

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**DIABETİN OKÜLER KAN AKIMINA ETKİSİNİN DİNAMİK  
KONTUR TONOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SERKAN ÖZEN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. AVNİ MURAT AVUNDUK**

**DENİZLİ-2012**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**DIABETİN OKÜLER KAN AKIMINA ETKİSİNİN DİNAMİK  
KONTUR TONOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SERKAN ÖZEN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. AVNİ MURAT AVUNDUK**

**DENİZLİ-2012**

**Prof. Dr. Avni Murat AVUNDUK** danışmanlığında **Dr. Serkan Özen** tarafından yapılan “Diabetin oküler kan akımına etkisinin dinamik kontur tonometri ile değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması ...../...../2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından **Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**

**ÜYE**

**ÜYE**

**ÜYE**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.**

**...../...../2012**

**Prof. Dr. Mustafa KILIÇ  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŐEKKÖR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetiŐmemde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Avni Murat AVUNDUK, Prof. Dr. Volkan YAYLALI , Prof. Dr. Cem YILDIRIM, Yardımcı Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN ve Uzm. Dr. Semra ACER'e istatistik hesaplamalarında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Beyza AKDAĐ'a, tüm çalışma arkadaşlarıma ve Dr. Nur Yıtiz 'e, aileme teŐekkÖr ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VI
TABLolar, GRAFİKLER VE ŞEKİLLER	
DİZİNİ.....	VII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	IX
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
Diabetik Retinopati.....	2
Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
Retina Yapısı ve Fizyolojisi.....	3
Retinal hücrelerin Diabetteki Akıbeti ve Hiperglisemi.....	4
Biyokimyasal Bozukluklar ve Oksidatif stres.....	5
Retinopati Gelişimini Etkileyen Faktörler-yaş ,diabet süresi....	6
Sınıflandırma .....	7
Tedavi .....	10
Oküler Kan Akımı .....	14
Oküler Kan Akımı Ölçme Teknikleri.....	16
Dinamik Kontur Tonometre.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
BULGULAR .....	26
TARTIŞMA .....	35
SONUÇLAR .....	45
KAYNAKLAR .....	46

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**AGES:** Advanced glycation end products

**AU:** Aksiyel uzunluk

**DRP:** Diabetik retinopati

**DRS:**Diabetik retinopati study

**ETDRS:** Early treatment diabetic reinopathy study grup

**FAF:** Fundus florosein anjiografi

**GİB:** Göz içi basıncı

**fGİB:** Dinamik kontur tonometre ile yapılan ve *Goldmann* aplanasyon tonometresi ile yapılan göz içi basıncı ölçümleri arasındaki fark

**IGF:** İnsülin benzeri büyüme faktörü

**İRMA:** İntraretinal mikrovasküler abnormalite

**KMÖ,MÖ :** Kistoid Makula ödemi

**NKT:** Non-kontakt tonometre

**NOS:** Nitrik oksit sentaz

**NPDRP:** Nonproliferatif diabetik retinopati

**NV:** Neovaskülarizasyon

**NVD:** Neovaskülarizasyon at disk

**NVE:** Neovaskülarizasyon elsewhere

**OPA:** Oküler nabız amplitüdü

**ÖKD:** Ön kamara derinliği

**PDKT,DKT:** *Pascal* dinamik kontur tonometre

**PDRP,PDR:** Proliferatif diabetik retinopati

**PKC:** Protein kinaz C

**POKA:** Pulsatil oküler kan akımı

**PRP:** Panretinal fotojoagülasyon

**SKK:** Merkezi korneal kalınlık

**VEGF:** Vaküler endotelial büyüme faktörü

## TABLolar

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo-1</b> Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri .....	26
<b>Tablo -2</b> Çalışmaya dahil edilen gözlerin oftalmolojik muayene bulgularının gruplar arası karşılaştırılması	28
<b>Tablo -3</b> Gruplar arası sistemik hastalık ve ilaç dağılımı	29
<b>Tablo -4</b> Gruplarda lens ve cerrahi özgeçmiş dağılımı	31
<b>Tablo -5</b> Gruplarda OPA ile diğer parametrelerin ilişkisi	32
<b>Tablo -6</b> Gruplarda OPA ile cinsiyet ilişkisi	32
<b>Tablo -7</b> Gruplarda OPA ile sistemik hastalık ilişkisi	33
<b>Tablo -8</b> Gruplarda OPA ile geçirilmiş göz cerrahisi ilişkisi	33
<b>Tablo -9</b> Gruplarda OPA ile sistemik ilaç ilişkisi	34

## GRAFİKLER

<b>Grafik-1</b> Gruplarda sistolik ve diastolik arter basıncı ortalaması	26
<b>Grafik-2</b> Gruplarda To Air , To Pascal ortalaması	27
<b>Grafik-3</b> Gruplarda OPA ortalaması	27
<b>Grafik-4</b> Gruplarda cerrahi özgeçmiş dağılımı	30
<b>Grafik-5</b> Gruplarda OPA ile diğer parametrelerin ilişkisi	30

## ŞEKİLLER

<b>Şekil-1</b> Pascal dinamik kontur tonometresi	18
<b>Şekil-2</b> DKT'nin basınç sensörü	18
<b>Şekil-3</b> OPA	20
<b>Şekil-4</b> DKT'nin ölçüm sonuçlarının dijital ekranda görüntüsü	20

## ÖZET

### **Diabetin Oküler Kan Akımına Etkisinin Dinamik Kontur Tonometre ile değerlendirilmesi**

Dr.Serkan Özen

DRP'nin oküler kan akımı üzerine olan etkisinin anlaşılabilmesi için oküler kan akımını değerlendirebilmek önem arz etmektedir. Bu çalışmada diabetik retinopatinin oküler kan akımı üzerine olan etkilerinin, Pascal dinamik kontur tonometrisi ile araştırılması ve Pascal dinamik kontur tonometri ölçümlerini etkilediği düşünülen faktörlerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğinde Ocak 2012-Mayıs 2012 tarihleri arasında muayenesi yapılan ardışık 50 Proliferatif Diabetik Retinopatili (lazer tedavisi uygulanmış) göz (Grup 1), 50 Nonproliferatif Diabetik Retinopatili(lazer tedavisi uygulanmamış) göz (Grup 2) ve 50 sağlıklı göz (Grup 3) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar, OPA ölçümünü de içeren tam oftalmolojik muayeneden geçirildiler. PDRP (lazerli) grubundaki olguların OPA(oküler puls amplitüd) ortalaması ( $2,6 \pm 1,4$ ), NPDRP (lazersiz) grubundaki ( $3,3 \pm 1,1$ ) olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p=0,006<0,01$ ). PDRP(lazerli) ve NPDRP(lazersiz) grubundaki olguların OPA ortalaması ile kontrol grubundaki olguların OPA ortalaması( $3,1\pm 1,0$ ) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). Tüm gruplarda OPA değerleri ile Sistolik Arter Basıncı değerleri arasında ve sistolik-diastolik basınç farkı değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edildi.

Ülkemizde sıkça görülen DRP'li olgulardaki oküler kan akımını pascal dinamik kontur tonometre ile ölçülen OPA değerini kullanarak, kontrol olguları ile karşılaştırdık. Gruplar arasında PDRP'li grupta OPA anlamlı düşük tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Dinamik kontur tonometre, diabetik retinopati, oküler kan akımı, tonometre,oküler nabız amplitüd(OPA)



## SUMMARY

### **Evaluation of ocular blood flow by dynamic contour tonometer in patients with diabetic retinopathy**

Serkan ÖZEN, MD

Cases of diabetic retinopathy, pulsatile ocular blood flow and choroidal blood flow have been reported to be reduced. Alterations in ocular blood flow, which is thought to be secondary to diabetic retinopathy, is hypothesized to lead to both low perfusion pressure and insufficient autoregulation. Aim of this study was to evaluate the ocular pulse amplitude (OPA), ocular blood flow and the ocular factors that effect OPA in diabetic retinopathy using dynamic contour tonometry (DCT).

Study was performed on 50 eyes of 50 patients that have PDRP (with panretinal photocoagulation), 50 eyes of patients that have NPDRP (without panretinal photocoagulation), 50 eyes of 50 patients that have no ocular pathology in the routine eye examination. All patients underwent complete ophthalmic examination including ocular pulse amplitude values determined by dynamic contour tonometry. In PDRP group mean OPA was  $2,6 \pm 1,4$  mmHg. In NPDRP group mean OPA was  $3,3 \pm 1,1$  mmHg. In normal group mean OPA was  $3,1 \pm 1,0$  mmHg. There was significant difference between groups. PDRP group's mean OPA was significantly lower than the NPDRP's mean OPA ( $p=0,006 < 0,01$ ). And also there was a significant positive correlation between OPA and systolic blood pressure in all groups.

Diabetic retinopathy is a common situation in our country. Ocular pulse amplitude (OPA) that indirectly reflects ocular blood flow was measured by dynamic contour tonometry in patients with diabetic retinopathy, compared with controls. There was significant difference in the OPA values between healthy, PDRP and NPDRP.

Key words: Dynamic contour tonometer, diabetic retinopathy, ocular blood flow, tonometer, ocular pulse amplitude

## GİRİŞ

Diabetes Mellitus, en sık rastlanan endokrin bozukluk olup, günümüzde bir çok ülkede epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Diabetes Mellitusun akut ve kronik komplikasyonları bulunmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleriyle insülin ihtiyacını karşılamak ve akut komplikasyonları önlemek mümkün olsa da kronik komplikasyonların gelişimi maalesef kaçınılmazdır. Diabetin kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biri de diabetik retinopatidir (2). Diabetik retinopati, diabetin en sık rastlanan ve körlüğe neden olan komplikasyonudur. Klinik çalışmalarda diabetik retinopatideki azalmış koroidal kan akımı gösterilmiştir (3).

Panretinal fotokoagülasyon (PRP-lazer) proliferatif diabetik retinopatide iskemi sonucu gelişen komplikasyonları önlemeye yönelik en etkili yöntemlerden biridir. İskemik alanların ısıyla yakılması sonucu bu alanlardan vazoproliferatif maddelerin salgılanmasını durdurarak etki gösteren argon lazer fotokoagülasyon oftalmolojide oldukça sık kullanılır.

DRP'nin oküler kan akımı üzerine olan etkisinin anlaşılabilmesi için oküler kan akımını değerlendirebilmek önem arz etmektedir. *Pascal* dinamik kontur tonometre (PDKT), ölçümlerini kardiyak siklusları takip ederek, sürekli biçimde yapmaktadır. Sistol ve diastol sırasında göze gelen kan akımları arasındaki fark oküler nabız amplitüdü (OPA) olarak adlandırılır ve PDKT, devamlı ölçüm yapabilmesi sayesinde hem GİB'ni hem de OPA'nü ölçebilmektedir.

Bu çalışmada lazer tedavisi yapılmış proliferatif diabetik retinopatili ,lazer tedavisi yapılmamış non proliferatif diabetik retinopatili ve tamamen normal retinası olan hastalarda dinamik kontür tonometre(Pascal dinamik kontur tonometre -Ziemer Ophthalmic Systems AG, CH-2562 Port, Switzerland) kullanılarak oküler nabız amplitüdüne(oküler puls amplitüd-OPA) bakılmıştır. DRP ve DRP evrelerinde DKT ile ölçülen OPA değerinin normal gözlerden farklı olduğunu gösteren çalışmalara literatürde nadir rastlanmaktadır. Bu çalışmada diabetik retinopatinin oküler kan akımı üzerine olan etkilerinin, Pascal dinamik kontur tonometrisi ile araştırılması ve Pascal dinamik kontur tonometri ölçümlerini etkilediği düşünülen faktörlerin araştırılması hedeflenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.DİABETİK RETİNOPATİ

#### 2.1.1 Tanım

Diabetes Mellitus (DM), genetik ve immün yapının sebep olduğu bir dizi patolojik olaylar sonucu, beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, kesin yokluğu, kısmi azlığı veya etkisizliği sonucu, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hemen hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan kronik, metabolik bir hastalıktır (1).

Diabetin en sık körlüğe yol açan oftalmik komplikasyonu ise diabetik retinopatidir (DRP) (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-64 yaş arası yeni tanı almış körlük olgularının en sık sebebi diabetik retinopatidir. Her yıl yeni körlük olgularının %10'undan, 45 yaşın üzerinde ise %20'sinden sorumludur (2). Tanı anında diabetik hastaların yaklaşık %25'inde diabetik retinopatinin herhangi bir formu mevcuttur. İnsidansı ve şiddeti zamanla artar. Sonuç olarak tüm diabetiklerin %90'ından fazlasında hayatlarının herhangi bir döneminde diabetik retinopati gelişir (4).

#### 2.1.2Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü, şu anda dünya üzerinde yaklaşık 170 milyon DM hastası olduğunu ve 2030 yılında bu rakamın 360 milyona çıkacağını tahmin etmektedir(5). Diabetik retinopati edinsel körlük nedenlerinin başında gelir. Diabeti olan hastalar, olmayanlara göre 50-80 kat fazla körlük riski taşımaktadır (6). DM'da DRP dışında glokom ve katarakt gibi diğer göz komplikasyonlarının görülme sıklığı da artmıştır. DRP'ye bağlı komplikasyonlar oftalmik harcamaların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (6). Diabetes Mellitus tanısı konulduktan sonraki ilk birkaç yıl içinde DRP görülme riski düşükken, 25 yıl sonra yaklaşık %90 oranında DRP görülmektedir (6). Diabet, genel olarak iki klinik formda görülmektedir (7):

i- Tip 1 DM:%5-10 oranında görülür. Pankreas adacık beta hücrelerinin tahribatı sonucu gelişen insülin yetmezliği asıl nedendir.

ii- Tip 2 DM: Tüm DM vakalarının %90-95'inden sorumludur ve asıl neden

insülin direncidir.

DM'da hiperglisemi süresi ve şiddetiyle doğru orantılı olarak kronik tahrip edici makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon oranı artmaktadır (8). DM'un makrovasküler komplikasyonları; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diabetik ayak ve enfeksiyonlardır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise diabetik retinopati, nöropati ve nefropatidir (9).

### **2.1.3. Patofizyoloji**

#### **2.1.3.a Retina Yapısı ve Fizyolojisi ve Retinal hücrelerin diabetteki akıbeti**

##### **Retina Yapısı ve Fizyolojisi**

Retina, pigment epiteli ile vitreus arasında yer alan ve ışığa duyarlı olan gözün en iç tabakasıdır. 4 ana hücre tipi içerir: nöronlar (fotoreseptör, ganglion, bipolar, horizontal ve amakrin hücreler), mikroglia (doku makrofajları), makroglia (Müller hücreleri ve astrositler) ve mikrovasküler hücreler (perisitler ve endotel hücreleri) (10). Nöronlar ışığı algılar ve elektriksel iletilere çevirerek optik sinir yoluyla beyine iletirler. Müller hücreleri ve astrositler, nöronlarla vasküler hücreler arasında bulunurlar ve beslenme ile regülasyondan sorumludurlar. Retinal damarlar nöral retinanın iç yarısında bulunur. Retinal kapiller duvarı, bazal membran denilen bir bağ dokusu ile sarılmıştır. Perisitler ve endotel hücreleri tek tabaka halinde bazal membranın üzerinde bulunur. Endotel hücreleri arasında bulunan sıkı kavşaklar (tight junction) dolaşımdaki proteinlerin damar dışına çıkmasını önler ve iç kan retina bariyerini oluştururlar (11). Düz kas hücreleri olan perisitler, retinal kapillerler etrafında aralarında düzenli boşluklar olacak şekilde sıralanırlar ve endotel hücreleri ile doğrudan temas halindedirler. Mikroglial hücreler, diğer tüm retinal hücre tipleriyle etkileşirler ve yakın çevredeki enfeksiyon, enflamasyon gibi stres durumlarında uyarılarak proinflamatuvar sitokinler salgırlar. Ayrıca apoptotik ve nekrotik hücreleri fagositoz yoluyla ortamdan uzaklaştırırlar (11).

## **Retinal hücrelerin Diabetteki akıbeti**

Diabette, süregelen hiperglisemik çevre nedeniyle, kan retina bariyeri bozulur. Bu durum diabetik retinopati gelişim sürecindeki en erken değişikliklerden biridir. Hiperglisemi sonucu retinal hücrelerde pek çok biyokimyasal değişiklik görülür. Nöral hücreler ve Müller hücrelerinde apoptoz artışı, endotelial hücre ve perisit kaybı sonucu aselüler damar ve hayalet perisit gelişimi görülür (13,14).

Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar çözülür ve bunun sonucunda makromoleküller damar dışına sızar (2). Damar duvarının iç tarafındaki endotel hücreleri çoğalarak hasarlı alanı onarmaya çalışır. Bunun sonucunda kapiller blokaj gelişir ve küçük hemoraji odakları ve sarı birikintiler (sert eksüdalar) meydana gelir. Perisit kaybı klinik olarak saptanamaz, bu nedenle diabetik retinopatide en erken gözlenen klinik bulgu mikroanevrizmalardır. Mikroanevrizmalar, retinal damar yapılarındaki tüm hücresel elemanların kaybı sonucu aselüler damar oluşumu neticesi ortaya çıkar. Bu bulgular, background (başlangıç) retinopati olarak adlandırılır. Daha sonra, kapiller kan akımının olmadığı ve iskemi gelişen alanların kenarlarında anormal dilate kapillerlerin görülmesiyle karakterize non proliferatif evre meydana gelir. Non proliferatif retinopatinin şiddeti zamanla artar ve önce preproliferatif ve sonra proliferatif evreye geçilir. Proliferatif retinopatinin göstergesi retinal iskemi ve hipoksi sonucu gelişen neovaskülarizasyondur (12). Oluşan bu yeni retina damarları hayli frajil ve vitreye doğru büyüme eğilimindedir. Retinada fibröz proliferasyon ve vitreusda skar oluşumu, traksiyonel retina dekolmanına ve nihayetinde körlüğe yol açar.

### **2.1.3.b Hipergliseminin rolü**

Hipergliseminin kontrolü, diabetik retinopati gelişimini önlemek veya geciktirmek için en iyi tedavi stratejisidir (15). Ancak sıkı glisemik kontrol, hayat boyu devam eden bu hastalıkta hipoglisemi gelişimi açısından tehlike arz edebilir. Hiperglisemiden başka, gebelik, puberte ve hipertansiyon gibi diabetik retinopati gelişimine katkıda bulunan faktörlere de dikkat edilmesi gerekir.

### **2.1.3.c Biyokimyasal bozuklukların rolü**

Hipergliseminin retinopati gelişimine etkisini anlamak için bir çok biyokimyasal anormallik ileri sürülmüştür. Bunlardan bazılarına örnek olarak, polyol yolağının hızlanması, protein kinaz c aktivasyonu, ileri glikolizasyon son ürünlerinin (AGEs) artması, oksidatif stres, heksozamin biyosentez yolunun aktivasyonu ve büyüme faktörlerinin rolü sayılabilir. Polyol yolağının ilk basamağı aldoz redüktaz enzimi ile glukozdan polyol-sorbitol sentezlenmesidir. Bu basamakta NADPH hidrojen verici olarak görev yapar. İntraselüler glukoz düzeyleri arttığında bu yol aktive olur ve NADPH tüketimi artarak glutatyon redüktaz azalır (16).

Diabetik retinopati ile ilişkilendirilen diğer bir biyokimyasal olay, protein kinaz c (PKC) aktivasyonudur. Retinal PKC diabetik retinopatide artar (17,18). PKC aktivasyonu, kan basıncı düzensizlikleri, damar geçirgenliğinde artış, vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) aktivasyonu ve yeni damar oluşumunun uyarılmasıyla ilişkilendirilmiştir (19,20).

Diabetik retinopatide, retinal kapillerlerde AGEs gözlenir ve bu maddeler perisit kaybına neden olur (21). Glikolizin alternatifi olan ve hiperglisemide artan fruktoz 6 fosfat tarafından aktive edilen heksozamin biyosentez yolu da diabetik retinopatide suçlanmaktadır. Bu yolağın aktivasyonu, retinal nöron ve endotelial hücre apoptozunda ve perisit çoğalmasının inhibe olmasında suçlanmaktadır (21).

### **2.1.3.d Oksidatif stresin rolü**

Retina, çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin bir dokudur ve yüksek glukoz oksidasyonu ile oksijen alım kapasitesine sahiptir. Diabette serbest oksijen radikalleri artar ve bunun sonucunda oksidatif stres gelişir. Serum hidroksiperoksit miktarında artış, diabette, retinopati prevalansında artışa neden olur (22). Sitokrom C'nin sitozol içine sızması sonucu retinal mitokondrial fonksiyonlar bozular. Yüksek oksidatif stres, retinada bazal membran kalınlaşması ve kapiller hücre apoptozunda rol oynar. Reaktif oksijen türleri, güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin- 1 ve vazodilatasyonda rol oynayan nitrik oksit sentazı (NOS) artırır. Endotelin- 1 aynı zamanda ekstraselüler matriks proteinlerini artırarak bazal membran kalınlaşmasına

neden olur. Sonuçta oksidatif stres, diabetik retinopati patogenezi ile ilişkili yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur (22).

#### **2.1.4. Diabetik retinopati gelişimini etkileyen faktörler**

##### **2.1.4.a Yaş**

Yaş arttıkça DRP gelişme riski de artmaktadır (23).

##### **2.1.4.b Diabetin süresi(24,25,26)**

NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus; İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus)'de ise diabetin başlangıcından yaklaşık 11 yıl sonra proliferatif diabetik retinopati (PDR) %3 oranında görülmüştür (26).

##### **2.1.4.c Kan glukoz düzeyi**

Genel görüş, kan glukoz düzeyinin kontrolü ile diabete ait mikrovasküler komplikasyonların, en azından ortaya çıkış süresinin uzatılabileceği şeklindedir. Sıkı,glisemik kontrolün, diabetik retinopati insidansını azalttığını belirten çalışmalar vardır. Yine PDR'nin de kötü glisemik kontrole sahip hastalarda daha erken geliştiği belirtilmektedir (27).

##### **2.1.4.d Genetik faktörler**

##### **2.1.4.e Sistemik faktörler**

Diabetik nefropati, retinopatinin bir göstergesi olabilir. Sistemik hipertansiyonla da retinopati arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Ama, nefropati yokluğunda, tek başına hipertansiyon çok güçlü bir risk faktörü değildir (21). Retinopatisi olmayan diabetik hastalar gebe kaldığında, background (başlangıç) diabetik retinopati (BDR) gelişme ihtimali yaklaşık %10'dur. Doğum sonrası bir miktar kendiliğinden gerileme olabilir. BDR'li gebelerin yaklaşık %4'ünde PDR'ye ilerleme görülür(28) .

#### **2.1.4.f Oküler faktörler**

Glokomun, diabetik retinopati prevalans ve şiddetini azalttığı ileri sürülmektedir. Yüksek miyopide diabetik retinopati yavaş seyretmektedir . Asteroid hyalozis gibi vitreus dejenerasyonlarında, travma ve inflamatuvar hastalık gibi nedenlerle koryoretinal skar gelişen gözlerde diabetik retinopatinin daha az şiddetli seyrettiği gözlenmiştir. Bu etkinin, retinal metabolizmanın yavaşlamasına bağlı olduğu iddia edilmektedir(29) .

#### **2.1.5. Sınıflandırma**

Diabetik retinopati genel olarak 4 evrede sınıflandırılır (30,31):

- 1- Preretinopati (Başlangıç diabetik retinopati)
- 2- Nonproliferatif diabetik retinopati
- 3- Preproliferatif DRP
- 4- Proliferatif DRP

#### **2.1.5.a Preretinopati**

Karakteristik özelliği oftalmoskopi ile görülebilen fundus lezyonlarının olmamasıdır(19).

#### **2.1.5.b Nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR)**

Zemin DRP de denilen NPDR, oftalmoskopik bulguların başladığı ve görüldüğü evredir. Bu evrede gözlenen en erken histolojik değişiklikler, retinal kapillerlerde bazal membran kalınlaşması ve perisit kaybıdır. Bu değişiklikler sonrası, damar bütünlüğü ve geçirgenliği bozulur. Karakteristik oftalmoskopik değişiklikler şunlardır:

Mikroanevrizmalar (MA): Oftalmoskopik olarak gözlenebilen ilk değişikliklerdir. Esas olarak iç nükleer tabakada bulunurlar. Oftalmoskopik muayenede küçük kırmızı spotlar şeklinde görülürler. FFA'da erken venöz fazda ve ven tarafında görülürler. Maküla temporalinde görülmeleri daha sıktır. MA



sayısındaki değişim, progresyon hakkında bilgi verir. Perisit kaybının kapiller duvarı zayıflatması ve progresif retinal hipoksiye karşı proliferatif hücrel cevap, MA oluşumunu açıklayıcı teorilerdir. Çapları 12-200 µm arasında değişir. Hem retinal kapillerlerde hem de koryokapillariste izlenirler. Perisit kaybının olduğu kapiller duvar bölgelerinde, kese şeklinde genişlemelerle başlarlar. Bazal laminası bulunmasına rağmen, su ve büyük moleküllere geçirgendirler. Floresein, mikroanevrizmalardan kolayca geçebilir ve böylece FFA'da oftalmoskopik muayeneden daha fazla sayıda MA gözlenir (19).

**İntraretinal hemorajiler:** Kırılgan kapillerler veya mikroanevrizmalardan kaynaklanabilirler.

**Sert eksudalar:** Retinanın iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarında lokalizedirler. Kan retina bariyerinin bozulması sonucu, lipoproteinler ve lipid yüklü makrofajların damar dışına çıkmasıyla oluşurlar. Makülada biriken sert eksudalar, radyal uzantılar şeklinde gözlenirler (sirsinat retinopati).

**Retinal ödem:** İç kan retina bariyerinin bozulması sonucu oluşan retinal kalınlaşmayla karakterizedir.

**Maküler ödem:** Diabetik retinopatide, hangi evre olursa olsun, en yaygın görme kaybı sebebidir. Diabette prevalansı %10 civarındadır. Maküler ödem, fokal veya diffüz olabilir.

Fokal ödem, mikroanevrizmalardan fokal sızıntı nedeniyle gelişir. Fokal ödem alanları, genelde sert eksuda halkalarıyla çevrelenmiştir. Şiddetli olgularda retina altında eksuda birikebilir. Subretinal eksuda, retina pigment epitelinde fibröz metaplaziye yol açarak, makülada fibröz plak gelişimine neden olabilir.

Diffüz maküler ödem, arka kutupta bir kısım retinal kapillerlerde tıkanıklık sonucu, kalan kapillerlerde kompensatuar dilatasyon ve bunun sonucunda diffüz sızıntı nedeniyle meydana gelir. İç kan retina bariyerinin (endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar) yaygın bozukluğu, su ve küçük moleküllerin geçişine izin verirken, lipoproteinler gibi büyük moleküller geçişine izin vermez. Diffüz maküler ödem, sıklıkla iki taraflı ve simetriktir. Uzun süren olgularda foveada kistoid maküler ödem gelişir.

Fokal ve diffüz maküler ödemden başka, iskemik maküler ödem de gelişebilir. FFA'da maküler bölgede kapiller nonperfüzyon alanları görülmesiyle tanınır.

### **2.1.5.c Preproliferatif diabetik retinopati (PPDR)**

Nonproliferatif evreden proliferatif evreye geçiş ara evresidir. Artmış retinal hipoksiye ait klinik bulgular izlenir. Bu bulgular, venöz boncuklanma, yumuşak eksudalar (cotton wool spot), multipl retinal hemorajiler, arteriyoller oklüzyon, venöz halka (loop) formasyonu, intraretinal mikrovasküler bozukluklar (IRMA: intraretinal microvascular abnormalities) ve FFA'da geniş kapiller nonperfüzyon alanlarıdır.

Vasküler değişiklikler: Venöz boncuklanma (beading), halka oluşumu (looping: venin normal seyrinden sapması olarak tanımlanabilir.) ve sosis benzeri (sausage-like) venöz segmentasyonlar gözlenebilir. Arteriyoller daralmış ve silinmiştir.

Yumuşak eksudalar: Sinir lifi tabakası infarktlarıdır. Prekapiller arteriyoller oklüzyona bağlı, aksonal iskemi neticesi görülürler.

IRMA: Retinal kapillerlerdeki irregüler, segmental dilatasyonu tanımlamak için kullanılır. FFA'da NV bol miktarda sızdırırken, IRMA'da sızıntı çok hafiftir veya yoktur. Etraflarında geniş kapiller hipoperfüzyon alanları bulunur. IRMA'lar ana retinal kan damarlarını çaprazlamazlar ve sızıntı sonucu retinal ödeme sebep olabilirler. PPDR'li gözlerin yaklaşık yarısı, 12-24 ay içinde proliferatif safhaya geçer.

### **2.1.5.d Proliferatif diabetik retinopati (PDR)**

Karakteristik bulgusu retina ve optik disk neovaskülarizasyonudur. Yeni damar oluşumları, vitreoretinal ara yüzeye doğru büyüyerek, preretinal fibrozis, vitre içine ve subhyaloid boşluğa kanama, traksiyonel retina dekolmanı ve körlüğe neden olurlar. PDR, rubeosis iridis ve neovasküler glokomla komplike olabilir. Tüm diabetiklerin yaklaşık %5-10'unu etkiler. Proliferatif damarlar genellikle venöz kökenlidir. Optik diskten veya optik diskin bir disk çapı yakınındaki alandan köken aldıklarında disk neovaskülarizasyonu (neovascularization of the disk:NVD), kalan

diğer retina alanlarından köken aldıklarında ise diğer alanların neovaskülarizasyonu (neovascularization elsewhere: NVE) olarak isimlendirilirler. NV'ler, retinal hipoksi sonucu endotelial hücre proliferasyonu ve vitre kontraksiyonunu stimüle eden faktörlerin salınımı sonucu oluşur. Bu faktörler, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme hormonu (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olarak sıralanabilir (32).

Bu faktörler arasında üzerinde en fazla çalışılan VEGF'dir. PDR'li hastalardan alınan vitre örneklerinde, NPDR'li hastalara göre VEGF konsantrasyonunun anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir. Vitreusun, proliferasyon gelişiminde mekanik etkisinin olduğu belirtilmektedir. Arka vitreus yüzeyi, proliferasyon sahalarında retinal damarlara yapışmış halde bulunur ve proliferatif dokunun tutunabileceği bir iskelet oluşturur ve bunun sonucunda traksiyonel kuvvetlere bağlı olarak traksiyonel retina dekolmanı gelişir. Daha önce gelişmiş arka vitre dekolmanı (PVD), traksiyonel retina dekolmanı gelişimini önler ya da en azından geciktirir.

NV, en sık optik sinir yakınında görülür. NVE'ler ise, nonperfüze retina alanlarına komşu olmaya meyillidir.

Vitreus hemorajisi: Vitreus kontraksiyonu sonucu, arka vitreye yapışık durumdaki fragil damarların yırtılması sonucu oluşur.

Retina dekolmanı: Traksiyonel tiptedir. Regmatojen retina dekolmanının aksine, konkav ve hareketsizdir.

#### **2.1.6. Ayırıcı Tanı**

Oküler iskemik sendrom, Coats hastalığı, retinal ven tıkanıklıkları, hipertansif retinopati, retinal telenjiektaziler, orak hücreli retinopati ve radyasyon retinopatisi, diabetik retinopatiye benzer bulgular gösterebilirler.

#### **2.1.7. Tedavi**

Diabetik retinopati gelişimini önlemek veya geciktirmek için, kan glukoz düzeyi ve kan basıncı kontrolünün insidans ve progresyonu azaltabileceği

belirtilmektedir. Amerikan Diabet Derneği (ADA), tüm diabetiklerde, diabetik retinopatinin de dahil olduğu uzun süreli komplikasyonların, glikozile hemoglobin (HbA1c) miktarının %7'nin altında olması durumunda azaltılabileceğini belirtmiştir. Diyet ve egzersiz, kan glukoz regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu için, diabetik hastalarda komplikasyon gelişimi açısından önemli role sahiptir (33).

NPDR'de, iyi metabolik kontrol ve izlem çoğu kez yeterlidir. PPDR, PDR ve makülopati geliştiğinde ise lazer, vitre içine steroid veya anti-VEGF uygulanması gerekebilir. Vitre içi hemoraji, traksiyonel veya kombine traksiyonel-regmatojen retina dekolmanı vitreoretinal cerrahi için endikasyon oluştururlar.

