

T.C.  
OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROLİFERATİF DİABETİK RETİNOPATİDE  
PANRETİNAL FOTOKOAGÜLASYON  
TEDAVİSİNİN KOROİDAL KAN AKIMINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Gönen Başer

ESKİŞEHİR - 1996

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ - GENEL BİLGİLER.....	1
GEREÇ - YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	33
SONUÇ.....	39
ÖZET.....	40
KAYNAKLAR.....	41

## GİRİŞ - GENEL BİLGİLER

Diabetik retinopati en önemli körlük nedenlerinden biridir. <sup>1,2</sup> Bu komplikasyonun oluşumunda damarlarda perisit dejenerasyonu, bazal membran kalınlaşması, endotelial hiperplazi; kanın şekilli elemanlarından trombositlerde agregasyon artışı ve eritrositlerde deformasyon yeteneğinin azalması gibi histopatolojik değişiklikler rol oynamaktadır. <sup>1,3,4</sup> Diabette hemodinamik ve biokimyasal olayların oluşturduğu mikroanjiopati iskemiye neden olmakta, oluşan iskemi de retinada yeni damar oluşumlarının (neovaskülarizasyonlar) meydana gelmesine yol açmaktadır. <sup>5-15</sup> Neovaskülarizasyonlar diabetik retinopatide körlüğe kadar giden, intravitreal hemorajiler ve traksiyonel retina dekolmanı gibi komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. <sup>1, 3, 4</sup>

Oluşan bu neovaskülarizasyonları geriletmek amacıyla kullanılan başlıca tedavi yöntemi panretinal fotokoagülasyondur (PRPC). Panretinal fotokoagülasyon tedavisinin oküler iskemiye olan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genel açıklamalar, santral görme açısından primer önemi olmayan periferdeki fotoreseptörlerin tahrip edilerek, retinanın oksijen tüketiminin düşürüldüğü ve böylece vazoproliferatif maddelerin salınımının azaltıldığı şeklindedir. Fotoreseptörlerde oksijen tüketimi yüksek olduğundan bu tedavi ile retinanın oksijen ihtiyacının azaldığı öne sürülmektedir. Ayrıca PRPC'dan sonra tahrip olmuş retina bölgelerinde koroidden retinaya doğru oksijen diffüzyonu artmaktadır. <sup>16-20</sup>

Yapılan bu tedavinin retinal kan akımına olan etkisi laser doppler velosimetre, doppler ultrasonografi gibi yöntemlerle araştırılmıştır. <sup>8-10, 13-15</sup>

Retinal kan akımı, gözün total kan akımının yaklaşık olarak % 5-10'unu, koroidal kan akımı da yaklaşık olarak % 90-95'ini oluşturmaktadır. Özellikle keskin ve renkli görmeden sorumlu foveal avasküler zonun beslenmesi önemli ölçüde koroidal dolaşımdan sağlanmaktadır. <sup>21</sup>

Pulsatil oküler kan akımı (POKA), gözün kan akımının sayısal olarak değerlendirilmesini sağlayan ve göziçi basıncının analizine dayanan noninvazif bir tanı yöntemidir. Her kalp atımında göze gelen kan akımı

pulsatildir ve göziçi basıncında fluktuasyonlara neden olur. Bu gelen kan akımıyla göziçi basıncı (GİB) maksimal değerine ulaşır (Sistolik GİB) ve bunu takibeden diastolde minimal değerine iner (Diastolik GİB). GİB'nin pulsatil yapısından yararlanılarak oküler kan akımının pulsatil komponentini ölçmek mümkündür. Bu prensipten POKA ortaya çıkmıştır. POKA daha çok koroidal kan akımı hakkında fikir vermektedir.<sup>28, 30</sup>

