

# Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocukların Retinal Doppler Ultrasonografi Bulguları ve Homosistein Düzeyleri

## *Retinal Doppler Ultrasound and Homocystein Levels in Children with Type I Diabetes Mellitus*

**Tolga Altuğ Şen,  
Ayşegül Bükülmez, Reşit Köken,  
Hamide Melek\*, Tevfik Demir,  
Ramazan Albayrak\*\*,  
Bumin Değirmenci\*\*,  
Murat Acar\*\***

Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları ve \*\*Radyoloji Anabilim Dalı,  
Afyonkarahisar

\*Uludağ Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Dr. Tolga Altuğ Şen  
Ordu Bulvarı Çamlı Apt. No:62 D:28 PK: 03200  
Afyonkarahisar, Türkiye  
Tel.: 0272 214 20 65/3014 Faks: 0272 213 30 66  
E-posta: tolgasen69@yahoo.com

**Alındığı Tarih:** 28.08.2007 **Kabul Tarihi:** 25.12.2007

### ÖZET

**Amaç:** Tip 1 diyabetli çocuklarda diyabetik retinopatiyle ilişkili oldukları düşünülen plazma homosistein düzeylerinin ölçümleri, retinal arterlerdeki kan akım hızlarının Doppler ultrasonografiyle değerlendirilerek sağlıklı çocukların ölçümleriyle kıyaslanmaları için bu çalışma planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız için tip 1 diyabet tanısıyla izlenen yaşları 8-18 (Ortalama 13,2±4,3) arasında olan, 42 hasta (22 kız, 20 erkek) seçilmiştir. Tip 1 diyabet tanılı çocukların ortalama hastalık süreleri 5,02±2,99 yıldır. Kontrol grubu için yaşları 9-18 (Ortalama 14,01±3,5) arasında olan 30 çocuk (15 erkek, 15 kız) seçilmiştir. Vakaların santral retinal arter ve oftalmik arterlerinden pik sistolik hız, diyastolik hız, rezistivite indeksi ve pulsatilite indeksi ölçümleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Tip 1 diyabetli çocuklarla kontrol grubundaki çocuklar arasında sadece santral retinal arter diyastolik hızları için, iyi ve kötü kontrollü tip 1 diyabetli çocukların arasında ise sadece oftalmik arter Vmax ölçümleri için anlamlı farklılıklar bulunurken ( $p<0,05$ ), diğer ölçüm değerleri için aradaki farklar anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Kötü metabolik kontrollü tip 1 diyabetli hastaların oftalmik arter rezistivite indeksleri (0,82±0,04), iyi metabolik kontrollü tip 1 diyabetli hastaların rezistivite indekslerine göre (0,76±0,08) daha yüksek bulunmuştur. Tip 1 diyabet tanılı çocukların ortalama homosistein düzeylerinin (10,3±2,18  $\mu\text{mol/L}$ ), kontrol grubundaki çocuklara (9,12±1,9  $\mu\text{mol/L}$ ) göre daha yüksek, kötü kontrollü tip 1 diyabetli çocukların ortalama homosistein düzeylerinin (11,33±2,05  $\mu\text{mol/L}$ ) iyi kontrollü çocuklara (9,42±2,12  $\mu\text{mol/L}$ ) göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkların anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Kötü kontrollü tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda plazma homosistein düzeyleri ve oftalmik arter rezistivite indeksleri, iyi kontrollü tip 1 diyabetli çocuklara ve sağlıklı çocuklara kıyasla artmıştır. Bu artışlar ilerideki dönemde diyabetik retinopati gelişmesi açısından risk oluşturabilir. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 19-25*)

**Anahtar kelimeler:** Doppler ultrasonografi, tip 1 diyabet, çocuklar, retinal kan akımı, retina, homosistein

### SUMMARY

**Aim:** We aimed to measure plasma homocysteine levels and retinal arterial blood flow of type 1 diabetic children by Doppler ultrasound, which were known to be related with diabetic retinopathy and to compare them with healthy children.

**Materials and Methods:** We selected 42 diabetic children (22 females, 20 males), between the ages of 8 to 18 years (mean 13,2±4,3). Mean duration of type 1 diabetes was 5,02±2,99 years. For the control group, 30 children (15 females, 15 males) between the ages of 9 to 18 years (mean 14,01±3,5) were selected. In central retinal arteries and ophthalmic arteries, peak systolic velocity, diastolic velocity, pulsatility and resistivity indexes were measured.