### **2.1.7.a Fotokoagülasyon**

Fotokoagülasyon, harap edici bir tedavi yöntemidir. Işığın, oküler pigmentler (melanin, hemoglobin ve ksantofil) tarafından absorpsiyonu ve ısıya dönüştürülmesine dayanır. Fotokoagülasyonun etkinliği, ışığın oküler ortamları ne kadar penetre ettiğine ve hedefteki pigment tarafından ne kadar absorbe edildiğine bağlıdır. Yeterli miktarda enerji absorpsiyonunu takiben, dokularda enerjinin yaptığı primer hasar ve sonrasında da onarım başlar. Lazer, primer hasarı iyonizasyon, termal etki, termoakustik veya mekanik etki ya da fotoablasyon yoluyla oluşturur. RPE (retina pigment epiteli) üzerine düşen lazer ışığı, melanin hücrelerinde ısınmaya ve sonuçta komşu RPE hücrelerinde, fotoreseptörlerin dış segmentlerinde ve koroidin yüzey elemanlarında ısı etkisiyle tahribata yol açar. Bu hasardan sonraki onarım sürecinde, glial skar dokusu gelişir.

### **Panretinal Fotokoagülasyon (PRP)**

PRP'de, yaygın periferik nonperfüzyon alanlarına geniş yanıklar uygulanır. Yanıklar arasında, genelde bir yanık boyu boşluk bırakılır ve gri-beyaz bir yanık oluşturulur. Tedavi 1-4 seansta tamamlanır. PRP'nin birkaç seansta tamamlanması, PRP sonrası maküler ödem insidansını azaltır (11). Günümüzde, PRP seansları esnasında üç farklı dalgaboyuna sahip lazer çeşidi kullanılmaktadır (34); Argon Lazer, Kripton Lazer, Diod Lazer.

PRP'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber ileri sürülen görüşler şunlardır:

1- Retinanın harabiyeti, geri kalan sağlam alanların daha iyi perfüzyonuna yol açar.

2- Dış retinal tabakaların lazer yanıkları sonucu incilmesi, oksijenin ve koryokapillaristen gelen neovaskülarizasyonu inhibe edici maddelerin, iç retinal katmanlara daha iyi bir şekilde nüfuz etmesine olanak sağlar.

3- İskemik retinanın destrüksiyonu, vazoproliferatif faktörlerin salınımını azaltır.

4- Doku ihtiyacının azalması sonucu, retinal vaskülarizasyon geriler. PRP'nin en önemli komplikasyonları Maküler hasar( Fovea yanığı ,Maküler ödem,Maküler pucker) Koroid ve retina hemorajisi,Fibröz doku kontraksiyonu,Gece körlüğü,Renkli görmede bozulma,Görme alanında daralma, İris yanıkları, Koroidal efüzyon, Vitreus hemorajisidir(34).

Tedavi edilmemiş PDR'nin prognozu son derece kötüdür. NV olan gözlerin yarısından fazlası, 5-6 yıl içinde, görme fonksiyonlarını yitirir (32).

PRP'nin diabetteki etkinliği, 1970'lerde ve 80'lerde yapılan 2 büyük randomize kontrollü çalışma ile DRS(Diabetic Retinopathy Study) ve ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group) ile kanıtlanmıştır (33,34). Diğer randomize kontrollü çalışmalar ve 2243 diabetik retinopati hastasının meta analizinde de PRP'nin DRP'de etkin bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (37).

**Fokal Lazer:** Diabetik maküler ödem (DMÖ) tedavisinde uygulanan bir yöntemdir. DMÖ için tedavi stratejisi, sızıntının nedenine ve yaygınlığına bağlıdır. Fokal sızıntı sonucu gelişen bir maküler ödemden bahsediliyorsa, mikroanevrizmalar direkt fotokoagüle edilirler. ETDRS çalışmasında, klinik anlamlı DMÖ'ü olan 1490 göze fokal lazer uygulanmış ya da lazersiz takip yapılmış, 3 yıl sonunda, lazer uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre, görme kaybının, belirgin biçimde az olduğu görülmüştür (40).

Foveal yanık, santral görme alanı defekti, renkli görmede bozulma, retinal fibrozis ve lazer skarının genişlemesi, fokal lazerin yan etkileridir (41).

### **2.1.7.b İntravitreal Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler, potent antienflamatuar ve antianjiogenik etkilere sahiptir. İntravitreal triamsinolon (İVTA:triamsinolon asetonidin vitre boşluğuna enjeksiyonu), DMÖ'de etkinliği kanıtlanmış bir tedavi şeklidir (40,41,42).

### **2.1.7.c İntraviteal Antianjiogenik ajanlar**

Günümüzde, DMÖ tedavisinde, VEGF baskılayıcı olarak, 3 ajan kullanılmaktadır. Pegaptanib (Macugen;Pfizer), yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (AMD) kullanılan, VEGF'in 165 izoformuna spesifik bir VEGF inhibitörüdür. DMÖ'ü olan 172 hastanın katıldığı bir çalışmada, intravitreal pegaptanibin hastaların %34'ünde görme keskinliğinde en az 10 harf artışa neden olduğu, plasebo grubunda ise bu oranın ancak %10 civarında kaldığı görülmüştür (44).

Ranibizumab (Lucentis; Genentech), neovasküler AMD'de kullanılan diğer bir anti-VEGF ajandır. DMÖ ve DRP'de de faydalı olduğu belirtilmektedir (45). Bevacizumab (Avastin; Genentech), intraoküler kullanım onayı bulunmayan ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Neovasküler AMD, DMÖ ve PDR'de etkili olduğu gösterilmiştir (46).

### **2.1.7.d Cerrahi Tedavi**

#### **Diabetik maküler ödem'de cerrahi**

Diffüz Diabetik Maküler Ödem, genellikle fokal lazere cevap vermemekte, ancak vitrektomiden yarar görebilmektedir (46). Günümüzde, DMÖ hastalarında OKT'de (optik koherens tomografi) vitreomaküler traksiyon varlığı vitrektomi için en önemli endikasyonu teşkil etmektedir (47).

#### **Vitre hemorajisi ve PDR'de cerrahi**

Bir aydan uzun süren vitre hemorajisi varlığında veya traksiyonel retina dekolmanı gelişiminde vitreoretinal cerrahi düşünülmelidir.

## **2.2. OKÜLER KAN AKIMI**

İnsan vücudunda, non-invaziv olarak kapiller kan akımının izlenebildiği tek organ gözdür. Gözün kanlanması oftalmik arter sağlar. Oftalmik arter, internal karotid arterin kranyum dışındaki tek dalıdır. Oftalmik arter, gözün majör damar yatakları olan retina ve uveayı besler. Ana dalları, ekstaoküler kasları besleyen dallar, santral retinal arter ve posterior silyer arterlerdir. Uveal sistem (iris, koroid ve silyer cisim) posterior silyer arterlerden beslenir. Kısa posterior silyer arterler sklerayı optik sinirin insersiyon yerinin etrafında delerek göze girerler. Bu damarlar, optik sinirin ön kısmının büyük bölümünü ve peripapiller koroidi beslerler. Bazı kısa arka silyer arterler dallanmadan doğrudan koroide girerken, bazıları dallandıktan sonra skleraya girip hem koroide hem de optik sinire yönelirler. Kısa posterior silyer arterler sıklıkla perinöral sklerayı çevreleyen Zinn-Haller halkasını da oluştururlar. Bu arteriyel halka optik sinirin ön kısmının bir bölümünü, peripapiller koroidi ve piamateri beslemektedir .

Koroidin dış tabakaları fenestrasız büyük damarlardan müteşekkil iken, iç tabakalarındaki damarlar nisbeten daha küçüktür. Koroidin en iç tabakası olan koriokapillaris, çok sayıda anastomoz yapan fenestralı kapillerlerden oluşur. Bu kapillerler, optik sinirin kapillerlerinden farklıdır. Kısa posterior silyer arterler optik sinir başının büyük kısmını ve koriokapillarisin ekvatora kadar olan bölümünü kanlandırır. Koriokapillarisin ekvatorun önündeki bölümü uzun arka silyer arterler ve ön silyer arterlerden beslenir. Uzun arka silyer arterler sklerayı deldikten sonra, suprakoroidal boşlukta öne doğru seyrederek ora serrata yakınlarında dal verirler. Her bir uzun posterior silyer arter, arkaya doğru 3-5 dal vererek ekvatorun önündeki koriokapillaris besler. Ön silyer arter oftalmik arterin bir dalıdır. Oftalmik arterden çıktıktan sonra öne doğru seyrederek irisin büyük bir bölümünü beslemektedir. İrise ulaşmadan önce 8-12 dal verir ve bu dallar arkaya doğru yönelen uzun posterior silyer arterle birlikte ön koriokapillaris besler. Ön koriokapillaris ile arka koriokapillaris arasında fonksiyonel anastomoz gösterilememiştir. Bunun

sonucunda, periferik koroidal sınır bölgesi (peripheral choroidal watershed zone) denen bölge oluşmuştur .

Koryokapillarisin venöz drenajının büyük kısmı, vortex venlerine olur. Küçük bir bölümü ise ön silyer venlere olur. Vortex venleri, alt ve üst oftalmik venlere boşalırlar. Üst oftalmik ven, süperior orbital fissürden geçerek kavernöz sinüse dökülür. Alt oftalmik ven, üst oftalmik vene bir dal verdikten sonra, alt orbital fissürden geçerek orbitayı terk eder ve pterigoid pleksusa dökülür .

Retina, oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter (CRA) tarafından beslenir. CRA, globun yaklaşık 12 mm gerisinde optik siniri deler ve santral retinal venle beraber seyreder.

Ganglion hücreleri santral retinal arterden, fotoreseptörler ise koroidden beslenir . Göze giren toplam kan miktarı, yaklaşık 1 ml/dk'dır ve büyük bir kısmı uveyaya giderken, ancak %2-5'lik kısmı retinaya gider (61). Oftalmik arter basıncı, brakial arter basıncının yaklaşık 2/3'üdür. Ortalama oküler perfüzyon basıncı aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$OPB = 2/3 (DKB + 1/3(SKB-DKB)) - GİB$  (OPB: Oküler Perfüzyon Basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, GİB: Göz içi basıncı)

Oküler kan akımı pulsatildir ve göz içi basınç değişikliklerinden etkilenir. Yapılan bir çalışmada oküler kan akımı 0.724 ml/dk olarak bulunmuştur (48). Retinal kan akımı ise yaklaşık 0.033 ml/dk olarak bulunmuştur (49). Hızlı metabolik aktivite nedeniyle retina temporal ve maküladaki kan akımı, nazale oranla daha fazladır (61).

Retinal damarlarda otonom reseptörler gösterilemediği için otonom sinir sisteminin retinal kan akımına etkisinin olmadığı düşünülmektedir (50). Ancak uveal dokularda otonomik reseptörler mevcuttur ve uveal kan akımının otonom sinir sistemi değişikliklerinden etkilendiği belirtilmektedir. Örneğin, sempatik sistemin uyarılması uveal kan akımını azaltabilirken, servikal sempatektomi gibi denervasyon durumlarında kan akımı artabilir (51).

Gözün arka kutbundaki koroid ve retinanın iki farklı vasküler yatak oluşturması nedeniyle, oküler kan akımını ölçmek komplike bir işlemdir. Son zamanlarda, yeni aletlerin geliştirilmesi, fizyolojik ve patolojik durumlarda, oküler kan akımını ölçmeye imkan sağlamıştır.



## **OKÜLER KAN AKIMI ÖLÇME TEKNİKLERİ**

### **2.2.1.a Renkli Doppler Görüntüleme (CDI) yöntemi**

#### **2.2.1.b Anjiografik Teknikler**

Boyanın retinal dolaşıma geçmesi için geçen sürenin ölçülmesi esasına dayanır.

#### **2.2.1.c Mavi alan entoptik tekniği (Blue Field Entoptic Technique)**

Hangi klinik durumlarda ve ne miktarda retinal kan akımını yansıttığı net değildir(52).

#### **2.2.1.d Lazer Doppler Velosimetri (LDV) yöntemi**

Retinal arteryol ve venüllerdeki kan akım hızını ölçmeye dayalı bir yöntemdir (53).

#### **2.2.1.e Retinal damar çaplarının ölçülmesi**

#### **2.2.1.f Lazer Noktası yöntemi (Laser Speckle Technique)**

Bu yöntem aynı zamanda, retinal damar çapları bilinmeden kan akım hızlarını ölçebilen bir yöntemdir (54).

#### **2.2.1.g Lazer Doppler Flowmetry (Lazer Doppler Akımölçer; LDF) yöntemi**

Papilla ve retinaya ait iki boyutlu akım haritası çıkaran HRF (Heidelberg Retina Flowmetry), LDF ile lazer tomografi yöntemlerinin birleştiren bir cihazdır(55).

#### **2.2.1.h Optik Doppler Tomografi (ODT) yöntemi**

Büyük retinal arter ve venlerdeki hız profilleri saptanır (54).

Yukarıda bahsedilen yöntemler dolaylı olarak kan akım hızı hakkında bilgi vermekle birlikte, hiçbiri direkt kan akımını ölçmemektedir. Bu nedenle, bu teknikler kan akım hızındaki artışın, kan akımı artışına mı, yoksa vasküler yataktaki vazokonstriksiyona mı bağlı olduğunu saptayamazlar. Sonuçta kan akımını ölçmek için damar çapını bilmek gerekir. Damar çapına bağlı oküler kan akımı ölçme yöntemleri, fotoğraflama ve görüntü analizleri kullanan fundus kamera tabanlı yöntemlerdir. (54).

### **2.2.1.i Pulsatil Oküler Kan Akımı (POKA; Pulsatile Ocular Blood Flow; POBF) ölçümü**

Kardiyak siklus esnasındaki göz içi basıncı değişiklikleriyle oküler volüm arasındaki ilişki ilk kez 1962 yılında rapor edilmiştir (56). Langham ve ark. , eşzamanlı ölçülen göz içi basıncı sırasında oküler volüm değişikliklerini hesaplayabilen bir aygıt geliştirdiler (56). Bu aygıt, modifiye bir pnömotometre ve göz atımlarını kaydeden bir mikroişlemciden oluşuyordu. Kardiyak siklus sırasında göz içi basıncında 2 mmHg'ya kadar ritmik değişiklikler atım dalgaları (pulse wave) olarak adlandırılıyor ve dalgalar pnömotometre tarafından analog sinyaller şeklinde bilgisayara gönderiliyor ve burada dijital bilgiye çevriliyordu. Günümüzde kullanılan POKA cihazı (OBF Labs Ltd., İngiltere), Langham'ın oküler kan akımı sistemine benzetilebilir. POKA yönteminde de direkt olarak kan akımı ölçülememekte, kardiyak siklus esnasındaki göz içi basıncı değişikliklerine bağlı tahmini oküler volüm hesaplanmaktadır.

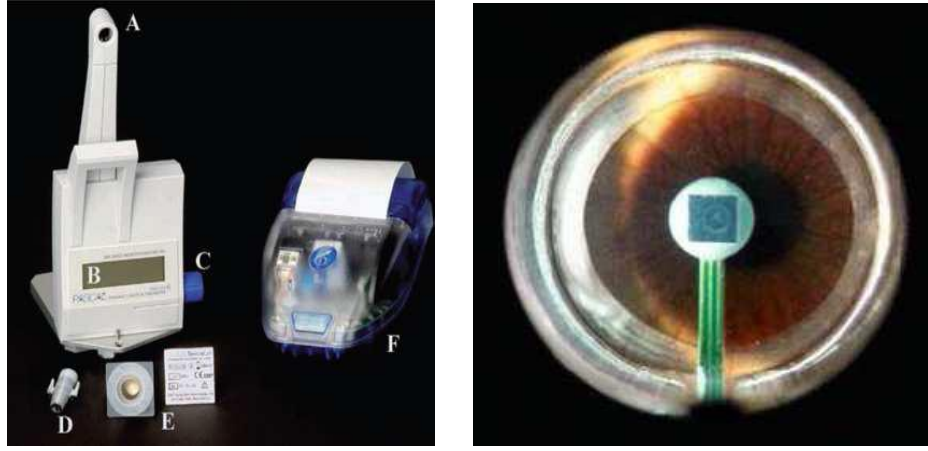
### **2.2.1.j Dinamik Kontur Tonometri**

#### **Dinamik Kontur Tonometriye Genel Bakış**

Dinamik Kontur Tonometre üçüncü kusak, dijital, kontakt tonometredir. Cihaz elektronik ve mekanik aksamı bulunan ve biomikroskoba bağlanabilen bir ana üniteden oluşmaktadır. Sürekli bir GİB ölçümü de sağlar ve çalışma mekanizması doğrudan kornea yoluyla basınç ölçümüne dayanır. Basınç algılama aleti, kornea şekline yakından uyum sağlayan kontakt bir tonometrinin içine gömülüdür ve bu sayede korneal deformasyon miktarını en aza indirir.

