA1c (%)	8,4±0,5	8,35±0,4	0,275
Q1aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	27,81±6,36	29,23±4,36	0,255
Q1aN1 (uV)	0,41±0,02	0,42±0,03	0,715
Q1iP1 (ms)	33,74±2,58	34,34±2,83	0,159
Q1iN1 (ms)	17,25±2,32	17,05±2,12	0,439
Q2aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	28,29±6,77	28,57±5,93	0,401
Q2aN1 (uV)	0,46±0,07	0,46±0,06	0,577
Q2iP1 (ms)	35,10±2,43	35,15±2,49	0,655
Q2iN1 (ms)	18,70±1,41	18,67±2,11	1,000
Q3aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	25,19±8,15	25,40±8,20	0,242
Q3aN1 (uV)	0,41±0,05	0,42±0,04	0,109
Q3iP1 (ms)	35,53±2,67	35,47±2,94	0,569
Q3iN1 (ms)	18,95±1,92	18,85±1,56	0,715
Q4aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	22,25±9,26	21,97±9,06	0,465
Q4aN1 (uV)	0,39±0,03	0,39±0,03	0,593
Q4iP1 (ms)	34,17±3,84	33,94±2,92	0,546
Q4iN1 (ms)	16,75±3,50	17,45±2,36	1,000
R1aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	94,94±29,87	94,85±31,46	0,778
R1aN1 (uV)	0,53±0,16	0,54±0,23	0,715
R1iP1 (ms)	38,67±2,88	39,09±2,65	0,078
R1iN1 (ms)	18,52±3,70	18,9±4,09	0,109
R2aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	58,10±11,07	58,49±9,95	0,465
R2aN1 (uV)	0,40±0,09	0,40±0,09	0,854
R2iP1 (ms)	34,94±3,02	35,16±3,34	0,791
R2iN1 (ms)	18,70±2,71	18,13±2,52	0,854
R3aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	38,88±6,41	38,14±5,95	0,715
R3aN1 (uV)	0,41±0,09	0,41±0,09	0,713
R3iP1 (ms)	35,29±2,91	35,22±2,86	0,893
R3iN1 (ms)	17,53±3,07	17,60±2,56	0,713
R4aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	26,24±5,77	26,36±5,86	0,715
R4aN1 (uV)	0,36±0,10	0,37±0,09	0,715
R4iP1 (ms)	33,56±2,12	33,87±2,47	0,465
R4iN1 (ms)	18,19±2,00	18,33±1,50	1,000
R5aP1 (nv/deg <sup>2</sup> )	16,43±4,47	16,66±4,03	0,465
R5aN1 (uV)	0,37±0,07	0,40±0,03	0,197
R5iP1 (ms)	34,38±2,95	34,68±3,00	0,257
R5iN1 (ms)	18,21±2,24	18,79±2,39	0,414

Q: Kadran; a: Amplitüd; i: İmplicit zamanı; R: Ring. Wilcoxon işaretli sıralar testi veya eşleştirilmiş t testinden uygun olanı kullanılarak; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

Retinal hastalıkların birçoğunda mfERG, retina fonksiyonlarının saptanmasında artan bir sıklıkta kullanılmaktadır.<sup>[16]</sup> Araştırmacılar DRP bulunan ve bulunmayan diyabet hastalarında anormal olarak azalmış amplitüd cevapları ve impli-