**Results:** Except for the higher central retinal artery diastolic velocity in the control group, retinal blood flow velocities were similar in diabetic children and the control group ( $p < 0,05$ ). There was no significant correlation between the duration of diabetes and the retinal blood flow velocities of diabetic children ( $p > 0,05$ ). Mean ophthalmic artery peak systolic velocity ( $37,33 \pm 12,79$  cm/sec) for well controlled diabetic children was higher than the poorly controlled group ( $31,1 \pm 17,17$  cm/sec); mean ophthalmic artery resistivity index ( $0,76 \pm 0,08$ ) for well controlled group was lower than the mean resistivity index ( $0,82 \pm 0,04$ ) of poorly controlled group. Plasma homocysteine levels were higher in diabetic children ( $10,3 \pm 2,18$   $\mu$ mol/L) than the control group ( $9,12 \pm 1,9$   $\mu$ mol/L) ( $p < 0,05$ ). Plasma homocysteine levels of the poorly controlled diabetics ( $9,42 \pm 2,12$   $\mu$ mol/L) were higher than the well controlled diabetics ( $11,33 \pm 2,05$   $\mu$ mol/L).

**Conclusion:** In the poorly controlled group total plasma homocysteine levels and ophthalmic artery resistivity indexes were increased compared to the well controlled diabetics and healthy children which might be risk factors for diabetic retinopathy. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 19-25*)

**Key words:** : Doppler ultrasound, type 1 diabetes, children, retinal blood flow, retina, homocysteine.

## Giriş

Retinal arterlerdeki kan akım hızının Doppler ultrasonografi yöntemiyle ölçülmeye başlanması son yıllarda kullanılan noninvaziv yöntemlerdendir. Bu yöntemin tip 1 diyabetli hastalarda retinopatinin değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği düşünüldüğünden bu konuyla ilgili çalışmalar artmaya başlamıştır. Diyabetli hastalarda, diyabetik retinopatinin ilerlemesiyle orbital periferel vasküler direnç arttıkça oftalmik arter akım hızları değişiklikler göstermeye başlar, ortalama sistolik hızın diyastolik hıza oranı artmaya başlar (1). Diyabetik retinopatisi olmayan tip 1 diyabetli hastaların sağlıklı bireylerle kıyaslandıklarında, retinal kan akım hızlarının azaldığı bildirilmiştir (2). Bu bilgiler ışığında konuya katkı sağlamak için tip 1 diyabet tanılı olgularımızın santral retinal arter ve oftalmik arterlerinin kan akım hızları Doppler ultrasonografi yardımıyla ölçülerek, akım hızlarının diyabet hastalığının süresiyle ilişkili olup olmadığı ve diyabeti olmayan sağlıklı çocuklardaki akım hızlarıyla aralarında fark bulunup, bulunmadığı anlaşılmaya çalışılmıştır. Daha önceki çalışmalarda artmış plazma homosistein düzeylerinin vasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tip 1 diyabetli çocukların plazma homosistein düzeyleri, sağlıklı çocukların plazma homosistein düzeyleriyle karşılaştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için, tip 1 diyabet tanısıyla izlenen, yaşları 8-18 yıl (ortalama  $13,2 \pm 4,3$ ) arasında olan, 42 hasta (22 kız, 20 erkek) seçildi. Çalışma için seçilen tip 1 diyabetli çocukların ortalama hastalık süreleri beş yıldır ( $5,02 \pm 2,99$  yıl). Hastaların hepsi, en az 3 ayda bir olmak

üzere, diyabet polikliniğimizde düzenli takip edilen vakalardı. Hastaların tüm muayenelerinde, sistemik muayenelerinde oturur pozisyonda tansiyon arteriyalleri sol koldan ölçüldü. Diyabetli çocukların retinopati muayeneleri için göz hastalıkları polikliniğinde direk oftalmoskopiyle, aynı oftalmoloji uzmanı tarafından değerlendirilmeleri sağlanmıştır. Hastaların son 1 yıllık izlemleri sırasında ölçülmüş olan HbA1c değerlerinin ortalamaları alınarak değerlendirme yapılmıştır. Kötü metabolik kontrollü tip 1 diyabetli hastalarımızın seçiminde izlemlerinde son 1 yıldır ölçülen HbA1c değerlerinin %8'in üzerinde olması, iyi metabolik kontrollü hastalarımızın seçiminde HbA1c'nin %8'in altında olması kriter olarak alındı.

Kontrol grubu için yaşları 9-18 yıl (ortalama  $14,01 \pm 3,5$  yıl) arasında olan 30 çocuk (15 erkek, 15 kız) seçilmiştir. Kontrol grubuyla diyabetli çocuklar arasında yaş, ağırlık, boy, vücut-kitle indeksi açısından benzerlik bulunmasına dikkat edildi.

Vakaların santral retinal arter ve oftalmik arterlerinden pik sistolik hız (Vmax), diyastolik hız (Vmin), resistivite indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ölçümleri ikişer defa yapıldıktan sonra, istatistiksel değerlendirme için bu iki ölçümün ortalamaları alındı. Çalışmaya katılan her çocuğun sol gözü seçilerek Doppler ultrasonografi cihazı (Toshiba Nemio 20, 7.5-12 MHz broad band linear transducer prob, Doppler açısı 50 derece) yardımıyla radyoloji anabilim dalı polikliniğinde, aynı hekim tarafından retinal kan akım hızlarının ölçümleri yapıldı. Her çocuk için ayrı ayrı ikişer ölçüm yapıldı ve elde edilen ortalama değerler değerlendirmeye alındı. Plazma total homosistein düzeylerinin ölçümü için "high pressure liquid chromatography" yöntemi kullanıldı (ChronoSystems Diagnostics, HPLC, normal aralığı 7,71-11,6  $\mu$ mol/l).