DKT cihazının silindirik ucunda 10,5 mm çaplı konkav yüzey, 7 mm çaplı temas yüzeyi ve 1,7 mm çapta *piezo*-elektrik basınç sensörü yer almaktadır(Şekil-2). Çalışma prensibi, tonometre ile kornea ön yüzünün birbirine temas etmesi sonucu, kornea iç yüzüne uygulanan basıncın, aletin ucundaki sensörlerce okunması esasına dayanmaktadır. Yapılan ölçümlerin kornea kalınlığından bağımsız olabilmesi için, korneanın eğrilik yarıçapı cihazın ucundaki yarıçaptan küçük olmalı, cihaz temas yüzeyi ile kornea arasındaki temas alanının çapı, basınç sensör alanın çapından

büyük olmalı ve kornea kalınlığı 300-700 mikrometre arasında olmalıdır (57)(Şekil-1)



**Sekil 1.** Pascal dinamik kontur tonometresi A: DKT'nin sensör kolu, B: Elektronik görüntü ekranı, C: Kalibrasyon düğmesi, D: Sensör ucu, E: Sensör başlığı, F: Kablosuz yazıcı **Sekil 2.** DKT'nin 1,7 mm'lik basınç sensörü

### **Dinamik kontur tonometri'nin çalışma prensibi**

DKT'nin temel çalışma prensibi, kapalı bir sıvıya uygulanan basıncın, kabın duvarları da dahil olmak üzere kapalı bir sistemin her parçasına aynı şekilde aktarılacağını ifade eden *Pascal* prensibidir. DKT'nin ucu korneaya değdiğinde ön kamaradaki aköz basıncı korneanın tüm yüzeyine eşit dağılır ve korneanın hem arka hem DKT'ye bakan yüzündeki basınç, *Pascal* prensibince eşitlenmiş olur. Tonometre ucunun ortasına gömülü bir sensör bu basıncı kaydeder (57).

### **Dinamik Kontur Tonometre İle Göz İçi Basıncı ve Oküler Nabız Amplitüdü (OPA) Ölçümü**

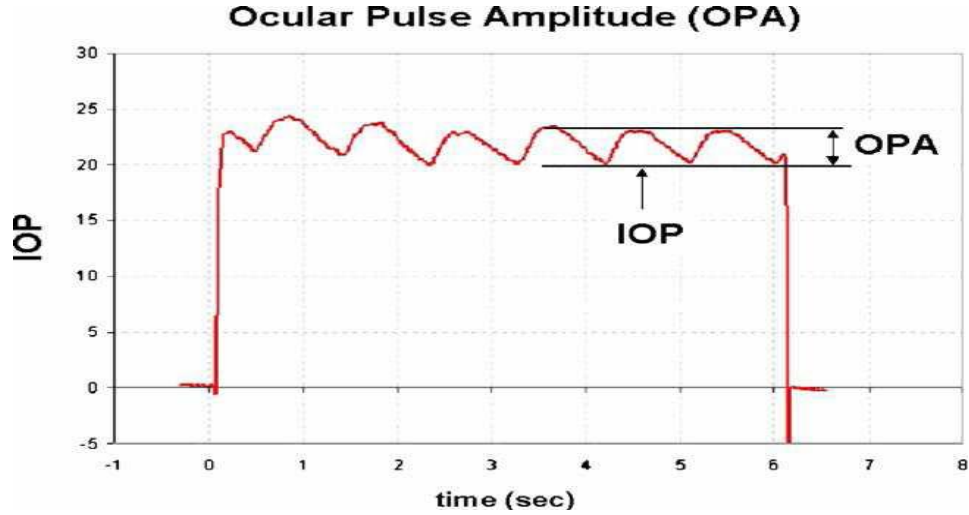
DKT'nin ticari olarak üretilen ve kullanılan bir formu *Pascal* Dinamik Kontur tonometresidir (*Zieler Ophthalmic Systems AG, Port, İsviçre*). *Pascal*, biomikroskoba yerleştirilmiş bir cihazdır ve GAT gibi kullanılır.

Biyomikroskobun optik eksenine yerleştirilen PDKT, kullanıcıya kornea ve tonometre ucu arasındaki kontakt arayüzünün görüntüsünü sağlar. Kullanıcı biomikroskoptan bakarak temas eden alanı görür. Algılama ucu olarak bilinen ve kontürlü kontakt yüzeyi olan transparan basınç algılama ucu, hastanın korneasına

küçük sabit bir kuvvetle uygulanır. Algılayıcı uçtaki kontürlü kontakt yüzeyin içine yerleştirilen *piezo*-elektrik basınç algılayıcısı, GİB'na yakın bir elektrik sinyali üretir. Uygun göz temasını gösteren sesli geri bildirimden sonra, ana ünite, şiddeti algılanan GİB'na denk bir sesli sinyal verir. Pulsatil oküler kan basıncı ile düzenlenen basınç sinyali yaklaşık 5 ila 10 kalp atışı süresince duyulur ve bu da yaklaşık 5-7 saniye kadar sürer, sonra tonometre gözden çekilir, ölçüm sonlandırılır (58,59).

*Pascal* yazılımı, tespit ettiği GİB ve OPA sinyallerini mikro işlemcisine gönderir. Bu sinyaller, mikro işlemci tarafından işlenir ve kaydedilir. Ardından sayısal sonuçlar LCD ekranda görüntülenir(Şekil-4). GİB ve OPA'nın sayısal değerlerinin yanında, bir kalite puanı (Q değeri) da hesaplanır ve her ölçüm için gösterilir. Bu puan geçerli veri noktaları, gürültü seviyesi, artefaktların varlığı ve nabzın şeklinin değerlendirilmesi sonucunda ortaya çıkar. Q değeri, sonuçların doğruluğu için güvenilir bir göstergedir ve zayıf veri kalitesi ya da artefaktlar yüzünden oluşabilecek hataların engellenmesine yardımcı olur. 'Q' değeri 1 ile 5 arasında bir değer olarak ekranda görülür. Q değerinin '1' olması güvenilirliğin çok yüksek olduğunu gösterirken '5' değerine yaklaşıldıkça güvenilirliğin düştüğü anlaşılmaktadır. 1. kalite ölçüm en iyi, 2.ve 3. kalite ölçümler kabul edilebilir ve 4. veya 5. kalite ölçümler ise kabul edilemez olarak tanımlanmıştır (59). Tonometreyi açmak ve algılayıcı ucun hastanın korneasına yerleştirilmesi dışında hiçbir operatör hareketi gerekli değildir. Bu yüzden operatörün ölçümleri ve sonuçları etkilemesi mümkün değildir. Operatör sadece uygun temas alanını sağlar. Dinamik Kontür Tonometresi ile yapılan hata DKT ucunun korneaya santralize edilmemesi,Düz kornea,Steril kılıfın uygun şekilde takılmaması,Düşük hasta kooperasyonu, kısa ölçüm zamanı ve düşük OPA (<1 mmHg)' ya bağlı olarak kötü kalite değeri gibi nedenlerden ötürüdür. Göz yaşı film tabakasının az olması yapılan ölçümün hatalı olarak yüksek olmasına, fazlalığı ise düşük olmasına neden olmaktadır (60).

*Pascal* DKT'nin ölçtüğü değer, diyastol sırasındaki GİB değeridir. DKT, dinamik bir ölçüm sağlar; yani saniyede 100 ölçüm yapabilir ve kalp siklusu boyunca ölçüm yapmaya devam edebilir. Ardından ortalama diyastolik GİB'nı ve ortalama sistolik GİB'nı ölçerek arasındaki farka eşit olan OPA'yı ölçer(Şekil-3).



**Sekil 3.** OPA sistolik ve diyastolik GİB arasındaki farktır

Pulsatil göz hemodinamiği ile ilgili geçmişteki çalışmaların çoğu, Langham ve McCarthy'nin oküler kan akımı tonometresi ( OBF Laboratoriess Ltd, Malmesbury, İngiltere ) veya oküler kan akımı analizörü ( Paradigm Medical Endustries, Salt Lake City, Utah, ABD ) ile yapılmıştır. Ancak bu pnömotometrelerin sonuçlarına kuskuyla bakılmaktadır. Çünkü oküler kan akımı tonometresi ile yapılan ölçümlerin santral korneal kalınlıktan ve kornea kurvatüründen etkilendiği gösterilmiştir. Benzer etkilenme oküler kan akımı analizatörü için de söz konusudur. DKT direkt transkorneal metod ile GİB'i ölçerken es zamanlı olarak da OPA'yi ölçebilmektedir. Yapılan çalışmalarda DKT'nin santral kornea kalınlığından etkilenmeden ölçüm yapabildiği gösterilmiştir .

OPA değeri, sağlıklı gözlerde 1,5-3,5 mmHg arasındadır. OPA azalması, koroidal kan akımı ile birlikte, oküler kan akımının da azalmasını gösterebilir .

OPA'nın gün içerisindeki varyasyonlarını tespit etmek amacıyla, 58 sağlıklı göz üzerinde yapılan bir çalışmada, tüm gözler DKT ile değerlendirilmiş OPA değerleri ölçülmüştür. Günün farklı saatlerinde yapılan ölçümler kendi aralarında istatistiksel olarak farklı olmayıp, ortalama OPA değeri 2,2 bulunmuştur. Bu sonuçla, OPA değeri ile ilgili ölçümlerin, günün istenen saatinde yapılabileceği yorumu yapılmıştır (61).

Yeni ölçüm sonuçları		Eski ölçüm sonuçları	
mmHg:	IOP 17.5	#000329	P 17.5
Q=1	OPA 3.2	Q=1 H087	A 3.2

**Sekil 4.** DKT'nin ölçüm sonuçlarının dijital ekranda görüntüsü

## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun (Karar no:31.01.2012 /03 sayı) onayı ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğinde Ocak 2012-Mart 2012 tarihleri arasında muayenesi yapılan ardışık 50 Proliferatif Diabetik Retinopatili (lazer tedavisi uygulanmış) olgu (Grup 1), 50 Nonproliferatif Diabetik Retinopatili(lazer tedavisi uygulanmamış) olgu (Grup 2) ve 50 sağlıklı olgu (Grup 3) çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılara uygulamaların ayrıntılı açıklamalarını içeren bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak, yazılı izinleri alındı.

Grup 1'de retina birimimizde lazer tedavisi olmuş , en az bir gözünde proliferatif diabetik retinopati tespit edilen 50 olgu çalışmaya alındı. Bu gruptaki hastaların seçiminde şu kriterlere uyuldu:

1. Hastanın, uygulanacak muayene ve tetkiklere uyum gösterebilecek mental ve fiziksel yeterliliğinin olması
2. Göz içi basıncının *Goldmann* aplanasyon tonometrisi ile, en az iki ölçüm değerinin 25 mmHg'den yüksek olmaması,
3. Geçmişte GİB yükselme öyküsü bulunmaması ve glokom ilacı kullanma öyküsü olmaması,
4. Göz dibi muayenesinde, optik diskte glokomatöz değişikliklerin olmaması,
5. Ön kamara açısının *Shaffer* sınıflamasına göre grade 3 ve üzeri açık olması,
6. Fundus muayenesinde incelenen gözde PROLİFERATİF DİABETİK RETİNOPATİ ,ve lazer spotları bulunması
7. Gönüllülerin 40 yaş ve üzerinde olması.

Grup 2'de, retina birimimizde, en az bir gözünde nonproliferatif diabetik retinopati (lazer tedavisi uygulanmamış) tespit edilen 50 olgu çalışmaya alındı. Bu gruptaki hastaların seçiminde şu kriterlere uyuldu:

1. Hastanın, uygulanacak muayene ve tetkiklere uyum gösterebilecek mental ve fiziksel yeterliliğinin olması
2. Göz içi basıncının *Goldmann* aplanasyon tonometrisi ile, en az iki ölçüm değerinin 25 mmHg'den yüksek olmaması
3. Geçmişte GİB yükselme öyküsü bulunmaması ve glokom ilacı kullanma öyküsü olmaması
4. Göz dibi muayenesinde, optik diskte glokomatöz değişikliklerin olmaması
5. Ön kamara açısının *Shaffer* sınıflamasına göre grade 3 ve üzeri açık olması,
6. Fundus muayenesinde incelenen gözde NON PROLİFERATİF DİABETİK RETİNOPATİ bulunması ve panretinal fotokoagülasyon tedavisi yapılmamış olması
7. Gönüllülerin 40 yaş ve üzerinde olması.

Grup 3'de, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne refraksiyon muayenesi için başvuran 50 gönüllü dahil edildi. Bu gruptaki bireylerin seçiminde şu kriterlere uyuldu:

1. Hastanın, uygulanacak muayene ve tetkiklere uyum gösterebilecek mental ve fiziksel yeterliliğinin olması,
2. Göz içi basıncının *Goldmann* aplanasyon tonometrisi ile, en az iki ölçüm değerinin 25 mmHg'den yüksek olmaması,
3. Göz dibi muayenesinde, optik diskte glokomatöz değişikliklerin olmaması
4. Geçmişte GİB yükselme öyküsü bulunmaması ve glokom ilacı kullanma öyküsü olmaması,
5. Ön kamara açısının *Shaffer* sınıflamasına göre grade 3 ve üzeri açık olması,
6. Fundus muayenesinde, incelenen gözde normal sağlıklı fundus bulunması , 'proliferatif ve nonproliferatif diabetik retinopati' bulunmaması
7. Gönüllülerin 40 yaş ve üzerinde olması.

Her üç grup için çalışmaya alınmama kriterleri şunlardı:

1. *Pascal* DKT ile ölçümü engelleyecek düzeyde korneal skar veya opasite bulunması,

2. Rutin oftalmolojik muayeneyi engelleyecek düzeyde ortam opasitelerinin olması (Yoğun katarakt, vitreus hemorajisi, korneal opasite ve skar),
3. 3 dioptriden fazla miyopi ya da hipermetropi ile 1 dioptriden fazla astigmatizma varlığı,
4. Retina dekolmanı ve makulopati olması (Senil maküla dejenerasyonu, Makula distrofileri),
5. İleri düzey sistemik hastalığın bulunması,
6. İntraoküler travma öyküsü bulunanlar,
7. Sistemik steroid kullanım öyküsü bulunanlar,
8. Optik diskte herediter veya edinsel patolojilerin ,glokomatöz değişimlerin varlığı

Tüm olguların sosyo-demografik verileri ve hastalık öyküleri kaydedildikten sonra sırasıyla;

1. Ayrıntılı oftalmolojik muayene,
  - a) Otorefraktometri ve otokeratometri ölçümleri (*Mrk-3100 keratometer, Mirae Optics Co Ltd, Korea* cihazı ile)
  - b) En iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlendirmesi (*Snellen* eşeli ile)
  - c) Yarıkli lamba biyomikroskopi ile ön segment bakışı
  - d) Dilatasyonlu fundus bakışı (+ 90 dioptri lens ile)
2. Ultrasonik pakimetri (*UP 1000 Ultrasonic Pachymeter, Nidek Co. Ltd, Japan*) ile merkezi korneal kalınlık (SKK) ölçümü,
3. Biyometri cihazı (*A/B scan system, Humphrey Instruments Inc, USA*) ile gözün aksiyel uzunluğu (AU) ve ön kamara derinliği (ÖKD) ölçümü,
4. *Goldmann* aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü ve *Pascal* dinamik kontur tonometri (*Ziemer Ophthalmic Systems AG, CH-2562 Port, Switzerland*) cihazı ile göz içi basıncı (GİB), oküler nabız amplitüdü (OPA) ve dakikadaki nabız atım sayısı ölçümü,
5. Manuel tansiyon aleti ile sistemik tansiyon ölçümü (Hasta 10 dakika oturtularak dinlendikten sonra) yapıldı.