sit zamanında uzama rapor etmişlerdir.<sup>[17,18]</sup> Ayrıca retinopati bulunan diyabet hastalarında mfERG ile hem retinopati bulunan hem de bulunmayan alanlarda fonksiyonel anormallikler saptanmıştır.<sup>[5,19]</sup> NPDR'si olan hastalarda gecikmiş implisit zamanı kaydedilen retinal bölgelerin yeni vasküler lezyon gelişmesi açısından riskli olduğu gösterilmiştir.<sup>[20,21]</sup> Palmowski ve ark.<sup>[17]</sup> çalışmalarında; DRP'si olan hastaların birinci kernel yanıtlarında amplitüdlere azalma ve implisit zamanlarında gecikme saptarken, DRP'si bulunmayan hastaların sadece ikinci kernel yanıtlarında amplitüdlere azalma tespit etmişlerdir. Abdelkader<sup>[22]</sup> çalışmasında; 17 DRP'si olmayan diyabet hastasının ikinci kernel yanıtlarında amplitüdlere azalma ve implisit zamanlarında uzama saptarken, birinci kernel yanıtlarında amplitüdlere normal olduğunu sadece implisit zamanında gecikme tespit ettiğini, 55 DRP'si olan hastada ise birinci ve ikinci kernel yanıtlarında hem amplitüdlere azalma hem de implisit zamanında gecikme tespit ettiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada DRP'si olmayan hastalarda tam alan ERG'de diğer tüm parametreler normalken sadece OP amplitüdlere azalma ve implisit zamanında gecikme saptanmıştır.<sup>[22]</sup> Tüm bu çalışmalara baktığımızda DRP evrelemesinin esasını oluşturan vasküler değişiklikler daha başlamadan retinopatinin başladığı anlaşılmaktadır. Bu bilgilerden yola çıkılarak ERG yardımıyla, DRP evrelendirilmesinde değişiklikler oluşabilir.

Yapılan bir çalışmada mfERG implisit zamanında bir ünite Z skor artışı görülen retinal alanlarda DRP görülme riskinin %20 arttığı bulunmuştur, ayrıca bu riskin tip 1 diyabet hastalarında tip 2'ye göre daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>[6]</sup> Lakhani ve ark.,<sup>[23]</sup> çalışmalarında kötü glisemik kontrolün DRP başlamamış tip 1 diyabet hastalarında mfERG'de disfonksiyon gösteren alanlarla ilişkili olduğunu ve 1 birim HbA1c artışının mfERG'de anormal dalga sayısında %80 artışa yol açtığını göstermişlerdir. Glisemik kontrol sağlanmaya çalışılan hastalarda rutin fundus muayenesinde retinopati saptanmasa bile ERG'de olabilecek değişiklikler konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. "Glisemik kontrol ile ERG bulguları düzelebilir mi veya glisemik kontrole rağmen ERG bulguları bozulmaya devam mı etmektedir?" gibi soruları yanıtlayacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünerek, bu çalışmada uzun süreli glisemik kontrol sağlanan diyabetik hastalarda mfERG'de meydana gelen elektrofizyolojik değişikliklerin tanımlanması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ortalama 13,5 aylık takipte 1,2 birim HbA1c düşüşü sağlanan hasta grubunda, mfERG'de P ve N dalgası amplitüd ve implisit zamanlarında başlangıca göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Glisemik kontrol sağlamak amacıyla eğitim verilen

ve diyet önerilen, ancak kontrollerde HbA1c düşüşü tespit edilmeyen hasta grubunda da bir yıllık takip sonunda mfERG kayıtlarında P ve N dalgası amplitüd ve implisit zamanlarında başlangıca göre anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu çalışmada bulunan sonuçlar birinci kernel yanıtlarına dayandığından ve mfERG'deki ikinci kernel yanıtlarının retina-nın iç katlarındaki fonksiyonu yansıtması nedeniyle ikinci kernel yanıtlarının değerlendirildiği bir başka çalışma ile bu sonuçların karşılaştırmasının yapılması uygun olacaktır.<sup>[24]</sup>