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences)'in 13.0 Windows versiyonu kullanıldı. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediklerini anlamak için Kolmogoroff-Smirnov testi kullanıldı. İyi kontrollü ve kötü kontrollü tip 1 diyabetli çocuklar arasındaki ilişkileri ve diyabetli çocuklarla kontrol grubu arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Mann Whitney U testi uygulandı. Bu üç grup arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Diyabet süreleri, yaş, HbA1c düzeyleri, homosistein düzeyleri ve retinal kan akım hızları arasındaki ilişkileri göstermek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya katılan 42 tip diyabetli hastanın (22 kız, 20 erkek) yaş ortalamaları 13,2±4,3 yıl, kontrol grubu olarak seçilen 30 çocuğun (15 erkek, 15 kız) yaş ortalamaları 14,01±3,5 olup, aradaki fark anlamlı değildi (p>0,05).

İyi metabolik kontrollü tip 1 diyabetli çocukların yaş ortalamaları 12,98±5,16 yıl, ortalama diyabet hastalığı süreleri 4,08±2,71 yıl; kötü metabolik kontrollü tip 1 diyabetli hastaların yaş ortalamaları 14,66±5,5 yıl, ortalama diyabet hastalığı süreleri 6,62±2,91 yıldır ve aradaki farklar anlamlı idi (Tablo 2, p<0,05). İyi metabolik kontrollü tip 1 diyabetli hastaların ortalama HbA1c değerleri %7,3±0,68, kötü metabolik kontrollü tip 1 diyabetli hastaların ortalama HbA1c değerleri %9,87±1,63'tü (Tablo 2, p<0,05).

Tip 1 diyabetli çocukların ortalama sistolik kan basıncı değerleri 107±13 mmHg, kontrol grubundakilerin

111±10 mmHg, tip 1 diyabetli çocukların ortalama diyastolik kan basıncı değerleri 69±11 mmHg, kontrol grubundakilerin 65±9 mmHg'dır (Tablo 1, p>0,05). İyi kontrollü tip 1 diyabetli çocukların ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri sırasıyla 109±14 mmHg ve 72±10 mmHg, kötü kontrollülerin sırasıyla 104±10 mmHg ve 65±8 mmHg idi. Çalışmaya katılan çocukların ölçülen tansiyon arteryel değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 1, p>0,05).

Tip 1 diyabetli çocuklarda santral retinal arter için ortalama Vmax 11,52±2,2 cm/sn, ortalama Vmin 3,3±1,6 cm/sn, resistivite indeksi (RI) 0,69±0,08, pulsatilite indeksi (PI) 1,16±0,25; kontrol grubunda santral retinal arter Vmax 11,98±2,07 cm/sn, Vmin 4,8±0,77 cm/sn, RI 0,69±0,8, PI 1,15±0,14 olarak ölçüldü (Tablo 1). Tip 1 diyabetli çocukların ortalama CRA Vmin değerleri (3,3±1,6 cm/sn), kontrol grubundaki çocukların ortalama CRA Vmin değerlerinden (4,8±0,77 cm/sn) düşük bulundu (p<0,05, Tablo 1); diğer ölçümler için arada anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 1, p>0,05). Tip 1 diyabetli çocukların oftalmik arter için Vmax 34,4±10,06 cm/sn, Vmin 7,8±2,66 cm/sn, RI 0,80±0,09, PI 1,85±0,37, kontrol grubundaki çocuklar için Vmax 35,59±8,2 cm/sn, Vmin 7,41±1,87 cm/sn, RI 0,79±0,06, PI 1,86±0,19 bulundu. Tip 1 diyabetli çocuklarla kontrol grubundaki çocuklar arasında, ortalama CRA Vmin değerleri dışında diğer ölçümler arasında fark bulunamadı (p>0,05); diğer ölçümler için arada anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Diyabet hastalığının süresiyle retinal arter kan akım hızları arasında ilişki bulunamadı (Pearson korelasyon analizi, p>0,05). İyi kontrollü tip 1 diyabetli çocukların or-

**Tablo 1. Tip 1 diyabetli çocukların ve kontrol grubundaki çocukların yaş, tansiyon arteryel ölçümleri, plazma homosistein düzeyleri ve retinal arter Doppler ölçümleri.**