OPA ve GİB ölçümleri için kullanılan *Pascal DKT* cihazı (*Ziemer Ophthalmic Systems AG, CH-2562 Port, Switzerland*) ile yapılacak işlem öncesi tüm olgular bilgilendirildi. Ölçüm öncesinde lokal anestezi damla olarak bir damla % 0,5'lik proparakain hidroklorür (*Alcaine*) alt fornikse damlatıldı. Cihazının ucunda bulunan silikon kılıf, her hasta için yenilendi. Hastalar başlarını biyomikroskoba yerleştirdikten sonra, biyomikroskop üzerine sabitlenmiş olan *Pascal DKT* cihazının ucu kornea üzerine yavaşça temas ettirildi. DKT ile yapılan ölçümlerde doğru pozisyon cihazın verdiği uyarı sinyali alınmasıyla saptandı. Uygun temasın sağlanmasından sonra yaklaşık 5-7 saniye boyunca ölçüm sürdürüldü. Ölçüm sonrasında cihazın dijital ekranında görülen ölçüm değerleri; GİB, OPA, dakikadaki kalp atım sayısı ve Q değeri, her iki göz için ayrı ayrı kaydedildi. Ölçümün kalite skoru (Q değeri) eğer 1 çıkmış ise, aynı göz için tekrar ölçüm almaya gerek duyulmadı. Eğer Q değeri 2 veya 3 olarak çıkmış ise ölçüm yineleni. Yinelene ölçümlerde, Q değerinin 3 veya 3'den daha düşük çıktığı 2 ölçüm sonucu ayrı ayrı kaydedildi. Uygun olan 3 ölçümün ortalaması alındı.

Çalışmadaki tüm ölçüm ve muayeneler aynı göz hekimi tarafından uygulandı. Ayrıca, diüurnal varyasyondan etkilenmemek için tüm ölçümler öğleden sonra saat 14:00 ile 16:00 arasında yapıldı. Ölçümler arasında en az 10 dakika ara verildi. Grup 1 ve 2'de, patoloji tek gözde mevcut ise o göz, eğer iki göz de etkilenmişse rastgele bir göz istatistiksel analiz için kullanıldı. Grup 3'de ise rastgele bir göz istatistiksel analize katıldı.

## İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 14.0* programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek yönlü (Oneway) Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı.

İki niceliksel verinin karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde ve  $p < 0,01$  ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

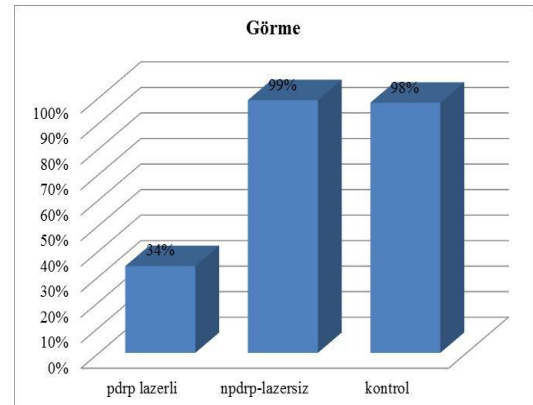
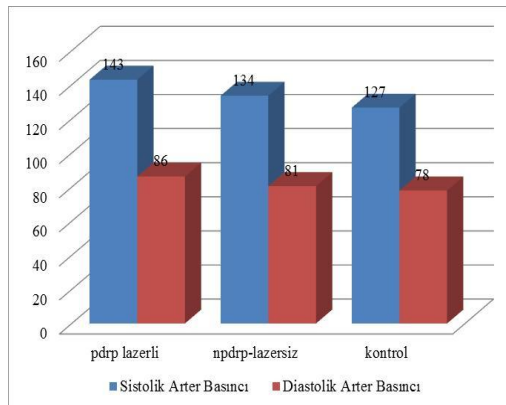
Kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması ( $61,1 \pm 8,3$ ), pdrp lazerli ( $57,2 \pm 7,5$ ) ve npdrp-lazersiz ( $54,3 \pm 8,4$ ) grubundaki olgulara göre yüksekti. ( $p < 0,01$ ). (Tablo-1) PDRP (proliferatif diabetik retinopati- lazerli) grubundaki olguların 28'i (%56,0) erkek, 22'si (%44,0) kadındı. NPDRP (nonproliferatif diabetik retinopati –lazersiz) grubundaki olguların 30'u (%60,0) erkek, 20'si (%40,0) kadındı. Kontrol grubundaki olguların 25'i (%50,0) erkek, 25'i (%50,0) kadındı. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p > 0,05$ ). (tablo-1)

**Tablo-1: Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri**

		PDRP (lazerli)		NPDRP (lazersiz)		kontrol		P
		Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş		57,2	7,5	54,3	8,4	61,1	8,3	0,000**
		n	%	N	%	n	%	
Cinsiyet	erkek	28	56%	30	60%	25	50%	0,599
	kadın	22	44%	20	40%	25	50%	
	sağ	27	54%	29	58%	21	42%	
	sol	23	46%	21	42%	29	58%	

Ss=Standart sapma; ort=ortalama; n=olgu sayısı;  $p < 0,05$ =istatistiksel anlamlılık.

**Grafik- 1**

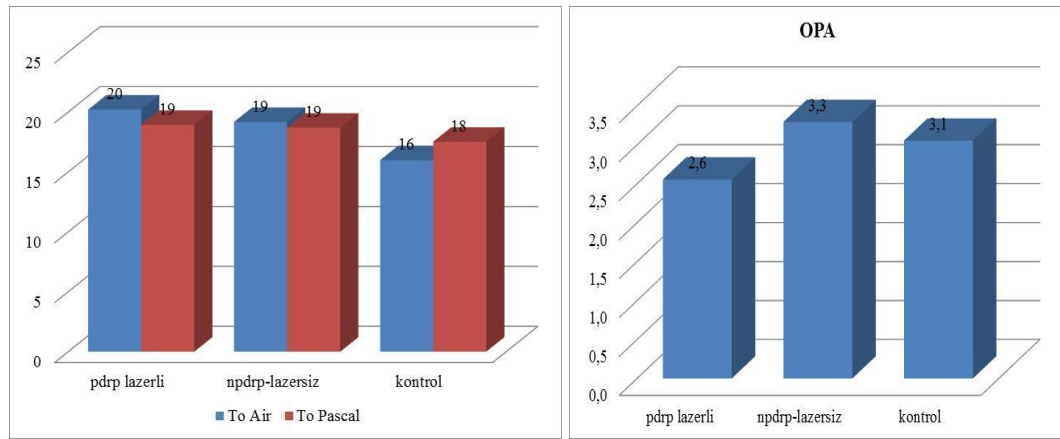


PDRP (lazerli) grubundaki olguların Görme ortalaması ( $0,34 \pm 0,28$ ), NPDRP lazersiz ( $0,99 \pm 0,05$ ) ve kontrol grubundaki ( $0,98 \pm 0,05$ ) olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p = 0,000 < 0,05$ ). (tablo-2), (Grafik-1)

PDRP (lazerli) grubundaki olguların sistolik arter basıncı ortalaması ( $143 \pm 28,7$ ), kontrol grubundaki ( $126,6 \pm 12,7$ ) olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p=0,001<0,01$ ). PDRP (lazerli) grubundaki olguların sistolik arter basıncı ortalaması ile NPDRP (lazersiz) grubundaki olguların sistolik arter basıncı ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). (tablo-2)(Grafik-1)

PDRP (lazerli) grubundaki olguların diastolik arter basıncı ortalaması ( $86,2 \pm 16,1$ ), kontrol grubundaki ( $78 \pm 10,9$ ) olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p=0,007<0,01$ ). PDRP (lazerli) grubundaki olguların diastolik arter basıncı ortalaması ile NPDRP (lazersiz) grubundaki olguların diastolik arter basıncı ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). (tablo-2)(Grafik-1).

Grafik-2,3



Kontrol grubundaki olguların To Air ortalaması ( $16 \pm 2,9$ ), PDRP (lazerli) grubundaki ( $20,2 \pm 2,7$ ) ve NPDRP (lazersiz) grubundaki ( $19,2 \pm 3,2$ ) olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p=0,000<0,01$ )(tablo-2) . PDRP lazerli grubundaki olguların To Pascal ortalaması ( $18,9 \pm 2,6$ ), kontrol grubundaki ( $17,5 \pm 3,2$ ) olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p=0,044<0,05$ ). PDRP (lazerli) grubundaki olguların To Pascal ortalaması ile NPDRP (lazersiz) grubundaki olguların To Pascal ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). (tablo-2) (Grafik-2).

PDRP (lazerli) grubundaki olguların OPA(oküler puls amplitüd) ortalaması ( $2,6 \pm 1,4$ ), NPDRP (lazersiz) grubundaki ( $3,3 \pm 1,1$ ) olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p=0,006<0,01$ ). PDRP(lazerli) ve NPDRP(lazersiz) grubundaki olguların OPA ortalaması ile kontrol grubundaki olguların OPA ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ). (tablo-2)(Grafik-3)

**Tablo-2: Parametreler Açısından Grupların Karşılaştırılması**

	PDRP (lazerli)		NPDRP (lazersiz)		kontrol		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Görme( Vo)	0,34	0,28	0,99	0,02	0,98	0,05	<b>0,000**</b>
Sistolik Arter Basıncı	143,0	28,7	133,6	21,4	126,6	12,7	<b>0,001**</b>
Diastolik Arter Basıncı	86,2	16,1	80,6	12,4	78,0	10,9	<b>0,008**</b>
Sistolik - Diastolik Arter Basıncı Farkı	56,0	19,5	53,2	20,3	48,6	11,6	0,108
To Air	20,2	2,7	19,2	3,2	16,0	2,9	<b>0,000**</b>
To Pascal	18,9	2,6	18,7	2,7	17,5	3,2	<b>0,033*</b>
To GAT	17,0	2,6	16,8	2,9	15,8	2,4	0,052
fGIB(DKT ile GAT GİB farkı)	1,9	1,3	1,8	1,7	1,7	2,0	0,847
OPA	2,6	1,4	3,3	1,1	3,1	1,0	<b>0,006**</b>
Santral Kornea Kalınlığı	543,8	28,5	542,8	29,6	541,6	30,8	0,933
Nabız	73,8	9,8	72,1	8,4	74,8	10,5	0,375
K1mm	7,7	0,2	7,7	0,2	7,8	0,3	0,257
K2mm	7,5	0,2	7,5	0,2	7,6	0,2	0,489
KmmOrt	7,6	0,2	7,6	0,2	7,7	0,2	0,314
K1dioptri	44,0	1,3	43,6	1,3	43,5	1,4	0,231
K2dioptri	45,0	1,2	44,8	1,2	44,7	1,2	0,410
KDioptriOrt	44,5	1,2	44,3	1,2	44,2	1,3	0,277
AU	23,2	0,9	23,2	0,9	23,2	0,6	0,981

To:tansiyon, GAT:goldman aplanasyon tonometre, GİB:Göz içi basıncı p< 0,05=istatistiksel anlamlılık.

Sistolik - Diastolik Arter Basıncı Farkı, DKT ile GAT GİB farkı, Santral Kornea Kalınlığı, nabız, K1mm, K2mm, Kmmort, K1 dioptri, K2 dioptri, K Dioptri Ort ve aksiyel uzunluk(AU) parametreleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. (Tablo-2)

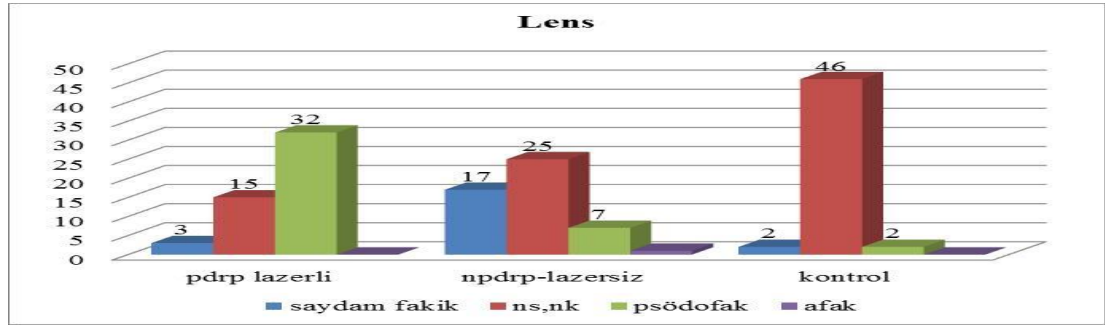
**Tablo 3. Sistemik hastalık ve ilaç dağılımı**

		PDRP (lazerli)		NPDRP (lazersiz)		Kontr ol	
		n	%	n	%	n	%
<b>Sistemik hastalık</b>	<b>Yok</b>	0	0%	0	0%	5 0	100 %
	<b>DM</b>	20	40%	30	60%	0	0%
	<b>HT+DM+KAH</b>	10	20%	6	12%	0	0%
	<b>HT+DM</b>	16	32%	12	24%	0	0%
	<b>DM+KAH</b>	4	8%	2	4%	0	0%
<b>Sistemik ilaç</b>	<b>ilaç yok</b>	1	2%	17	34%	5 0	100 %
	<b>Antiht</b>	1	2%	6	12%	0	0%
	<b>antidiabetik, insülin veya oral</b>	24	48%	14	28%	0	0%
	<b>Antihipertansif + antidiabetik, insülin veya oral+kardiyak ilaçlar</b>	6	12%	4	8%	0	0%
	<b>Antihipertansif + antidiabetik, insülin veya oral</b>	15	30%	7	14%	0	0%
	<b>anti dm+ kardiak ilaç+corasprin</b>	3	6%	2	4%	0	0%

HT=Hipertansiyon, DM=Diabetes Mellitus, KAH=Koroner Arter Hastalığı, n=Hasta sayısı,  $p < 0,05$ =istatistiksel anlamlılık.

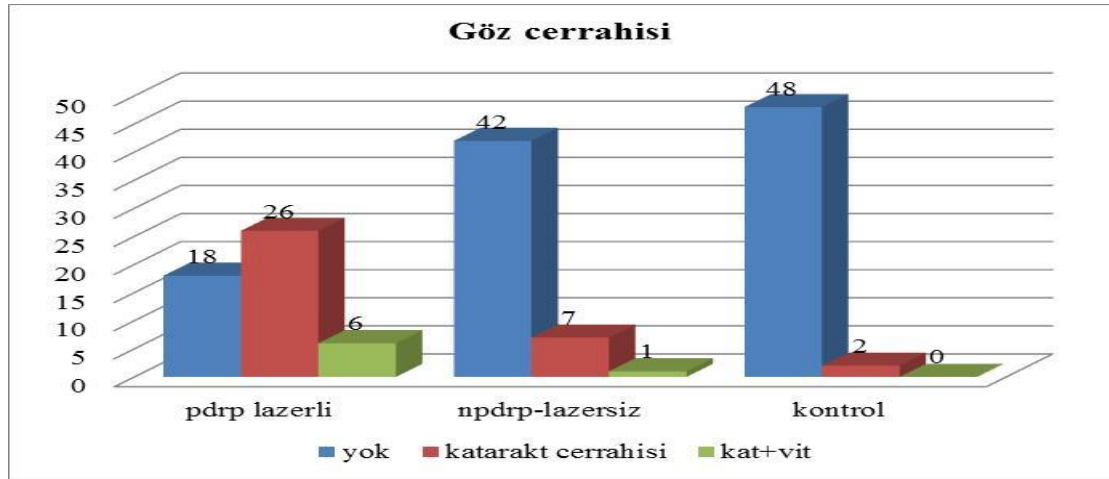
PDRP(lazerli) grubundaki olguların 20'si (%40,0) DM, 10'u (%20,0) HT+DM+KAH, 16'sı (%32,0) HT+DM , 4'ü (%8,0) DM+KAH idi. NPDRP (lazersiz) grubundaki olguların 30'u (%60,0) DM, 6'sı (%12,0) HT+DM+KAH, 12'si (%24,0) HT+DM, 2'si (%4,0) DM+KAH idi. PDRP (lazerli) ve NPDRP (lazersiz) grupları arasında sistemik hastalık açısından anlamlı fark bulunamadı. ( $p=0,237 > 0,05$ ). PDRP (lazerli) grubundaki olguların ilaç kullanım oranı, NPDRP (lazersiz) grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p=0,000 < 0,05$ ). (Tablo-3)

**Grafik-4**



Pdrp: proliferatif diabetik retinopati, npdrp: nonproliferatif diabetik retinopati, ns:nükleer skleroz, nk:nükleer katarakt