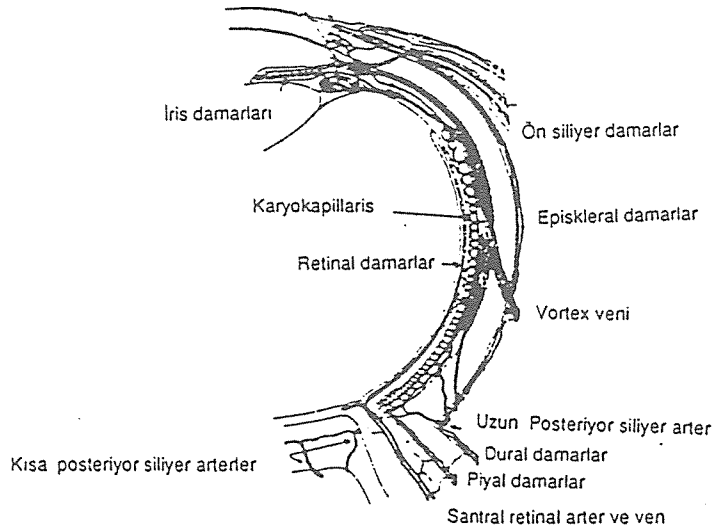
Bu çalışmada proliferatif diabetik retinopatisi bulunan hastaların PRPC tedavisinden önce, 2 saat sonra ve tedavinin etkilerinin görülmeye başladığı 3 hafta sonra oturur ve yatar pozisyonda pulsatil oküler kan akımları ölçülerek, PRPC tedavisinin koroidal kan akımına olan etkisinin araştırılması planlanmıştır.

## ANATOMI

Koroidin vasküler sistemi bir "Arter Sonlanma Sistemi (Endartering)" şeklindedir. Bunun klinik yönden önemi vardır. Sirkülasyon sistemi arterler ve dallarından, koryokapillaris lobüllerinden ve venöz drenaj sisteminden oluşmuştur. Ekvator gerisindeki koroid bir ila birkaç posterior siliyer arterden beslenir. Oftalmik arterden 1 - 5 arası posterior siliyer arter çıkar (genellikle 2), optik sinir boyunca uzanır, kılıfını üstten, temporalden veya nazalden deler. Gözküresine erişmeden dallanır, uzun ve kısa posterior siliyer arterler adlarını alır. Kısa siliyer arterler 10 - 20 tanedir. Uzun siliyer arterler daima iki tanedir (temporal ve nazal). Bunlar saat 3 ve 9 hizasında sklerayı delerek ön ve arka segmenti besler. Koroidin bu kısmı ayrıca ekstraoküler adalelerden gelen kısa siliyer arterlerden de dal alır. Her posterior siliyer arter kendisine ait olan bölgeyi besler ve hiçbiri aralarında anastomoz yapmaz. Bu dağılım her posterior siliyer arter çıkar kendi koryokapillaris lobülüne gelene kadar devam eder. Peripapiller bölgeyi besleyen arterler de segmental dağılım gösterir.<sup>21-23, 25</sup>

Koroidal dolaşımdaki kesinti nedeniyle oluşan hasar olayın süresine ve genişliğine bağlıdır. Akut dolaşım kaybı trombüs, damar duvarı nekrozu ve emboliye bağlıyken kronik hasar daha çok ateroskleroz ve diabete bağlıdır ve "watershed zon"larında oluşur. "Watershed zonları" bir

veya birkaç arter segmenti arasındaki bölgelerdir. Bu zonlar terminal arterlerin dallanma sınırları veya vortex venleri arasına dağılmışlardır. Posterior siliyer arterlerin sklerayı deldikleri yerlerde sayıca fazladır. Göreceli olarak daha az kanlandıklarından vasküler yatakta perfüzyon basınç değişikliklerine ve iskemiye daha duyarlıdır. <sup>23</sup> Dış retina tabakalarının beslenmesi ve oksijenasyonu daha çok koroidden kaynaklandığı için, koroid sirkülasyonunun bozulması retinal dolaşımda değişikliklere neden olur. Postmortem ileri düzeyde diabetik retinopatisi olan koroidal dolaşımı bozabilecek önemli değişikliklere rastlanmıştır. Bunlar koryokapillaris bazal membran kalınlaşması, damar lümenlerinde daralma, obliterasyon ve fokal skarlaşma şeklindedir. <sup>24</sup> Diabetik retinopatide POKA azalmış olup, bunun nedeni artmış vasküler rezistansa ve azalmış oküler perfüzyon basıncına bağlanmıştır ve diabetik retinopatinin ağırlığıyla doğru orantılıdır. Bu değişiklikler, retina dış tabakalarının oksijenizasyonunun azalmasının nedeni olarak mantıklı görünmektedir. <sup>21, 35</sup>