	Diyabetik çocuklar (22 kız, 20 erkek)	Kontrol grubu (15 kız, 15 erkek)	p
Yaş (yıl)	13,2±4,3	14,01±3,5	0,657
Ortalama sistolik TA (mmHg)	107±13	111±10	0,904
Ortalama diyastolik TA (mmHg)	69±1	65±9	0,889
Homosistein (m/L)	10,3±2,18	9,12±1,9	*0,010
CRA Vmax (cm/s)	11,52±2,4	11,98±2,0	0,364
CRA Vmin (cm/s)	3,3±1,6	4,8±0,77	*0,012
CRA RI	0,69±0,08	0,66±0,07	0,671
CRA PI	1,16±0,25	1,15±0,14	0,671
OA Vmax (cm/s)	34,4±10,06	35,59±8,2	0,877
OA Vmin (cm/s)	7,8±2,66	7,41±1,87	0,428
OA RI	0,80±0,09	0,79±0,06	0,742
OA PI	1,85±0,37	1,86±0,19	0,862

Mann Whitney U Testi, p<0,05 anlamlıdır

talama CRA Vmax değeri  $11,80 \pm 1,88$  cm/sn, Vmin  $3,47 \pm 1,06$  cm/sn, RI,  $0,71 \pm 0,06$ , PI,  $1,20 \pm 0,26$  ve kötü kontrollü tip1 diyabetli çocukların ortalama CRA Vmax değerleri  $11,18 \pm 2,51$  cm/sn, Vmin  $3,7 \pm 1,47$  cm/sn, RI,  $0,68 \pm 0,08$ , PI,  $1,12 \pm 0,23$  idi (Tablo 2, 3). İyi kontrollü tip1 diyabetli çocukların ortalama OA Vmax değerleri  $37,33 \pm 12,79$  cm/sn, Vmin  $7,57 \pm 3,09$  cm/sn, RI,  $0,76 \pm 0,08$ , PI,  $1,96 \pm 0,23$  idi. Kötü kontrollü tip1 diyabetli çocukların ortalama OA Vmax değerleri  $31,1 \pm 17,17$  cm/sn, Vmin was  $7,07 \pm 2,93$  cm/sn, RI,  $0,82 \pm 0,04$ , PI  $1,75 \pm 0,43$  idi (Tablo 2, 3). İyi kontrollü tip1 diyabetli çocukların ortalama OA Vmax değerleri ( $37,33 \pm 12,79$  cm/sn), kötü kontrollü çocukların ortalama OA Vmax değerlerinden ( $31,1 \pm 17,17$  cm/sn) daha yüksek olarak ölçüldü.

OA için RI değerleri ( $0,76 \pm 0,08$ ) ise kötü kontrollü diyabetlilere göre düşük ( $0,82 \pm 0,04$ ) saptandı ve aradaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 2, 3); bunun dışında farklar anlamlı bulunmadı (Tablo 2, 3,  $p > 0,05$ ).

Çalışmamız için seçilen diyabetli çocukların göz dibi muayanelerinde retinopati bulgusu saptanmamıştır. Tip 1 diyabetli çocukların ortalama HbA1c değerleri  $8,4 \pm 2,8$  idi. Diyabet hastalığının süresiyle HbA1c düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki saptandı (Pearson korelasyon analizi,  $p < 0,05$ ). Plazma homosistein düzeyleri için iyi kontrollü ( $9,12 \pm 1,9$   $\mu$ mol/L) ve kötü kontrollü ( $11,33 \pm 2,05$   $\mu$ mol/L) tip 1 diyabetli çocuklar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 2). Benzer şekilde tip 1 diyabetli çocuklarla ( $10,3 \pm 2,18$   $\mu$ mol/L) kontrol grubu ( $9,42 \pm 2,12$   $\mu$ mol/L) arasında anlamlı farklılık vardır ( $p < 0,05$ ) (Tablo 1).

## Tartışma

Diyabetik retinopatisi olan diyabetlilerin retinal arterlerinde erken dönemde oluşacak kan akımı değişikliklerinin tespiti için son yirmi yıl içinde renkli Doppler ultrasonografi kullanılmaya başlamıştır (3,4,5). Çalışmamızda tip 1 diyabet tanısıyla izlemekte olduğumuz çocuklar arasında retinopatili olgu bulunmadığından retinopati saptanmayan çocuklar sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanarak çalışmamız gerçekleştirilmiştir. İyi metabolik kontrollü ve kötü metabolik kontrollü tip 1 diyabetli çocuklar arasında retina kan akım hızları arasındaki farklılıkları tanımlamaya katkı sağladığı için de bu çalışmanın fayda sağlayacağını düşündük. Hernandez ve ark. (6), diyabet hastalığı süresi uzadıkça CRA'deki kan akım hızlarının azaldığını, OA'deki kan akım rezistansının ise arttığını göstermişlerdir. Çalışmamıza katılan tip 1 diyabetli çocuklar için hastalığın süresiyle retina kan akım hızları arasında bir ilişki gösterilememiştir ( $p > 0,05$ ). Çalışmamıza katılan tip 1 diyabetli çocukların, retina muayeneleri ve kan akım hızları şu an için normal gibi görünse de, ortalama hastalık süreleri ilerledikçe retina kan akım hızlarındaki değişikliklerin ortaya çıkması beklenebilir.