**Grafik-5**



Pdrp:proliferatif diabetik retinopati, npdrp:nonproliferatif diabetik retinopati, vit:vitrektomi

Gruplar geçirilmiş cerrahi açısından değerlendirildiğinde ; PDRP (lazerli) grubundaki olguların 3'ü (%6,0) saydam fakik, 15'i (%30,0) ns,nk,(nükleer skleroz, nükleer katarakt) 32'si (%64,0) psödo fak lens idi NPDRP (lazersiz) grubundaki olguların 17'si (%34,0) saydam fakik, 25'i (%50,0) ns,nk, 7'si (%14,0) psödo fak, 1'i (%2,0) afak lens idi. kontrol grubundaki olguların 2'si (%4,0) saydam fakik, 46'sı (%92,0) ns,nk,(nükleer skleroz),(nükleer katarakt), 2'si (%4,0) psödo fak lens idi. PDRP (lazerli) grubundaki olgularda psödo fak yüksek oranda iken, NPDRP (lazersiz) ve kontrol grubundaki olgularda ns,nk yüksek oranda idi. (p<0,01).(Grafik-4,Tablo-4)

Grup 1'deki olguların 26'sı (%52,0) katarakt cerrahisi, 6'sı (%12,0) kat+vit (katarakt ve vitrektomi) göz cerrahisi geçirmişti. NPDRP (lazersiz) grubundaki olguların 7'si (%14,0) katarakt cerrahisi, 1'i (%2,0) kat+vit göz cerrahisi geçirmişti. Kontrol grubundaki olguların 2'si (%4,0) katarakt cerrahisi geçirmişti. PDRP (lazerli) grubundaki olgularda katarakt cerrahisi oranı yüksekti. (p<0,01).(Grafik-5,Tablo-4)

**Tablo 4. Lens ve Göz cerrahisi dağılımı**

		PDRP (lazerli)		NPDRP (lazersiz)		kontrol		P
		n	%	n	%	n	%	
Lens	saydam fakik	3	6%	17	34%	2	4%	0,000**
	ns,nk	15	30%	25	50%	46	92%	
	Psödo fak	32	64%	7	14%	2	4%	
	Afak	0	0%	1	2%	0	0%	
Göz cerrahisi	Yok	18	36%	42	84%	48	96%	0,000**
	katarakt cerrahisi	26	52%	7	14%	2	4%	
	kat+vit	6	12%	1	2%	0	0%	

Pdrp: proliferatif diabetik retinopati, npdrp: nonproliferatif diabetik retinopati, ns: nükleer skleroz, nk: nükleer katarakt, kat+vit:katarakt cerrahisi ve vitrektomi

PDRP (lazerli) grubundaki olguların OPA değerleri ile Sistolik Arter Basıncı değerleri arasında %38,4 düzeyinde pozitif korelasyon görüldü. ( $r=0,384$ ;  $p=0,006<0,05$ ). Buna göre PDRP (lazerli) grubundaki olguların sistolik arter basıncı arttıkça OPA değeri de artmaktadır.(Tablo-5)PDRP (lazerli) grubundaki olguların OPA değerleri ile sistolik - diastolik arter basıncı farkı değerleri arasında %33,7 düzeyinde pozitif korelasyon görüldü. ( $r=0,337$ ;  $p=0,017<0,05$ ).Buna göre PDRP (lazerli) grubundaki olguların sistolik - diastolik arter basıncı farkı arttıkça OPA değeri de artmaktadır.(Tablo-5)

NPDRP (lazersiz) grubundaki olguların OPA değerleri ile Sistolik Arter Basıncı değerleri arasında %51,4 düzeyinde pozitif korelasyon görüldü. ( $r=0,514$ ;  $p=0,000<0,05$ ). Buna göre NPDRP (lazersiz) grubundaki olguların sistolik arter basıncı arttıkça OPA değeri de artmaktadır. .(Tablo-5) Grup 2 ‘deki olguların OPA değerleri ile sistolik - diastolik arter basıncı farkı değerleri arasında %44,4 düzeyinde pozitif korelasyon görüldü. ( $r=0,444$ ;  $p=0,001<0,05$ ). Buna göre npdrp-lazersiz grubundaki olguların sistolik - diastolik arter basıncı farkı arttıkça OPA değeri de artmaktadır. .(Tablo-5)

Kontrol grubundaki olguların OPA değerleri ile Sistolik Arter Basıncı değerleri arasında %51,4 düzeyinde pozitif korelasyon görüldü. ( $r=0,514$ ;  $p=0,000<0,05$ ). Buna göre kontrol grubundaki olguların sistolik arter basıncı arttıkça OPA değeri de artmaktadır. .(Tablo-5)Kontrol grubundaki olguların OPA değerleri ile sistolik - diastolik arter basıncı farkı değerleri arasında %44,4 düzeyinde pozitif korelasyon görüldü. ( $r=0,444$ ;  $p=0,001<0,05$ ). Buna göre kontrol grubundaki olguların sistolik - diastolik arter basıncı farkı arttıkça OPA değeri de artmaktadır. .(Tablo-5)



**Tablo 5. Gruplarda OPA ile diğer parametrelerin ilişkisi**

OPA	PDRP (lazerli)		NPDRP (lazersiz)		Kontrol	
	r	p	R	P	r	P
Yaş	0,181	0,209	-0,057	0,693	-0,083	0,573
Görme Vo	0,159	0,271	0,242	0,091	0,242	0,091
Sistolik Arter Basıncı	0,384	<b>0,006**</b>	0,514	<b>0,000**</b>	0,514	<b>0,000**</b>
Diastolik Arter Basıncı	0,131	0,363	0,139	0,336	0,139	0,336
Sistolik - Diastolik Arter Basıncı Farkı	0,337	<b>0,017*</b>	0,444	<b>0,001**</b>	0,444	<b>0,001**</b>
ToAir	0,253	0,076	0,222	0,122	0,222	0,122
To Pascal	0,178	0,216	0,063	0,665	0,063	0,665
To GAT	0,185	0,198	0,056	0,697	0,056	0,697
Fgib	-0,007	0,964	-0,005	0,972	-0,005	0,972
Santral Kornea Kalınlığı	-0,009	0,949	0,114	0,429	0,114	0,429
Nabız	0,061	0,675	-0,059	0,684	-0,059	0,684
K1mm	-0,044	0,761	0,089	0,539	0,089	0,539
K2mm	-0,083	0,565	-0,019	0,897	-0,019	0,897
KmmOrt	-0,072	0,618	0,043	0,767	0,043	0,767
K1dioptri	0,060	0,680	-0,086	0,554	-0,086	0,554
K2dioptri	0,076	0,602	0,038	0,793	0,038	0,793
KDioptOrt	0,076	0,600	-0,021	0,883	-0,021	0,883
Axiel Uzunluk	-0,054	0,708	0,030	0,836	0,030	0,836

R<0=Negatif yönde ilişki; R>0=Pozitif yönde ilişki

**Tablo 6. Gruplarda OPA ile Cinsiyetin ilişkisi**

Grup	Cinsiyet	N	Ort	Ss	p
PDRP (lazerli)	Erkek	28	2,34	1,37	0,156
	Kadın	22	2,83	1,36	
NPDRP (lazersiz)	Erkek	30	3,05	0,75	<b>0,045*</b>
	Kadın	20	3,66	1,46	
Kontrol	Erkek	25	2,74	0,86	<b>0,023*</b>
	Kadın	25	3,36	0,98	

\*p<0,05

\*\*p<0,01

PDRP (lazerli) grubundaki olgularda cinsiyete göre OPA değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0,05). NPDRP (lazersiz) grubundaki olgularda, kadınların OPA ortalaması, erkeklerin OPA ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0,05). Kontrol grubundaki olgularda, kadınların OPA ortalaması, erkeklerin OPA ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0,05)(Tablo-6).

**Tablo 7. Gruplarda OPA ile Sistemik hastalık İlişkisi**

Grup	Sistemik hastalık	N	Ort	Ss	P
PDRP (lazerli)	dm	20	2,53	1,65	0,095
	ht+dm+kah	10	2,64	1,35	
	ht+dm	16	2,87	1,01	
	dm+kah	4	1,25	0,38	
NPDRP (lazersiz)	dm	30	3,37	0,88	0,654
	ht+dm+kah	6	2,90	1,42	
	ht+dm	12	3,43	1,47	
	dm+kah	2	2,60	1,56	

PDRP (lazerli) grubundaki olgularda OPA ile sistemik hastalık arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ( $p>0,05$ ). NPDRP (lazersiz) grubundaki olgularda OPA ile sistemik hastalık arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ( $p>0,05$ )(Tablo-7)

**Tablo 8. Gruplarda OPA ile Göz Cerrahisi İlişkisi**

Grup	Göz cerrahisi	N	Ort	Ss	p
PDRP (lazerli)	yok	18	3,02	1,62	0,310
	katarakt cerrahisi	26	2,38	1,23	
	kat+vit	6	1,93	,70	
NPDRP (lazersiz)	yok	42	3,38	1,07	0,175
	katarakt cerrahisi	7	3,01	1,32	
	kat+vit	1	1,50	.	
Kontrol	yok	48	3,01	,93	0,150
	katarakt cerrahisi	2	4,20	1,41	

PDRP (lazerli) grubundaki olgularda OPA ile göz cerrahisi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ( $p>0,05$ ). NPDRP (lazersiz) grubundaki olgularda OPA ile göz cerrahisi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ( $p>0,05$ ). Kontrol grubundaki olgularda OPA ile göz cerrahisi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ( $p>0,05$ )(Tablo-8).

**Tablo 9. Gruplarda OPA ile Sistemik ilaç ilişkisi**

<b>Grup</b>	<b>Sistemik ilaç</b>	<b>N</b>	<b>Ort</b>	<b>Ss</b>	<b>P</b>
PDRP (lazerli)	ilaç yok	1	2,40	-	0,299
	Antiht	1	3,90	-	
	antidiabetik, insülin veya oral	24	2,50	1,60	
	antihipertansif+antidiabetik,insülin veya oral+kardiyak ilaçlar	6	2,48	1,23	
	antihipertansif+antidiabetik,insülin veya oral	15	2,85	1,11	
	anti dm+ kardiyak ilaç+corasprin	3	1,23	,46	
NPDRP (lazersiz)	ilaç yok	17	3,50	1,07	0,524
	Antiht	6	2,88	1,37	
	antidiabetik, insülin veya oral	14	3,41	,98	
	antihipertansif+antidiabetik,insülin veya oral+kardiyak ilaçlar	4	3,00	1,59	
	antihipertansif+antidiabetik,insülin veya oral	7	3,27	1,14	
	anti dm+ kardiyak ilaç+corasprin	2	2,60	1,56	

PDRP (lazerli) grubundaki olgularda OPA ile sistemik ilaç arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ( $p>0,05$ ). NPDRP (lazersiz) grubundaki olgularda OPA ile sistemik ilaç arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ( $p>0,05$ )(Tablo-9).

## TARTIŞMA

Diabetteki oküler sirkülasyonun hemodinamiği pek çok kez araştırılmıştır. Son yıllarda geliştirilen çeşitli cihazlarla birlikte çoğu araştırmacı oküler kan akımıyla ilgili araştırmalar yürütmüşlerdir. Literatürde DM'li olgularda kullanılan çeşitli cihazlarla oküler kan akımını gösteren POKA (pulsatil oküler kan akımı), OPA (oküler puls amplitüd - oküler nabız amplitüd) değerleri ile ilgili yapılan ve farklı sonuçlara ulaşan çeşitli araştırmalar mevcuttur.

Kullanılan birçok metodun kendine özel sınırlayıcı dezavantajlarının olması ve hepsinin de birbirinden farklı parametreleri ölçmesi problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin, renkli doppler ultrasonografi ile kan akım hızı ölçülebilirken, kan akımının kendisi, özellikleri, damar çapı gibi parametreler ölçülememektedir. DKT ile OPA ölçülebilirken, kan akımı hızı ölçülememektedir. Pulsatil göz hemodinamiği ile ilgili geçmisteki çalışmaların çoğu, Langham ve McCarthy'nin oküler kan akımı tonometresi ( OBF Laboratoriess Ltd, Malmesbury, İngiltere ) veya oküler kan akımı analizörü ( Paradigm Medical Endustries, Salt Lake City, Utah, ABD ) ile yapılmıştır. Ancak bu pnömotometrelerin sonuçlarına kuskuyla bakılmaktadır. Çünkü oküler kan akımı tonometresi ile yapılan ölçümlerin santral korneal kalınlıktan ve kornea kurvatüründen etkilendiği gösterilmiştir. Benzer etkilenme oküler kan akımı analizatörü için de söz konusudur. DKT direkt transkorneal metod ile GİB'i ölçerken es zamanlı olarak da OPA'yı ölçebilmektedir. Yapılan çalışmalarda DKT'nin santral kornea kalınlığından etkilenmeden ölçüm yapabildiği gösterilmiştir .

Sistolle birlikte orbital damarların kanla dolması göz küresi üzerinde pulsatil bir protrüzyon oluşturur .Göze gelen kan akımının % 90' ı koroidal kan dolaşımına katılmaktadır. İşte OPA, kardiak siklus sırasında koroidal kan akımında olan hacim

değişikliklerinin sonucu olarak ortaya çıkar. OPA sistolik ve diyastolik GİB' nın farkına verilen isimdir. Klinik olarak OPA' nın en önemli özellikleri; koroid perfüzyonunun dolaylı göstergesi olması ve kalp atımı sırasında olan oküler kan akımı hakkında bilgi vermesidir

DKT, GİB'ni süregelen bir şekilde kaydetmesinin yanında GİB'nda olan pulsatil değişiklikleri yani OPA'nü de ölçebilmektedir. Bunun için DKT'nin kornea ile 5-10 kalp atımı süresince temas halinde olması gereklidir. OPA, sistolik ve diyastolik GİB'nın farkına verilen isimdir. DKT, 0,5 mmHg ve üzerindeki OPA değerlerini ölçebilmektedir. Kaufmann ve ark. (57) OPA'nün sağlıklı bireylerde 0,9-7,2 mmHg aralığında olduğunu saptamışlardır. 45-73 yaş arası 19 hastanın alındığı Hoffmann EM ve ark. (98) yaptığı başka bir çalışmada OPA ortalaması  $3,08 \pm 0,92$  mmHg'dır.

Literatürde bugüne kadar ideal OPA'nün kaç olduğu, hangi risk faktörlerinin OPA'nü azaltıp arttırdığı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, OPA üzerinde yapılacak çalışmalar, onun klinikteki önemini daha da iyi aydınlayacaktır.

Bizim çalışmamızda DRP'li hastalarda DKT ile birlikte OPA'yı etkileyen değişkenlere bakılmıştır.

DKT, GİB ve OPA ölçümü için geliştirilmiş üçüncü nesil, dijital ve kontakt bir tonometredir. Kornea ile temas eden ancak aplanasyon yapmayan bir cihazdır. DKT ile yapılan ölçüm yöntemine 'doğrudan transkorneal metot' adı verilir. DKT, kullanımı son yıllarda gittikçe yaygınlaşan, SKK(merkezi korneal kalınlık), kornea rijiditesi, kurvatür ve ölçüm sırasında oluşan korneal deformiteden bağımsız GİB ölçümleri elde edilmesini amaçlayan bir cihazdır(57).

DKT ile yapılan ölçümlerde, ölçüm yapan kişiye bağlı olarak bazı hata kaynakları olabilir. Her şeyden önce DKT ile doğru ölçüm yapabilmek için belirli bir öğrenme periyodu gereklidir. Bu öğrenme periyodu içindeki ölçümlerde hatalar olabilir. DKT'nin dijital ekranı üzerinde ölçümün kalitesini gösteren kalite skoru (Q skoru) yer almaktadır. Bu kalite skoru 1'den 5'e kadar değişmektedir. Eğer kalite skoru 1 veya 2 ise bu iyi bir ölçümdür ve tekrar ölçüm yapmaya gerek yoktur. Kalite skoru 3 ise orta kalitede bir ölçüm yapılmıştır ve tekrarlanması uygundur. Kalite skoru 4 veya 5'se ölçüm hatalıdır veya ölçümde teknik olarak yanlışlıklar vardır ve mutlaka tekrarlanmalıdır. Kalite skorunun 3 ve altında olduğu durumlarda hasta kooperasyonu düşük olabileceği gibi, ölçüm zamanı aşırı kısa tutulmuşsa da olabilir (Kaufmann C). Biz DKT ile yaptığımız ölçümlerde, Q skoru 3'ün üzerindeki ölçüm sonuçlarını doğru olarak kabul etmedik ve ölçümleri uygun skora ulaşincaya kadar tekrarladık. Dikkatimizi çeken bir olay da, sosyo-kültürel düzeyi yüksek olan hastaların DKT ile yaptığımız ölçümlere daha iyi koopere olduğu, düşük olan hastaların ise, kooperasyon bozukluğu nedeni ile, ölçümlerinin daha fazla hatalı sonuçlar vermesiydi.