**Şekil - 1: Gözün kan damarları** <sup>21</sup>

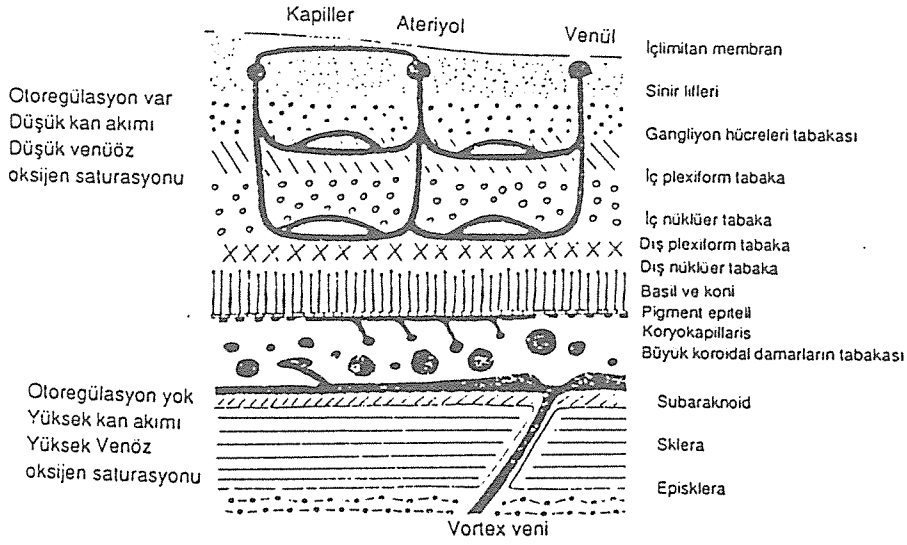
Perimaküler bölgede kısa siliyer arterler koryokapillaris kapalı bir arktan direkt olarak beslerler. Bu dallar daha geniştir ve periferdeki gibi dal-

lanmadan keskin bir şekilde maküler bölgeye girerler. Bu nedenle burada kan akımı periferik göre daha fazladır. <sup>21, 22</sup>

Koroid kapillerlerinin yapısı ile retina kapillerlerinin yapısı arasında bazı farklılıklar vardır. Retina kapillerleri daha çok kapalı tipte kapillerlerdir ve geçirgenliği sınırlıdır. Koroid kapillerleri ise fenestrasyonlu tiptedir. Bu fenestrasyonlar submaküler alanda sayıca daha fazladır ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin geçişine izin verir. Bu geçirgenlik retina pigment epitelinde gerekli olan yüksek glukoz konsantrasyonunu ve retinaya vitamin A geçişini sağlar. Koroid kapillerleri retina kapillerlerine göre çap olarak daha geniştir. <sup>21</sup>

Koryokapillaris retina pigment epitelinin ve Bruch membranının arkasında yerleşmiş olan ve tek kattan oluşan yoğun lobüler yapıda bir kapiller ağıdır. Sklerayı delen arka siliyer arterler koryokapillaris, ön siliyer arterler de uveal kapiller ağı oluştururlar. Koroidal dolaşım vena vortikozalara boşalır. Bu damarların ana görevi, retinanın fotoreseptörlerini içeren dış tabakasını beslemektir. Keskin ve renkli görmeden sorumlu foveal avasküler zonun beslenmesi büyük oranda koroidal damarlardan sağlanır. Koroidal dolaşımında oluşan bir bozukluk fotoreseptörlerde ve retinanın dış tabakalarında önemli hasara sebebiyet verebilmektedir. Koroidal arterler ve venler arasında varolan şantlar, koroidal dolaşımında ortaya çıkan bozukluğa bağlı iskemiye tam olarak önleyememekle beraber hasarı azaltabilmektedir. Retinal damarlar arasında anastomoz yoktur (Şekil - 2). <sup>21, 22, 23</sup>

Oküler kan akımı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Özellikle fovea ve optik sinir çevresinde retinal ve koroidal kan akımı periferik bölgelere göre daha fazladır. Optik sinirin intraoküler parçası, yüzeysel kısımları dışında retinal arterlerden damar almaz. Kalan lamina kribroza bölümünün ana beslenmesi koroidal dolaşımdan ve posterior siliyer arterlerden olur. Retrobulber parçası ise santral retina arteri ve pial damarlardan gelen dallarla beslenir. <sup>21, 22, 23</sup>