Diyabetik retinopatinin kesin prevalansı bilinmemekle beraber %0.02-0.03 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Proliferatif olmayan diyabetik retinopatinin insidansının %8, proliferatif diyabetik retinopatinin insidansının %1 olduğu ileri sürülmektedir (7). Goldstein ve ark'a (8) göre puberteden önce ve en az 2 yıl hastalık süresi ol-

**Tablo 2. İyi kontrollü ve kötü kontrollü tip 1 diyabet olgularının yaş, hastalık süreleri, HbA1c, tansiyon arteriyel ölçümleri, plazma homosistein düzeyleri, retinal arter doppler ölçümleri.**

	İyi kontrollü tip1DM (n = 24)	Kötü kontrollü tip1DM (n=18)	p
Yaş	$12,98 \pm 5,16$	$16,11 \pm 5,5$	*0,009
Hastalık süresi	$4,29 \pm 2,71$	$6,52 \pm 2,91$	*0,013
HbA1c (%)	$7,3 \pm 0,68$	$9,87 \pm 1,63$	*0,001
Homosistein ( $\mu$ mol/L)	$9,42 \pm 1,12$	$11,33 \pm 2,55$	*0,004
Ortalama sistolik TA (mmHg)	$109 \pm 14$	$104 \pm 10$	0,854
Ortalama diyastolik TA (mmHg)	$72 \pm 10$	$65 \pm 8$	0,781
CRA Vmax (cm/s)	$11,80 \pm 1,88$	$11,18 \pm 2,51$	0,297
CRA Vmin (cm/s)	$3,47 \pm 1,06$	$3,7 \pm 1,47$	0,769
CRA RI	$0,71 \pm 1,06$	$0,68 \pm 0,08$	0,356
CRA PI	$1,2 \pm 0,26$	$1,12 \pm 0,23$	0,421
OA Vmax (cm/s)	$37,33 \pm 12,79$	$31,1 \pm 17,17$	*0,003
OA Vmin (cm/s)	$7,57 \pm 3,09$	$7,07 \pm 2,93$	0,681
OA RI	$0,76 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,04$	*0,029
OA PI	$1,96 \pm 0,23$	$1,75 \pm 0,43$	0,064

Mann Whitney U Testi, \* $p < 0,05$  anlamlıdır

maksızın retinopati gelişmez ve retinopatinin 9 yıllık hastalık süresi sonunda prevalansı %50 iken, 20 yıllık sürede bu oran %100'dür. Corniescu ve ark.'na (9) göre ise diyabetik retinopatinin maksimum prevalansına 25 yaşından sonra erişilmektedir.

Danne ve ark'a (10) göre floresan anjiyografi sayesinde, retinadaki ilk değişiklikler ortalama diyabet hastalığı süresi 9 yıl olduğunda tespit edilebilir, klinik olarak "background retinopati" nin gelişebilmesi için gerekli olan ortalama süre 14 yıldır. Aynı araştırmacıya göre retinopatinin takibi için sadece oftalmoskopi yönteminin kullanılması tanıda 4 veya 6 yıllık bir gecikmeye yol açabilir (10). Tip 1 diyabetli çocuklarımızın en büyüğünün 18 yaşında iken ve ortalama hastalık süreleri henüz 5 yıla ulaşmış olduğundan retinopatinin saptanamaması ve retina kan akım hızı değişikliklerinin henüz başlamamış olması şaşırtıcı olmamalıdır. Bunun için aynı hasta grubuyla yapılacak ölçümlerin izlem süreci içinde sürdürülerek, oluşabilecek farklılıkların tespiti uygun olacaktır.

Renkli Doppler ultrasonografi noninvaziv ve elde edilen sonuçların tekrarlanabilme avantajlarını içeren, son 20 yıldır bilinen ve kullanımı yaygınlaşmakta olan bir yöntemdir (11,12). Retinal arter kan akım hızlarının Doppler ultrasonografi yöntemiyle ölçülmesiyle ilgili en kritik nokta elde edilen verilerin doğru yorumlanmasıdır. Bu konuda yapılmış, çocukluk yaş gruplarıyla ilgili çalışmalar fazla değildir.

Sağlıklı 40 erişkin vakada ölçülmüş olan ortalama CRA Vmax değeri 10,3±2,1 cm/sn, ortalama OA Vmax değeri ise 31,4±4,2 cm/sn bulunmuştur (13). Çalışmamızdaki ortalama CRA Vmax ve ortalama OA Vmax değerleri bu değerlerin biraz üzerinde, normal sınırlar içindedir. Ülkemizde yapılmış bir başka çalışmada elde edilen CRA Vmax.14,94±8,38 cm/sn ve CRA Vmin