Schwenteck ve ark.(60), DKT'nin kornea yüzey geometrisi, gözyaşı lipit içeriği ve gözün elastik özelliklerindeki değişikliklerden etkilendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca aşırı sulanma veya kuru göz varlığında da ölçüm hataları olabilmektedir.

Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda koroidal vaskülopatinin diabetik retinopatide önemli rol oynadığı gösterilmiştir(97). Lisa S ve ark. (99) PDRP'li hastalarda Lazer Doppler flowmetre (Oculix) ile koroidal kan akım hızında ve hacminde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Langham ve ark. diabetteki koroidal kan akımının retinopatinin ciddiyeti arttıkça; PDRP'li hastalarda foveal bölgedeki koroidal akımın özellikle maküla ödemi olanlarda belirgin azaldığını göstermişlerdir (62). Schmetterer ve ark. (63) yaptığı çalışmada retinopatinin proliferatif sürecinde makula gibi lokal retinal alanlarda fundus pulsasyonunun azalması da azalmış

koroidal akımla ilişkilendirilmiştir. Diabetik retinopatinin erken dönemlerinde retinal kan akımının arttığı, hipergliseminin de kan akımını arttırarak endotel hücre hasarı yoluyla retinal kan akımını otoregülasyonunu bozduğu gösterilmiştir (64). Perrot RL ve ark. (65) Oküler Blood Flow Tonometre ile Tip 2 DM’li hastalarda POKA değerlerinin yüksek kan plazma glukoz düzeyinde arttığını göstermişlerdir. Mac Kinnon JR ve ark. (66) biomikroskop uyumlu pnömometre ile yaptıkları ölçümlerde diabetiklerde POKA’nın kontrollere göre yüksek olduğunu ve bunun DRP ciddiyeti ile daha da arttığını göstermişlerdir; hiperdinamik oküler dolaşımın DRP patogenezi sağladığı sonucuna varılmıştır. Galina Dimitrova ve ark. (67) yaptığı çalışmada da hem retinal hem de koroidal kan akımının retinopatinin değişik evrelerinde (proliferatif-nonproliferatif) normal popülasyona göre farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Mendevil ve ark. (68) yaptığı başka bir çalışmada oküler kan akım hızının normal popülasyona göre DRP’lilerde azalmış olduğunu tespit etmişlerdir.

Schmidt KG ve ark. (72) ise koroidal dolaşımın DRP’nin (diabetik retinopati) evrelerinden etkilenmediğini göstermiştir. Langham ve ark. DRP’si bulunmayan DM’li olgulardaki POKA değerlerinin diabetik olmayan kontrol grubuna kıyasla %12 oranında daha düşük çıktığını ifade etmişlerdir(62). Geyer O ve ark. (73) Pnömotometre kullanarak yaptıkları çalışmada: NPDRP’li olgularda POKA değerlerinin DRP başlangıç evresinde azaldığını ancak DRP ciddiyeti arttıkça POKA’nın arttığını göstermişlerdir. Perrot RL ve ark. (74) Oküler Blood Flow Tonometre ile POKA bakmışlar ve PDRP’li hastalarda NPDRP’li hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır.

Diabetli olgulardaki oküler kan akımı değişikliklerinin kesin mekanizması bilinmemektedir.Savage ve ark. (75) tarafından yapılan bir çalışmada erken dönem diabetik retinopatili (DRP) olgularda pulsatil oküler kan akımında (POKA) normal popülasyona göre belirgin bir değişikliğin gelişmediği, ancak orta ve ileri dönem nonproliferatif diabetik retinopatili (NPDRP) olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde POKA değerlerinde artışın geliştiği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada,

erken dönem DRP'li olgulardaki POKA'nın sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak değişmemesini DRP'ye bağlı gelişen iskemi neticesinde retinal hücrelerce salınan PKC(protein kinaz C) ve endotelin I gibi vazokonstruktör maddelerin genel koroidal dolaşımı etkilememesine bağlamışlardır. DRP'nin ilerleyen evrelerinde ise ortama salınan vasküler endotelial büyüme faktörlerinin koroidal dolaşımı etkileyerek kan akımında artışa yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Biyokimyasal mekanizma tam olarak bilinmese de panretinal fotokoagülasyon uygulanan olgulardaki POKA değerlerinin normale göre düşük çıktığı yine Savage ve ark. tarafından ifade edilmiştir. İskemi neticesinde ortama salınan vasküler endotelial büyüme faktörünün damarlarda vazodilatasyona yol açtığı ve bu durumun neticede kan akımında artışla sonuçlandığı bilinmektedir (76,77).

Bizim çalışmamızda PDRP'li grubun OPA ortalaması NPDRP'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. DRP'si olan hastaların(proliferatif ve nonproliferatif) OPA ortalaması istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla birlikte normal gruba göre düşük bulunmuştur. Erken evre DRP'li hastalar olarak kabul edilebilen NPDRP'li olguların OPA ortalaması normal gruba göre yüksek bulunmuştur fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

DRP'nin ilerleyen evrelerinde kullanılan lazer tedavisinin oküler dolaşıma olan etkisi de birçok çalışmada değerlendirilmiştir. DRP'nin oküler kan akım hızını azaltması ve tedavisinde kullanılan lazer tedavisinin de santral retinal arter ve vende kan akım hızını azaltması Mendevil ve ark. (69,70) yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Grunwald ve ark.(78) Lazer Dopler Velosimetri kullanarak PDRP'li(proliferatif diabetik retinopati)gözlerin PRP(panretinal fotokoagülasyon)sonrası retinal kan akımlarını ölçmüşler ve istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır; bunun da diabetik mikroanjyopati gelişiminde önemli bir neden olabileceğini savunmuşlardır. Takahashi ve ark.(79) PRP'nin PDRP'li hastalarda foveal bölgedeki koroidal dolaşımı, koryokapillariste vazodilatasyon yaparak arttırdığını Lazer Dopler



Flowmetre kullanarak göstermişlerdir. Birinci H. ve ark.(80) Renkli Doppler Ultrasonografi ile PDRP'li olup PRP yapılan hastaların kontrol grubuna oranla oküler kan akım hızlarını daha düşük saptamışlar ancak bunu istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır. Salo ve ark. (81) farelerde xenon fotokoagülasyon yaparak elektron mikroskopuyla yaptıkları çalışmada orta ve uzun vadede oküler kan akımında ve GİB'de (göz içi basıncı) düşme tespit etmişler ; muhtemel bir mekanizma olarak, lazer yanıklarının silyer cismi besleyen damar ve sinirleri tahrip ederek, silyer cisimde harabiyete ve aköz hümör sekresyonunda azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür. Ayrıca PRP'nin, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, retinadan aköz absorpsiyonunu artırdığı da söylenmektedir. Retinada azalmış metabolik ihtiyaca bağlı olarak azalmış perfüzyon ile açıklamışlardır. Hessemer ve ark. (71) Oküloosilodinamometre kullanarak 10 PDRP'li gözde oküler atım amplitüdünü ölçmüşler ve PRP sonrası belirgin azalma kaydetmişlerdir. Mendivil ve ark.(70), Renkli Doppler Görüntüleme yöntemini kullanarak yaptıkları bir çalışmada, 25 PDRP'li gözde PRP sonrası retinal kan akımının azaldığını bulmuşlardır. Dayanır V. ve arkadaşlarının yaptığı Diabetik Retinopatide Panretinal Fotokoagülasyon Sonrası Oküler Hemodinami çalışmasında lazer fotokoagülasyon sonrası azalan kan akımının sebebi büyük olasılıkla azalan retinal oksijen ihtiyacına bağlanmıştır; bu etkiye ulaşabilmek için 2.000 şut atılması gerekliliği tespit edilmiştir . Görüldüğü üzere literatürde diabet ve oküler kan akımı ( POKA ,OPA ) arasındaki ilişki oldukça farklılık göstermektedir.

Bizim çalışmamızda PDRP'li hastaların hepsi retina birimimizde PRP tedavisi almış olan(2000 şut ve üzeri) hastalar idi ; NPDRP'li gruptaki hastalar ise lazer tedavisi almamış hastalardan oluşmaktaydı. Lazer tedavisi uygulanmış olan PDRP'li hasta grubunda OPA ortalaması( $2,6 \pm 1,4$ ) ,NPDRP'li lazer tedavisi almamış grubun OPA ortalamasından ( $3,3 \pm 1,1$ ) anlamlı olarak düşük bulunmuştur .

Bu bilgiler ışığında diabetin yol açtığı perfüzyon bozukluklarının başlangıç döneminde kan akımında azalma şeklinde bulgu verdiği, sonraki dönemlerde gelişen

iskemi nedeniyle ortama salınan vazodilatatör ve anjiogenetik maddelerin kan akımında artışa neden olduğu (NPDRP süreci) ve ileri dönemlerde yapılan PRP tedavisi ile nekroze olan hücrelerce vazodilatatör ve anjiogenetik maddelerin salınışında azalma olduğu için kan akımında tekrar azalmanın meydana geldiği şeklinde bir yorum yapılabilir. Ancak tabii ki bu teorinin ispat edilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

OPA ve POKA gibi oküler kan akımının göstergelerini etkileyen diğer önemli faktörler de birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Bunlar özellikle sistemik hipertansiyon varlığı, aksiyel uzunluk(AU), santral korneal kalınlık(SKK), GİB, yaş ,cinsiyet gibi etkenlerdir.

Gekkieva ve ark. (82) kadınlarda Langham Ocular Blood Flow System kullanarak oküler kan akımının erkeklerdekinden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Kim SK ve ark. (83) sağlıklı Korelilerin POKA değerlerinin cinsiyet ,aksiyel uzunluk ve kan basıncından etkilendiğini göstermişlerdir. James CB ve ark. (84) AU ile OPA arasında zayıf derecede bir negatif korelasyon göstermişlerdir. To'mey KF ve ark. ,James CB ve ark. (84) DKT ile yaptıkları çalışmada AU(aksiyel uzunluk) ile OPA arasında zayıf derecede bir negatif korelasyon bulmuşlardır.

Miyopinin skleral incelmeyeyle ilişkili olduğunu ve bu nedenle OPA değerinin düşük olabileceğini savunmuşlardır. Yüksek AU'ya sahip olan gözde, pulsatil hacim değişikliğinin neden olduğu genişlemeye daha az direnç gösterilir. Araştırmacıların diğer bir yorumları ise, miyopik gözlerde, belki de çapları küçülmüş ve düzleşmiş damarlara bağlı olarak, oküler kan akımının azalma gösterdiği yönündedir. Kaufmann C ve ark. (57) OPA'nü etkileyen faktörlerden birinin de AU olduğunu öne sürmüştür. AU'un artışı ile, göreceli olarak, normal göze ulaşımdan daha düşük hacimdeki kan, göz küresine ulaşmaktadır. Bu nedenle, AU artışı ile OPA arasında ters bir korelasyon olduğu düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda PDRP'li (lazerli) olgularda cinsiyete göre OPA değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. NPDRP'li (lazersiz) olgularda, kadınların OPA ortalaması, erkeklerin OPA ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulundu. Kontrol grubundaki olgularda, kadınların OPA ortalaması, erkeklerin OPA ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulundu. Hiçbir grupta AU ile OPA arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Lam AK ve ark. (86) renkli dopler ultrasonografi kullanarak yaptıkları çalışmada POKA'nın yaşla birlikte azaldığını göstermişler; POKA'yı etkileyen en önemli faktörün yaş olduğunu tespit etmişler ve bunu yaşla birlikte skleral rijidite ve sistemik kan basıncındaki değişime bağlamışlardır. Ravalicino ve ark. (87) sağlıklı kişilerde 648 ile 840 mikrolitre/dakika arasında ölçtükleri oküler kan akımının yaş ilerlemesiyle azaldığını bildirmistir. Franklin ve ark. , Kelly R ve ark. (88,89) periferik arterlerden transkutanöz tonometre ile yaptıkları ölçümlerde yaşla birlikte arteriyel duvar sertliği ve puls akım hızındaki artışa bağlı olarak OPA'nın arttığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte Kaufmann ve ark. (57) sağlıklı bireylerde DKT ile ölçülen OPA ile yaş arasında bir korelasyon saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda hiçbir grupta yaş ile OPA arası anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

Göz kan akımının düzenlenmesi, sistemik arteriyel basınçtan etkilenebilmekteyse de tam olarak bu faktöre bağımlı olduğu da söylenememektedir. Kan akımının regülasyonunda sistemik arteriyel basınca ek olarak çeşitli lokal ve nörohormonal etkilerin bulunduğu varsayılmaktadır Esgin H ve ark. (90) Oküler Blood Flow Tonograf ile diabetik hastalarda sistemik hipertansiyon varlığında POKA'nın arttığını, hipertansif olmayan diabetlilerde ise kontrol grundan düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Detry- Morel ve ark. (91) çalışmalarında sistolik kan

basıncı ile OPA arasında pozitif bir korelasyon bulmuştur. Tielsch JM ve ark. (92) yaptıkları bir çalışmanın sonucunda sistemik hipertansiyonun başlangıçta anterior optik sinir kan akımını artırdığını ancak hipertansiyonun uzun süre devam etmesiyle mikrovasküler hasar ve ardından kan akımında azalma meydana geldiğini bildirmiştir. Grieshaber ve ark. (93) ise çalışmalarında sistemik kan basıncı ile OPA arasında bir ilişki tespit etmediklerini bildirmişler ve kan basıncındaki değişikliklerin, karotid sistemin düzenleme mekanizmaları ve skleral rijidite sayesinde oküler kan akımını etkilemediğini düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda , tüm gruplarda sistolik arter basıncı ve sistolik-diastolik arter basıncı farkı ile OPA arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Kanngiesser HE ve ark. (59) DKT ile yapılan ölçümlerin SKK'dan etkilenmediğini ve KK'(korna kurvatürü)dan göreceli olarak az etkilendiğini göstermişlerdir ve bunu tonometre ucunun konkav elastik ucuna bağlamışlardır . DKT'nin elastik silikon ucu korneaya temas ettiğinde onun sekline uyar ve kornea üzerine distan ve içten uygulanan basınçlar dengelendiği için direkt olarak GiB ve OPA ölçümü yapabilir Kanngiesser ve ark. (59,99) , *Goldmann, Perkins, Schötz* gibi diğer GiB ölçüm yöntemlerinde ortaya çıkan korneal etkilenmeyi ortadan kaldıran DKT ile ilgili teorik temelleri ve çalışma prensiplerini açıklamışlar ve bu yöntemin GiB ölçümünde meydana gelen birçok hatayı ortadan kaldırdığını belirtmişlerdir.

Bynke HG ve ark. (94) yaptığı çalışmada OPA'nın bir pompa, koroidin de bir piston vazifesi görerek aköz hümör dışı akımına ve GiB'in normal sınırlarda tutulması için homeostatik bir mekanizmaya katkıda bulunduğunu ifade etmiştir. Bu çalışmada bulunan GiB ile OPA arasındaki pozitif korelasyon literatürde birçok yayında da bildirilmiştir. Silver DM ve ark., Phillips CI ve ark. (95) yaptıkları benzer çalışmalarda OPA'nın yüksek GiB'le birlikte arttığı bulgusuna ulaşmışlardır.

Kaufmann ve ark. (57), DKT ile ölçülen OPA ile GİB arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır. Yüksek GİB ile birlikte, skleral duvar gerilimi artmakta ve göze sistolde gelen kan hacmi zaten stres altında olan göz küresi duvarlarında elastik genişleme yapmaktan ziyade GİB' nda belirgin bir artış oluşturmaktadır. Bu durum, OPA ile GİB arasında saptanan pozitif korelasyonu açıklayabilir.