**Şekil - 2: Retinal ve koroidal kapillerler** <sup>21</sup>

## FİZYOLOJİ

Göze gelen kan akımının % 90 - 95'ini koroidal kan akımı, kalan % 5-10'unu retinal kan akımı oluşturur. Total kan akımı yaklaşık olarak, yapılan değişik çalışmalarda 900-1000 mikrolitre/dakika olarak ölçülmüştür. Retinal kan akımı ise yaklaşık olarak 34-80 mikrolitre/dakikadır. <sup>21, 33, 34</sup> Bu miktar kan ile retinanın total oksijen ihtiyacının % 10-30'unu karşılanmaktadır. Kalan % 75-80'lik miktarı ise koroidal kan dolaşımı ile gelen oksijen ile karşılanmaktadır. Bunun yanı sıra foveanın üzerine düşen ışığın neden olduğu doku hasarına yol açabilecek ısı artışlarından foveayı ve retina pigment epitelini koruyan yüksek orandaki koroidal kan akımıdır. <sup>21, 33, 34, 35</sup>

Oküler kan akımını sağlayan unsur, bütün dokularda olduğu gibi perfüzyon basıncıdır. <sup>21, 33</sup> Bu değer göziçi basıncının oftalmik arter basıncından çıkarılması ile bulunur. <sup>33</sup> Çünkü gözün venöz drenajını sağlayan vorteks venlerindeki venöz basınç, skleradan çıkmadan hemen önce göziçi basıncına eşittir. Oftalmik arter basıncının ölçülemediği durumlarda ortalama

perfüzyon basıncı ortalama sistemik kan basıncının 2/3'ünden, göziçi basıncı çıkarılarak yaklaşık olarak bulunabilir.<sup>36</sup>

Ortalama sistemik kan basıncı (OSKB) diastolik kan basıncının ( dKB ) sistolik kan basıncından ( sKB ) çıkarılması ile elde edilen değerin üçte birinin diastolik kan basıncına eklenmesi ile bulunabilir:

$$OSKB = ( sKB - dKB )X 1/3 + dKB^{36}$$

OPB, kan basıncı ve GİB'ndaki değişikliklere bağlı olarak değişiklik gösterir. Optik sinir ve retina dolaşımının otoregülasyon mekanizması oldukça iyi açıklanabilmiştir.<sup>21, 22, 23, 27</sup> GİB'ndaki artış, OPB'nda formülden anlaşıldığı gibi azalmaya neden olur. Ancak GİB'ndaki artışa rağmen retinal kan akımı, belli bir düzeyde değişmeden kalabilmektedir.<sup>21</sup> Perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen, dokulara gelen kan akımının sabit kalmasını sağlayan bir otoregülasyon mekanizması mevcuttur. Bu mekanizmalar metabolik ve miyojenik özellikte olup ikisi beraber çalışmaktadır. Arteriol duvarlarında basınca duyarlı pace-maker hücreler vardır. Bunlar artan kan basıncında daralarak ve düşen kan basıncında gevşeyerek kan akımını ayarlarlar. Metabolik komponent için stimulus ise, vazodilatatör metabolitlerin salınmasına neden olan karbondioksit ve hipoksidir. Otoregülasyonun sağlanabildiği en üst sınır 30 - 35 mmHg'dır. Kan basıncı ve postural değişiklikler ile oluşabilen OPB değişikliklerinde, retinal dolaşım otoregülasyon ile sabit bir düzeyde tutulmaya çalışılır.<sup>21</sup>

Koroidal dolaşımın otoregülasyon mekanizması ise retinaninkinden biraz farklıdır. Yapılan çok sayıda çalışmada azalan ve artan sistemik kan basıncı ve GİB'na bağlı OPB değişikliklerinde retinadakine benzer bir kan akımı değişikliği yanıtı koroidde gözlenmemekte veya çok zayıf olarak gözlenmektedir.<sup>21-23</sup> Bu da koroidin miyojenik otoregülasyon mekanizması olmayan, pasif bir vasküler yatak olduğu kabul edilmesine neden olmuştur.<sup>21-23</sup> Bununla beraber bunun aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Keil ve Shepard tavşanlarda yaptıkları çalışmada GİB'nı sabit tutarak sistemik kan basıncında değişiklikler oluşturduklarında koroidal dolaşımın miyojenik olarak otoregüle olduğunu göstermişlerdir.<sup>21, 37</sup> Koroidal damarların yüksek