6,41±3,97 cm/sn değerleri ise çalışmamızda ölçtüğümüz CRA Vmax 11,98±2,07 cm/sn ve CRA Vmin 4,8±0,77 cm/sn değerlerinin altında bulunmaktadır (14). Kaiser ve ark. (15), konuyla ilgili en geniş katımlı çalışmayı yapmış, yaşları 7-78 arasında olan 189 sağlıklı çocuk ve erişkinin retina kan akım hızları ölçülmüştür. Aynı araştırmacılar ortalama CRA Vmax değerinin 11 cm/sn, Vmin'in 3,3 cm/sn, RI'nin 0,71 ve ortalama OA Vmax'ın 39,2 cm/sn, Vmin'in 9,1cm/sn, RI'nin 0,77 olduğunu tespit etmiş olup, bu değerler çalışmamızda elde ettiğimiz değerlere oldukça yakındır (Tablo 1) (15). Aynı çalışmada yaş, cinsiyet, kalp atım hızları ve sistemik kan basıncılarının renkli Dopplerle ölçülen değerleri etkilemediği saptanmıştır (15). Kaiser ve ark'nın (15) çalışmalarında hem CRA RI, hem OA RI yaşla birlikte artış gösterdiği tespit edilmişken, çalışmamıza katılan çocuklar için OA RI'nin yaşla birlikte arttığını (p<0,05), CRA RI'nin artan yaşla korelasyon göstermediğini tespit ettik (p>0,05). Kötü kontrollü tip 1 diyabetlilerde OA'deki RI'nin iyi kontrollü tip 1 diyabetli çocuklara ve sağlıklı çocuklara göre artmış olması önemli bir sonuç olarak değerlendirilmiştir (p<0,05) (Tablo 3).

Rezistivite indeksi (RI) sistemik kan basıncı değişikliklerine göre damarların kompliyansını yansıtmaktadır. Kötü kontrollü tip 1 diyabetli hastalarımızda artmış olan OA RI, bu hastalardaki azalmış olan damar kompliyansını yansıtır. Benzer bir çalışmada diyabetik retinopatisi olan hastaların hem OA, hem de CRA için RI'lerin retinopatisi olmayan tip 1 diyabetlilere ve sağlıklı kontrol grubundakilere göre artmış olduğu gösterilmiştir (16). Goebel ve ark'nın (17) çalışmalarında proliferatif retinopatisi olan 61 hasta, non-proliferatif retinopatisi olan 59 hasta ve preproliferatif retinopatisi olan 26 hasta, toplam 128 diyabet hastasının renkli Doppler ultrasonografi ölçümleri

**Tablo 3. İyi kontrollü, kötü kontrollü tip 1 diyabet olgularıyla, kontrol grubundaki olguların retinal arter doppler ölçümleri ve homosistein düzeyleri.**

	İyi kontrollü tip1DM (n = 24)	Kötü kontrollü tip1DM (n=18)	Kontrol grubu (n=30)	p
CRA Vmax (cm/s)	11,80±1,88	11,18±2,51	11,98±2,07	0,324
CRA Vmin (cm/s)	3,47±1,06	3,7±1,47	4,8±0,77	*0,041
CRA RI	0,71±1,06	0,68±0,08	0,66±0,07	0,521
CRA PI	1,2±0,26	1,12±0,23	1,15±0,14	0,576
OA Vmax (cm/s)	37,33±12,79	31,1±17,17	35,59±8,2	*0,013
OA Vmin (cm/s)	7,57±3,09	7,07±2,93	7,41±1,87	0,689
OA RI	0,76±0,08	0,82±0,04	0,79±0,06	0,059
OA PI	1,96±0,23	1,75±0,43	1,86±0,19	0,087
Homosistein (µmol/L)	9,42±1,12	11,33±2,55	9,12±1,9	*0,001

Kruskall Wallis Testi,\* p<0,05 anlamlıdır

yapılmış, 70 kişiden oluşan kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. Bu çalışmada OA için yapılan ölçümler için gruplar arasında fark bulunamazken, CRA için proliferatif retinopatisi olan hastaların ortalama Vmax değerlerinin ( $5,7 \pm 1,8$  cm/sn), hem kontrol grubunun ( $9,4 \pm 1,2$  cm/sn), hem de nonproliferatif retinopatisi olan hastaların değerlerine göre ( $8,4 \pm 1,8$  cm/sn) azaldığı tespit edilmiştir (17). Bizim çalışmamızda tip 1 diyabetlilerle kontrol grubundaki çocuklar arasında CRA Vmin dışında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Goebel ve ark. (17) CRA Vmax değerlerindeki bu azalmanın retinopatinin şiddetiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Baydar ve ark.'nın (18), erişkin diyabetlilerde yaptıkları çalışmalarında, diyabet hastalığının süresiyle renkli Doppler ile ölçülen CRA Vmin, OA Vmax, OA Vmin ve OA Vmean değerleri arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada hafif retinopati saptanan olgularla, ileri derecede retinopatisi olan olgular arasında retinal kan akım hızları için oldukça büyük farklar olduğundan bahsedilmiştir (18).

Kötü kontrollü tip 1 diyabetli çocuklar, iyi kontrollü çocuklarla kıyaslandığında artmış OA RI, azalmış OA Vmax değerlerinin olmasının diyabet hastalığının ilerlemesiyle bağlantılı olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamıza katılan bütün diyabetliler için hastalık süreleriyle ölçülen retina kan akım hızları arasında ilişki saptayamamış olmamıza rağmen, iyi ve kötü kontrollü tip 1 diyabetli çocuklar arasında hastalık süreleri için anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 2) ( $p < 0,05$ ).