Çalışmamızda tüm gruplarda SKK ve GİB ölçümleriyle OPA arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, diabetik retinopati gelişiminde etkili olduğu düşünülen çeşitli parametreler, olayın başlamasına ve ilerlemesine tek başlarına veya kombine olarak değişken derecelerde katkıda bulunabilmektedir. OPA değişimleri bu süreçte bir bulgu ya da neden olarak karşımıza çıkabilir. Çalışmamızda, OPA değerlerinin lazer tedavisi uygulanan PDRP'li olgularda , lazer tedavisi yapılmamış NPDRP'li olgularda ve normal popülasyonda GİB,SKK,AU,yaş değişimlerinden bağımsız olarak sistolik kan basıncından , sistolik-diastolik kan basıncı farkından ve DRP'nin(DRP'li olgularda) progresyonuyla birlikte lazer tedavisinden etkilendiği tespit edilmiştir.

Oküler kan akımını ölçen cihazlar sayesinde, oküler hemodinamik değişikliklerin diabetik retinopati gibi vasküler kaynaklı hastalıkların patofizyolojisindeki rolünü anlamak daha kolay hale gelmiştir. Biz bu çalışmada, proliferatif diabetik retinopatili hastalarda panretinal fotokoagülasyon tedavisi ile birlikte oküler kan akımının azaldığını saptadık. Retinal vasküler hastalıklarda oküler kan akımı giderek daha önemli hal almaktadır. Bu ve buna benzer çalışmalar, retinal vasküler patolojilerde oküler hemodinamik değişikliklerin rolünü anlamamıza katkı sağlayacaktır.

## SONUÇLAR

1. AU, SKK, GİB ile OPA arasında, hiçbir grupta anlamlı ilişkiye rastlanmadı.
2. Yaş, OPA arasında, hiçbir grupta anlamlı ilişkiye rastlanmadı.
3. Geçirilmiş göz cerrahisi ile OPA arasında, hiçbir grupta anlamlı ilişkiye rastlanmadı.
4. Görme düzeyi grup1'de 2ve 3 'e göre anlamlı düşük bulundu.
5. Cinsiyet ile OPA arasında, grup 2 ve 3'te kadınlarda erkelere göre anlamlı yüksek olan ilişki tespit edildi, grup 1'de anlamlı ilişkiye rastlanmadı.
6. OPA grup 1'de 2'ye göre anlamlı düşük bulundu.
7. OPA grup 2'de 3'e göre yüksek bulundu ancak bu anlamlı değildi
8. OPA grup 3'de 1 ve 2'ye göre yüksek bulundu ancak bu anlamlı değildi
9. OPA ile sistolik kan basıncı ve sistolik-diastolik kan basıncı farkı arasında anlamlı yüksek pozitif olan ilişki bulundu.

Diabetes Mellitus, günümüzde gerek makrovasküler gerekse mikrovasküler komplikasyonlarıyla önemli sağlık sorunlarından birini teşkil etmektedir. Diabetin en önemli komplikasyonlarından biri de diabetik retinopati olup bu durum yasal körlüklerin önde gelen sebebidir. Panretinal fotokoagülasyon tedavisi, proliferatif retinopatinin ilerleyişini engellemeye yönelik etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak ısı etkisiyle retinada tahribat oluşturduğundan retinal kan akımını azaltıcı etkisi olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda buna paralel olarak proliferatif diabetik retinopatili hastalarda panretinal fotokoagülasyon tedavisi ile birlikte oküler kan akımının azaldığını saptadık. Retinal vasküler hastalıklarda oküler kan akımı giderek daha önemli hal almaktadır. Bu ve buna benzer çalışmalar, retinal vasküler patolojilerde oküler hemodinamik değişikliklerin rolünü anlamamıza katkı sağlayacaktır.

Diabetik retinopatinin ve panretinal fotokoagülasyonun oküler kan akımına etkilerini anlamak, bu hastalığın ve tedavi şeklinin oküler hemodinaminin hastalıktaki etyopatogenezini daha iyi anlamamıza olanak sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition; pp:2109-2143.
2. Frank RN: Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2004;350:48–58.
3. Stitt AW: The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Exp Mol Pathol. 2003;75:95–108.
4. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. Diabetes Care. 2008;31:596-615.
5. Wild S, Roglic G, Green A, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes care. 2004;27:1047-53.
6. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. Diabetes Care. 2008;31:596-615.
7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States 2005. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health; 2005.
8. Fisher EB, Thorpe CT, Devellis BM, Devellis RF: Healthy coping, negative emotions, and diabetes management: a systematic review and appraisal. Diabetes Educ. 2007;33:1080–103.
9. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002;287:2563–69.

10. Lorenzi M, Gerhardinger C: Early cellular and microvascular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia*.2001;44:791–804.
11. Harhaj NS, Antonetti DA: Regulation of tight junctions and loss of barrier function in pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:1206–37.
12. D’Amico DJ: Diseases of the retina. *N Engl J Med*. 1994;331:95–106.
13. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M: Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest*. 1996;97:2883–90.
14. Kern TS, Tang J, Mizutani M, Kowluru R, Nagraj R, Lorenzi M. Response of capillary cell death to aminoguanidine predicts the development of retinopathy: comparison of diabetes and galactosemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2000;41:397278.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long term complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
16. Oates PJ, Mylari BL: Aldose reductase inhibitors: therapeutic implications for diabetic complications. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999;8:2095–119.
17. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL: Characterization of the mechanism for the chronic activation of DAG–PKC pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes*. 1994;43:1122–9.
18. Kowluru RA, Jirousek MR, Stramm LE, Farid NA, Engerman RL, Kern TS: Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. V.Relationship between protein C and ATPases. *Diabetes*. 1998;47:464–9.
19. Park JY, Takahara N, Gabriele A, Chou E, Naruse K, Suzuma K, Yamauchi T, Ha SW, Meier M, Rhodes CJ, King GL: Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes*. 2000;49:1239–48.
20. Takagi C, Bursell SE, Lin YW, Takagi H, Duh E, Jiang Z, Clermont AC, King GL: Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased



expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37: 2504–18.

21. Stitt AW: The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol.* 2003;75:95–108.
22. Armstrong D, Al-Awadi F: Lipid peroxidation and retinopathy in streptozotocin-induced diabetes. *Free Radic Biol Med.* 1991;11:433–6.
23. Holly JM, Amiel SA, Sandhu RR, Rees LH, Wass JA: Review. The role of growth hormone in diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 1988 Sep;118(3):353-64.
24. Frank RN, Hofmann WH, Podgor MJ: Retinopathy in juvenile-onset diabetes of short duration. *Ophthalmol.* 87: 1-5; 1980.
25. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch. Ophthalmol.* 1984;102:520-26.
26. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC: Prevalence and 15 year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol.* 1983;67:759-76.
27. Friberg TR, Rosenstock J, Sanborn G: The effect of long term near normal glycemic control on mild diabetic retinopathy. *Ophthalmol.* 1985;92:1051-58.
28. Ohrt V: The influence of pregnancy on diabetic retinopathy with special regard to the reversible changes shown in 100 pregnancies. *Acta Ophthalmol.* 1984;62: 603-07.
29. Durukan H: Diabetik Retinopati Göz İçi Basınç İlişkileri; Uzmanlık Tezi. Ankara,1995.
30. Benson WE, Tasman W, Duane TD: Diabetes Mellitus and the eye. In : Tasman W, Jaeger EA, editors. *Clinical Ophthalmology*. Revised ed. Philadelphia: Lippincott, vol.3: chapter 30, 1993.

31. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group: Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. The 11th report of early treatment diabetic retinopathy study. *Ophthalmol.* 1991;98:807-22.
32. Aiello LP: Vascular endothelial growth factor:20th century mechanisms.21th century therapies. *Invest ophtalmol vis sci.* 1997;8:19-31.
33. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 1981;98(5):741-56.
34. Kanski JJ: Klinik Oftalmoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. Dördüncü Baskı, 2001. ss:464-65.
35. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment for proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study(DRS) findings. DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981; 88(7): 583-600.
36. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 1981;98(5):741-56.
37. Rohan TE, Frost CD, Wald NJ: Prevention of blindness by screening for diabetic retinopathy: a quantitative assessment. *BMJ.* 1989; 299: 1198-1201.
38. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Photocoagulation for diabetic macular edema : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch. Ophthalmol.* 1985;103(12):1796-1806.
39. Aiello L.M: Perspectives on diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;136(1); 122-135.
40. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A: Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2005;140(4):695-702.
41. Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P: Intravitreal triamcinolone acetone for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;142(5): 794-99.

42. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA: Posurdex Study Group. (e-abstract 4289) Arch Ophthalmol. 2007;125:309-17.
43. Pearson PA, Levy B, Comstock T: Fluocinolone Acetonide Implant Study Group: 3 year result of a multi-center clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;113:1020-27.
44. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM: Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Ophthalmology. 2005;112(10):1747-57.
45. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS: A pilot study of multiple intravitreal injections ranibizumab in patients with center involving clinically significant diabetic macular edema. Ophthalmology. 2006;113(10):1706-12.
46. Avery RL: Regression of retina and iris neovascularization after intravitreal bvacizumab treatment. Retina. 2006;26(3):352-54.
47. Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs U: Vitrectomy for diffuse persistent diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2005;140(2):295-301.
48. Langham ME, Farrell RA: Blood flow in the human eye. Acta Ophthalmol Suppl. 1989;191:9-13.
49. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL: Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985;26:1124-32.
50. Bill A, Sperber GO: Control of retinal and choroidal blood flow. Eye 4. 1990;319-25.
51. Weiter JJ, Schachar RA, Ernest JT: Control of intraocular blood flow. II. Effects of sympathetic tone. Invest Ophthalmol. 1973;12:332-34.
52. Riva CE, Petrig B: Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. J Opt Soc Am. 1980;70:1234-38.
53. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, O'Keefe K: Fundus camera based retinal LDV. Appl Opt. 1981;20:117-20.

54. Williamson TH, Harris A: Ocular blood flow measurement. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:939-945.
55. Riva CE, Cranstoun SD, Grunwald JE, Petrig BL: Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:4273-81.
56. Eisenlohr JE, Langham ME, Maumenee AE: Manometric studies of the pressure-volume relationship in living and enucleated eyes of individual human subjects. *Br J Ophthalmol.* 1962;46:536-48.
57. Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC, Thiel MA. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006;124(8):1104-8.
58. Barleon L, Hoffmann EM, Berres M, Pfeiffer N, Grus FH. Comparison of dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry in glaucoma patients and healthy subjects. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):583-90.
59. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma* 2005;14(5):344-50.
60. Schwentek T, Harnisch JP, Galanski M. Clinical Evaluation of a New Tonometer on the Basis of International Standard ISO 8612. *Klin Monatsbl*
61. Schilder P. Ocular blood flow responses to pathology of the carotid and cerebral circulations. *Surv Ophthalmol* 1994;38:52-8.
62. Langham ME, Grebe R, Hopkins M, et al. Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 1991;52:167.
63. Schmetterer L, Salomon A, Rheinberger A, Unfried C, Lexer F, Wolzt M. Fundus pulsation measurements in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:283-7.
64. Kohner EM. The retinal blood flow in diabetes. *Diabete Metab* 1993;19:401-4

65. Perrott RL, North RV, Drasdo N, Ahmed KA, Owens DR: The influence of plasma glucose upon pulsatile ocular blood flow in subjects with type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2001 Jun;44(6):700-5.
66. MacKinnon JR, O'Brien C, Swa K, Aspinall P, Butt Z, Cameron D: Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Dec;75(6):661-4.
67. Galina Dimitrova<sup>1</sup>, Satoshi Kato<sup>1</sup>, Yasuhiro Tamaki<sup>1</sup>, Hidetoshi Yamashita<sup>2</sup>, Miyuki Nagahara<sup>1</sup>, Masahiko Sakurai<sup>1</sup>, Shigehiko Kitano<sup>1</sup> and Harumi Fukushima Choroidal circulation in diabetic patients *Eye* (2001) 15, 602–607; doi: 10.1038/eye.2001.193.
68. Mendivil A, Cuartero V, Mendivil MP: Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 413-6.
69. Mendivil A, Cuartero V: Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after scatter photocoagulation. *Retina* 16. 1996;222-27.
70. Mendivil A. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Surv Ophthalmol* 1997;42:S89–95.
71. Hessemer V, Schmidt KG: Influence of pan retinal photocoagulation on the ocular pulse curve. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:748-52.
72. Schmidt KG, von Ruckmann A, Kemkes-Metthes B, Hammes HP. Ocular pulse amplitude in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1282–4.
73. Geyer O, Neudorfer M, Snir T, Goldstein M, Rock T, Silver DM, Bartov E: Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999 Oct;77(5):522-5.
74. Perrott RL, Drasdo N, Owens DR, North RV: Can pulsatile ocular blood flow distinguish between patients with and without diabetic retinopathy? *Clin Exp Optom*. 2007;90(6):445-50.

75. Savage HI, Hendrix JW, Peterson DC, Young H, Wilkinson CP: Differences in Pulsatile Ocular Blood Flow among three classifications of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* December 2004;45(12):4504-9.
76. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, Liou GI, Caldwell RW: Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets.* 2005 Jun;6(4):511-24.
77. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, Caldwell RW: Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(6):442-55.
78. Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ: Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmol.* 1986;93:590-95.
79. Takahashi A, Nagaoka T, Sato E, Yoshida A: Effect of panretinal photocoagulation on choroidal circulation in the foveal region in patients with severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(10):1369-73.
80. Birinci H, Danacı M, Öge İ, Kaman A: Panretinal Fotokoagülasyonun Oküler Kan Akımına Etkisi. *Ret-Vit* 11. 2003:120-123.
81. Salo T: Scanning electron microscopic observation of choroidal angioarchitecture in pigmented rabbit after xenon photocoagulation. I. Observation immediately after photocoagulation. *Fol. Ophthalmol. Japan* 29. 1978;35-39.
82. Gekkieva M, Orgul S, Gherghel D: The influence of sex difference in measurements with the Langham Ocular Blood Flow System. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2001;45(5):528-32.
83. Kim SK, Cho BJ, Hong S, Kang SY, Kim JS, Kim CY, Seong GJ: Pulsatile Ocular Blood Flow in Healthy Koreans. *Korean Journal of Ophthalmology* 2008;22(1):6-9.
84. To'mey KF, Faris BM, Jalkh AE, et al. Ocular pulse in high myopia: a study of 40 eyes. *Ann Ophthalmol.* 1981 May;13(5):569-71.

85. Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC, Thiel MA. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1104-08.
86. Lam AK, Chan ST, Chan H, Chan B: The effect of age on ocular blood supply determined by pulsatile ocular blood flow and color Doppler ultrasonography. *Optom Vis Sci.* 2003;80(4):305-11.
87. Ravalico G, Toffoli G, Pastori G, et al. Age-related ocular blood flow changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996 Dec;37(13):2645-50.
88. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997 Jul 1;96(1):308-15.
89. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation.* 1989 Dec;80(6):1652-9.
90. Esgin H, Alimgil ML, Erda S: The effect of systemic hypertension on pulsatile ocular blood flow in diabetic patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Apr;79(2):160-2.
91. Detry-Morel M, Jamart J, Detry MB, Ledox A & Pourjavan S (2007): Clinical Evaluation of the Pascal dynamic contour tonometer. *J Fr Ophthalmol* 30. 260- 270.
92. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol.* 1995 Feb;113(2):216-21.)
93. Grieshaber MC & Flammer J (2005): Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 16:79–83.
94. Bynke HG, Geyer O. Influence of intraocular pressure on the amplitude of the corneal pulse. A study on man and rabbits. *Acta Ophthalmol* 1968;46:1135- 1145.
95. Silver DM, Geyer O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res* 2000;20:115-120.
96. James CB, Trew DR, Clark K, et al. Factors influencing the ocular pulse—axial length. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991;229(4):341-4.
97. Hidayat AA, Fine B. Diabetic choroidopathy. *Ophthalmology* 1985;92:512–22.

98. Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC Ophthalmol* 2004 Mar 23;4:4.
99. Lisa S. Schocket, Allison J. Brucker, Rachel M. Niknam, Juan E. Grunwald, Joan DuPont and Alexander J. Brucker Foveolar Choroidal Hemodynamics in Proliferative Diabetic Retinopathy *International Ophthalmology* Volume 25, Number 2, 89-94, doi: 10.1023/b:inte.0000031744.93778.60.