konsantrasyondaki oksijene vazokonstrüksiyon ile ve yüksek konsantrasyondaki karbondioksite vazodilatasyon ile yanıt vermesi, koroidal dolaşımda metabolik otoregülasyonun varlığını düşündürmektedir. Metabolik otoregülasyon mekanizmasının devreye girmesini sağlayan uyarı kan gazlarının konsantrasyon ve parsiyel basınç değişiklikleridir. Ancak normalde karbondioksit için koroidal arteriovenöz konsantrasyon farkı oldukça düşüktür. Koroidde vazodilatatör metabolitler ancak kan akımının çok azaldığı durumlarda devreye girmektedir.<sup>21, 22</sup> Koroidal dolaşım ile retinal dolaşım arasında bir denge mevcuttur. Koroidal damarlarda yüksek oksijenizasyona bağlı olarak retinal dolaşımda kan akımı azalmaktadır. Yüksek konsantrasyonda karbondioksit, retinal damarlarda vazodilatasyona neden olmaktadır.<sup>21</sup>

Oküler kan akımında nörojenik kontrol da mevcuttur. Sempatik sinirler üst servikal gangliondan gelir, lamina cribrosa düzeyinde santral retina arterini innerve edip buradan öteye devam etmezken tüm uveal vasküler yatağın zengin bir otonom sinir sistemi innervasyonu vardır.<sup>21</sup>

Koroidal dolaşımın otoregülasyon mekanizmasının asıl olarak nörojenik olduğu öne sürülmektedir ve sempatik ile parasempatik innervasyon gösterilmiştir. Sempatik stimülasyonun fizyolojik öneminin, kan basıncının ani yükselmelerinde kan akımını belli bir düzeyde tutmak, böylece gözün hiperperfüzyonunu önlemek olduğu ve nörotransmitterinin Nöropeptid Y (NPY) olduğu öne sürülmektedir.<sup>21</sup>

Oküler kan akımına etkili olduğu düşünülen parasempatik liflerin Fasial ve Okülomotor sinirlerden geldiği ve nörotransmitterinin Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) olduğu düşünülmektedir. Okülomotor sinir stimülasyonunun anterior uveada vazodilatasyon yaparak kan akımını etkilediği gösterilmekle beraber koroidal ve retinal kan akımına etkisi gösterilememiştir. Fasial sinirin uyarılması ise koroidde vazodilatasyona sebep olur ancak bunun fizyolojik önemi bilinmemektedir.<sup>21, 22</sup>

Trigeminal sinirin sensoriel liflerinde Substans P'nin ( SP ) etkili olduğu sanılmaktadır. Ayrıca Calsitonin Gene Related Peptid ( CGRP ) de koroid ve siliyer cisimde bulunmuştur.

## Vasküler Endotelin Kan Akımını Ayarlamadaki Rolü

Kan basıncı vazoaaktif sinirsel uyarım, ekzojen veya endojen vazoaaktif maddelerin salınımı ve metabolik aktivite, kan akımını dolaylı ya da dolaysız olarak etkiler. Vasküler endotel damarsal tonus regülasyonunu bariyer fonksiyonu ile sağlar. Kan - beyin ve kan - retina bariyeri vasküler düz kaslara yağda çözünmeyen vazoaaktif maddelerin geçişini engeller. Vasküler endotelial hücreler ayrıca norepinefrin, epinefrin, bradikinin, serotonin gibi mediatörlerin inaktive edilmesini de temin eder. Son yıllarda vazoaaktif endotelin bazı vazoaaktif maddeleri sentezleyerek (Prostasiklin, PGI 2) kan basıncı üzerine bizzat kendisinin de etkili olduğu bildirilmiştir. Muskarinik reseptörlerin uyarılması Endotel Derived Relaxing Factor (EDRF) salınımına yol açtığı ve damarlarda vazodilatatif etkisi olduğu bildirilmektedir. Bu maddenin varlığı retinada invitro olarak gösterilmiştir. <sup>21</sup>

Son zamanlarda bildirilen diğer bir madde Endotelin'dir. Bu maddenin vazokonstrüktif etkisi vardır ve retina kapillerlerinde perisitlerde bulunmaktadır. Ancak tüm bu maddelerin retinal veya koroidal kan akımının regülasyonuna nasıl bir katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. <sup>21</sup>

## DIABETİK RETİNOPATI

En önde gelen körlük nedenleri arasında yer alan diabetik retinopati gelişiminde patolojik sonuçlar bilinmesine rağmen sebepleri ve oluşum süreci hala tam olarak aydınlatılamamıştır. <sup>1,2</sup>