Diyabet hastalığı ilerledikçe retina kan akım hızlarının azaldığını bildiren çalışmalar bulunsa da, tersine diyabetli hastalarda retina kan akım hızlarının arttığını bildiren çalışmalara da rastlanılabilmektedir. Bu çalışmaların birinde 76 diyabetli hasta (63 tip 1 diyabet, 13 tip 2 diyabetli hasta), 24 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır (19). Retinopati saptanan olgularda retina kan akımı ("background retinopati" olgularda  $12,13 \mu\text{L}/\text{dk}$ , pre-proliferatif olgularda  $15,27 \mu\text{L}/\text{dk}$ , proliferatif olgularda  $13,88 \mu\text{L}/\text{dk}$ ) retinopati saptanmayanlara ( $9,12 \mu\text{L}/\text{dk}$ ) ve kontrol grubuna göre ( $9,52 \mu\text{L}/\text{dk}$ ) belirgin olarak yüksek bulunmuştur (19). Retinal hiperperfüzyonun retinal iskemiye yanıt olduğu, artmış sistemik hipertansiyonun ve hipergliseminin buna katkı sağladığı görüşüne yer verilmektedir (19). Kan akım hızlarındaki artışın damar lümenindeki daralma nedeniyle olduğu ve damar çaplarının ölçülmesinin diyabetik retinopatinin gelişimi açısından prognostik değer taşıyabileceğinden uygulanması önerilmiştir (19). Benzer şekilde diyabetik nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde glomerüler hiperperfüzyonun başlıca rolü oynadığı bilinmektedir (20).

Akut hipergliseminin hiperperfüzyona katkısının gösterildiği bir çalışmada glükoz klemp metoduyla intravenöz glükoz infüzyonu yapılan sağlıklı erişkinlerde kan şekeri  $300\text{mg}/\text{dl}'ye$  ulaştığında öglisemik değerlerle ( $100\text{mg}/\text{dl}$ ) kıyaslanınca, floresan anjiyografi yöntemiyle retina kan akım hızının birbuçuk katından daha fazla arttığı gösterilmiştir (2). Kan glüközünün akut yükselmesinin, kronik hiperglisemiyle birlikte uzun dönemde retina kan akımı üzerine etkileri ve eşlik eden hücre metabolik anormallikler henüz kesin olarak anlaşılabilmiş değildir. Yapılan hayvan çalışmalarında protein kinaz C aktivasyonunun, endotelin-1 ve endotelin-3'ün, nitrik oksidin ve anjiyotensin-II'nin retinadaki kan akım hızlarında oluşan değişikliklerden sorumlu oldukları bildirilmiştir (21).

Hiperhomosisteineminin vasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu daha önceden bilinmektedir. Diyabetlilerde homosistein düzeylerinin normal, yüksek ve düşük olduğunu bildiren değişik çalışmalar mevcuttur. Çalışmamıza katılan çocuklarda tespit edilen tersine, homosistein yüksekliliğine komplikasyonların gelişmiş olduğu tip 1 diyabetli çocuklarda rastlanılmaktadır; komplikasyonların henüz gelişmediği tip 1 diyabetli hastaların homosistein düzeyleri sağlıklı çocuklardan farklı bulunmamıştır. Çalışmamızda diyabetli çocukların kontrol grubuna göre, kötü kontrollü diyabetlilerin iyi kontrollülere göre homosistein düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ülkemizde yapılmış olan benzer bir çalışmada mikrovasküler ya da makrovasküler komplikasyonları olmayan tip 1 diyabetlilerde homosistein düzeyleri normal bulunmuştur (22). Pavia ve ark.'nın (23) çalışmalarında henüz komplikasyon gelişmemiş olan diyabetlilerin sağlıklı kontrol grubuna göre homosistein düzeylerinin farklı olmadığı saptanmıştır. Santral retinal ven tıkanıklığı gelişmiş olan sağlıklı erişkinlerde hiperhomosisteinemi saptandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (24-25).

Sonuç olarak diyabetik retinopatiyle ilişkili olduğu bilinen plazma homosistein düzeyleri ve oftalmik arter rezistivite indekslerinin kötü kontrollü tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda iyi kontrollü tip 1 diyabetli çocuklara ve sağlıklı çocuklara kıyasla artmış olmasının önemli bir sonuç olduğunu düşündük. Bu artışların hastalarımızın uzun dönemdeki takipleri sırasında diyabetik retinopati gelişmesi açısından risk oluşturabileceğini göz önüne almamız gerekmektedir. Kötü kontrollü tip 1 diyabetli hastalarımızda ileride retinopati gelişmesini önlemek için daha iyi kan şekeri kontrolü sağlamak, diyabet hastalığı için yanlış davranışlarını düzeltmek için program dahilinde hastaneye yatırarak eğitimlerini gözden geçirmeyi planladık. HbA1c düzeylerini aşağı indirmeyi hedefledik. Weber ve ark.'nın (27)