Daha iyi kan şekeri ve kan basıncı kontrolünün DRP gelişimi ve ilerlemesinin engellenmesine olumlu etkileri gösterilmiştir.<sup>[25]</sup> Ancak bazı hastalarda iyi kan glukoz kontrolüne rağmen DRP kötüleşebilmektedir.<sup>[26]</sup> HbA1c uzun dönem glisemik kontrol hakkında fikir veren iyi bir göstergedir. "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" çalışmasında yüksek HbA1c ile DRP kötüleşmesi arasında güçlü bir bağ bulunmuştur.<sup>[10]</sup> Fakat, HbA1c en yaygın kullanılan glisemik kontrol indeksi olmasına ve diyabet komplikasyonlarıyla ilişkili bulunmasına rağmen kişinin metabolik durumuyla ilgili tam bir bilgi sağlamıyor olabilir.<sup>[10,23]</sup> Çünkü, kişinin kan glukoz seviyelerindeki değişkenliğin diyabet komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>[27]</sup> Bazı çalışmalarda<sup>[28-30]</sup> subkütan insülin enjeksiyonları ve sıkı diyabetik kontrolün retinal fonksiyonlarda iyileşme gösterdiği saptanmakla beraber sonraki başka çalışmalarda bunlarla uyumsuz sonuçlar da bildirilmiştir.<sup>[31]</sup> Steno çalışma grubu<sup>[28]</sup> devamlı subkütanöz insülin enjeksiyonuyla altı ay sıkı kan şekeri kontrolü sağladıkları grup ile tedavi değişimi yapmadıkları grubun retinal ve renal fonksiyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; sıkı kan şekeri kontrolü sağlanan grupta HbA1c değerinde anlamlı bir düşüş ve buna paralel olarak ERG'de OP'lerde anlamlı bir düzelme, renal fonksiyonlarda (glomerüler filtrasyon hızı ve albumin ekskresiyon hızı) da anlamlı bir iyileşme, buna karşın kontrol grubunda retinal ve renal fonksiyonlarda anlamlı bir kötüleşme saptamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda kan şekeri regülasyonu ile diyabetteki mikroanjyopatinin kötüleşmesinin durdurulabileceğini ve hatta geriletilebileceğini öne sürmüşlerdir. Frost-Larsen ve ark.<sup>[29]</sup> da kısa dönem sıkı kan şekeri regülasyonu ile ERG'de OP'lerde iyileşme tespit ettiklerini ve retinada metabolik kontrol ile ilgili geri dönüşümlü nörofizyolojik değişikliklerin olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir sonuç olarak Lauritzen ve ark.,<sup>[30]</sup> çalışmalarında metabolik kontrol sağlanan grupta ERG'de OP'lerde düzelme, konvansiyonel tedavi ile takip edilen grupta ise ERG'de bozulma gözlemlenmişlerdir. Brinchmann ve ark.<sup>[31]</sup> ise çalışmalarında 45 hastada yedi yıllık takip sonucunda HbA1c değeri-

rinde anlamlı bir düşüş sağlamalarına rağmen (başlangıçta 11,2±2,2 iken yedinci yılın sonunda 9,5±1,5'e düşürülmüş), DRP'de kötüleşme ve ERG'de OP amplitüplerinde kötüleşme tespit etmişlerdir. Tüm bu çalışmalar ışığında birçok faktörün diyabetik kontrol ve ERG arasındaki ilişkiyi etkilediğini ve bu nedenle konuyu aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Multifokal ERG, retina fonksiyonlarının bölgesel olarak değerlendirilmesinde invaziv olmayan, objektif ve nicel bilgiler sağlar. ERG'nin diyabette vasküler bulgular daha ortaya çıkmadan anormalleştiği bilinmektedir. Klinik olarak belirgin DRP gelişmeden önce patolojik değişikliklerin ortaya çıktığı uzun bir zaman periyodu mevcuttur. Bu nedenle mfERG diyabetin erken evrelerini saptamak, vasküler bulguların ortaya çıkmasını beklemeden meydana gelen değişiklikleri belirlemek, dolayısıyla uygun tedavi ile ilerlemenin durdurulmasında veya yavaşlatılmasında önemli bir rol oynayabilir.

Sonuç olarak, hem glisemik kontrol ile HbA1c düşüşü sağladığımız hem de glisemik kontrol sağlayamadığımız hasta grubunda mfERG'de yaklaşık bir yıllık takip sürecinin sonunda anlamlı bir değişiklik saptamadık. Bunun nedeninin glisemik kontrol sağlanmasına rağmen diyabet hastalarında retinopatinin ilerlemesi olabileceği gibi birinci kernel yanıtlarının iç retina katlarının fonksiyonlarını yeteri kadar göstermemesi nedeniyle de olabileceğini, bu nedenle çalışmamızın ikinci kernel yanıtlarının değerlendirildiği başka bir çalışma ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

#### Açıklamalar

**Etik Kurul Onayı:** Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu bu çalışma için onay verdi (tarih: 11.02.2014, sayı: 89513307/1009/243).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – Ü.Ç., S.K.; Dizayn – Ü.Ç., S.K.; Denetim – Ü.Ç.; Materyal – Ü.Ç.; Veri toplama veya işleme – Ü.Ç.; Analiz ve Yorumlama – Ü.Ç.; Literatür tarama – Ü.Ç.; Yazan – Ü.Ç.; Kritik revizyon – Ü.Ç., S.K., A.Y.O.

#### Kaynaklar

1. Diabetes Research Working Group. Conquering diabetes: A strategic plan for the 21<sup>st</sup> century. National Institutes of Health; NIH, Publication 1999.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875–91.

4. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol* 2003;27:283–90.
5. Fortune B, Schneek ME, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2638–51.
6. Harrison WW, Bearse MA Jr, Ng JS, Jewell NP, Barez S, Burger D, et al. Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic retinopathy in adult patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:772–7.
7. Holopigian K, Seiple W, Lorenzo M, Carr R. A comparison of photopic and scotopic electroretinographic changes in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2773–80.
8. Di Iorio MA, Caputo S, Falisin B, Porciatti V, Greco AV, Ghirlanda G. Presence and further development of retinal dysfunction after 3-year follow up in IDDM patients without angiographically documented vasculopathy. *Diabetologia* 1994;37:911–6.
9. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man-I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992;32:433–46.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
11. Ferris FL 3<sup>rd</sup>. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *JAMA* 1993;269:1290–1.
12. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Turner RC, Matthews DR. Microaneurysms in the development of diabetic retinopathy (UKPDS 42). UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1999;42:1107–12.
13. Durruty P, Carpentier C, Krause P, Garcia de los Rios M. Evaluation of retinal involvement in type 2 diabetics with microalbuminuria. *Rev Med Chil* 2000;128:1085–92. [Article in Spanish]
14. Wirta O, Pasternack A, Mustonen J, Laippala P, L'ahde Y. Retinopathy is independently related to microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 1999;51:329–34.
15. Bresnick GH, Palta M. Oscillatory potential amplitudes: Relation to severity of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987;105:923–33.
16. Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, Zrenner E. Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2000;100:99–113.
17. Palmowski A, Sutter EE, Bearse MA Jr, Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2586–96.
18. Yu M, Zhang X, Zhong X, Yu Q, Jiang FT, Ma J, et al. Variation of multifocal electroretinograms in different stages of diabetic retinopathy. *Chin J Optom Ophthalmol* 2001;3:81–5.
19. Han Y, Bearse MA, Schneek ME, Barez S, Jacobsen C, Adams AJ. Towards optimal filtering of “standard” multifocal electroretinogram (mfERG) responses: Findings in normals and diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 2004;88:543–50.
20. Bearse MA Jr, Adams AJ, Han Y, Schneek ME, Ng J, Bronson-Castain K, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:425–48.
21. Han Y, Schneek ME, Bearse MA Jr, Barez S, Jacobsen CH, Jewell NP, et al. Formulation and evaluation of a predictive model to identify the sites of future diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4106–12.
22. Abdelkader M. Multifocal electroretinogram in diabetic subjects. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27:87–96.
23. Lakhani E, Wright T, Abdolell M, Westall C. Multifocal ERG defects associated with insufficient long-term glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5297–303.
24. Hood DC, Greenstein V, Frishman L, Holopigian K, Viswanathan S, Seiple W, et al. Identifying inner retinal contributions to the human multifocal ERG. *Vision Res* 1999;39:2285–91.
25. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA* 2007;298:902–16.
26. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874–86.
27. Gallagher A, Home PD. The effect of improved post-prandial blood glucose control on post-prandial metabolism and markers of vascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:196–203.
28. Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. Steno study group. *Lancet* 1982;1:121–4.
29. Frost-Larsen K, Christiansen JS, Parving HH. The effect of strict short-term metabolic control on retinal nervous system abnormalities in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1983;24:207–9.
30. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1983;1:200–4.
31. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. Oscillatory potentials, retinopathy, and long-term glucose control in insulin-dependent diabetes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70:705–12.