çalışmalarında izledikleri hastaların %50'sinde ortalama yaşları  $22\pm 5$  yıl, izlem süreleri ise  $15\pm 6$  yıl iken retinopati geliştiği, proliferatif retinopatili hastaların ortalama HbA1c'lerinin  $9,7\pm 1,6$ , non-proliferatif retinopatili hastaların HbA1c'lerinin  $9,0\pm 1,5$  ve retinopati gelişmeyen diyabetlilerin ortalama HbA1c'lerininse daha düşük  $8,1\pm 1,3$  olduğu bildirilmiştir. Diyabet hastalığının retina üzerindeki olumsuz etkilerinin gelişimini ve ilerlemesini önlemek için yaş ve hastalık süresi ne olursa olsun, iyi metabolik kontrol sağlamak temel hedef olmalıdır.

### Kaynaklar

1. Tsubakimori S, Fukuda M. Color Doppler Imaging of the orbital vessels. *Rinsho Byori* 2007;55:170-8.
2. Bursell SE, Clermont AC, Kinsley BT, Simonson DC, Aiello LM, Wolpert HA. Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:886-97.
3. Tamaki Y, Nagahara M, Yamashita H, Kikuchi M. Blood velocity in the ophthalmic artery determined by color Doppler imaging in normal subjects and diabetics. *Jpn J Ophthalmol* 1993;37:385-7.
4. Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner F. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ* 1992;305:678-83.
5. Grunwald JE, Dupont J, Riva CE. Retinal hemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1996;80:327-31.
6. Hernandez GMA, Reyes AP, Qintero M, Ayala E. Doppler ultrasound in type 1 diabetes: preliminary results. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001;76:175-80.
7. Zolog I. The epidemiology of diabetic retinopathy. *Oftalmologia* 1999;48:30-2.
8. Goldstein DE, Blinder KJ, Ide CH, Wilson RJ, Wiedmeyer HM, Little RR et al. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Results of a 12-year longitudinal study. *Ophthalmology* 1993;100:1125-31.
9. Corniescu G, Mocanu C. Prevalence of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus, in the Dolj district. *Oftalmologia* 2003;59:14-8.
10. Danne T, Kordonouri O, Hövener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabet Med* 1997;14:1012-25.
11. Lieb WE, Flaharty PM, Ho A, Sergott RC. Color Doppler imaging of the eye and orbit. A synopsis of a 400 case experience. *Acta Ophthalmol Suppl* 1992;204:50-4.
12. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989;173:511-6.
13. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol* 1991;109:527-31.
14. Saygili OB, Pelit A, Torun D, Tarhan NC, Pelit A, Yildirim T, et al. Value of color Doppler ultrasonography in the evaluation of orbital vascular flow in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis. *Acta Radiol* 2004;45:854-8.
15. Kaiser HJ, Schotzau A, Flammer J. Blood-flow velocities in the extraocular vessels in normal volunteers. *Am J Ophthalmol* 1996;122:364-70.
16. Legarth J, Nolsoe C. Doppler blood velocity waveforms and the relation to peripheral resistance in the brachial artery. *J Ultrasound Med* 1990;9:449-53.
17. Goebel W, Lieb WE, Ho A, Sergott RC, Farhoumand R, Grehn F. Color Doppler imaging: a new technique to assess orbital blood flow in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:864-70.
18. Baydar S, Adapınar B, Kebapçı N, Bal C, Topbas S. Colour Doppler ultrasound evaluation of orbital vessels in diabetic retinopathy. *Australasian Radiology* 2007;51:230-5.
19. Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner E. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ* 1992;305:678-83.
20. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of haemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652-9.
21. Clermont AC, Bursell SE. Retinal blood flow in diabetes. *Microcirculation* 2007;14:49-61.
22. Atabek ME, Pirgon O, Karagözoğlu E. Plasma homocysteine levels in children and adolescents with type 1 diabetes. *Indian Pediatr* 2006;43:401-7.
23. Pavá C, Ferrer I, Valls C, Artuch R, Colomé C, Vilaseca MA. Total homocysteine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:84-7.
24. Yıldırım C, Yaylalı V, Tatlıpınar S, Kaptanoğlu B, Akpınar S. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2004;218:102-6.
25. Blondel J, Glacet-Bernard A, Bayani N, Blacher J, Lelong F, Nordmann JPJ. Retinal vein occlusion and hyperhomocysteinemia. *Fr Ophtalmol* 2003;26:249-53.
26. Bouhanick B, Raguin H, Rohmer V, Ebran JM, Simard G, Limal JM. Description of microangiopathy in children with type 1 diabetes mellitus: a 19-year retrospective study. *Diabetes Metab* 2003;29:395-402.
27. Weber B, Burger W, Hartmann R, Hövener G, Malchus R, Oberdisse U. Risk factors for the development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986;29:23-9.