Diabetik hastalarda körlük oluşma riski diabetik olmayan hastalara göre 25 kat fazladır ve 20 - 65 yaş arası legal körlük nedenleri içinde ilk sıradadır. Diabetik retinopati insidansında hastalığın daha çok süresinin etkili olduğu bilinmekle beraber DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial)'nin yürüttüğü bazı çalışmalarda sıkı kan şekeri regülasyonunun diabetik retinopati sürecini geciktirdiği bildirilmiştir. <sup>2</sup>

## Etiyoloji - Histopatoloji - Hemodinamik Değişiklikler

Diabetes mellitüs'ün seyrinde oluşan en önemli komplikasyonlardan biri mikroanjiopati olduğu için, etkileri böbrek, beyin, göz ve birçok organda görülür. Özellikle prekapiller arterioller, kapillerler ve venüller bu hastalıktan etkilenir. <sup>3,4,5</sup>

Oluşan histopatolojik değişiklikleri şöyle sıralayabiliriz:

- 1) Perisit dejenerasyonu.
- 2) Bazal membran kalınlaşması.
- 3) Nonenzimatik glikozilasyon sonucu eritrosit deformasyon yeteneğinin azalması ve trombosit agregasyonunun artması. <sup>3,4</sup>

Hastalığın erken döneminde görülen ve değişmez olarak kabul edilen özelliği damarlarda perisit dejenerasyonudur. Bu durum, başka dokuların kapillerlerinde de görülebilmekle beraber, optik sinirde bile retinal damarlarda görülen düzeylere ulaşmamaktadır. Bu olayların, lokal faktörlerin etkisi ile olabileceği düşünülmektedir. <sup>1,3,4</sup>

Mikroanevrizmalar, diabetik retinopatinin bir başka bulgusudur. Morfolojik olarak 2 tip mevcuttur. Bunlar sakküler ve loop tipi mikroanevrizmalardır. Sakküler mikroanevrizmalar, kapiller duvarının bozulmasından ve artan damarıçi basıncından kaynaklanmakla beraber perisit kaybı sonucu, bu hücrelerin endotel hücre proliferasyonunu inhibe eden etkilerinin azalması sonucu geliştiği de düşünülmektedir. Bu tip anevrizmalar her tip dokuda görülebilir. Loop tipi anevrizmalara ise diabet dışı hastalıklarda pek rastlanmamaktadır. Bu anevrizmalar muhtemelen endotelial hücre hiperplazisi sonucu çap ve uzunluğu artmış, dirseklenmiş damarların birbirleriyle parsiyel füzyonundan oluşmaktadır. <sup>4</sup>

Bazal membran kalınlaşması, proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonu sonucu perivasküler retikülin artışı nedeniyle meydana gelir ve, retina dışında özellikle glomerüllerde izlenir. Damar çeperinde kalınlaşma, damarların proteoglikan komponentindedir ve elektriksel potansiyel farkının bozulması nedeniyle artmış membran geçirgenliğiyle sonuçlanır. <sup>3,4,5</sup>

Arterioller hyalinizasyon genellikle yaş itibarıyla herkeste görülen bir durumdur. Diabetik retinopatide artmış olarak gözlenir. Arterdeki düz kas elementlerinin fibröz dokuya dönüşmesi sonucu oluşur ve damar lümeninin da-

ralmasına, kapiller oklüzyon riskinin artmasına neden olur. Venlerde de fonksiyonel olarak kalibrasyon artışı gözlenir ve zamanla venlerin skleroze olmasıyla kalıcı hale gelir. <sup>3,4</sup>

Nonenzimatik glikozilasyon sonucu oluşan şeker - protein kompleksine bazı proteinlerin affinitesi fazladır (Albümin, Hemoglobin A<sub>1</sub>C, İmmunoglobulinler, v.s.). Glikoliz proteinleri, ki buna bazal membran proteinleri de dahildir, proteolize karşı daha dayanıklı hale gelir. Bu da bazal membran kalınlaşmasının en önemli nedenlerinden birisidir. Nükleik asit proteinleri de glikolize uğrayabilir ve bu da hücre farklılaşmasında yanlışlıklara yol açar. Bu farklılaşma retina endotel hücrelerini de kapsar. Non-enzimatik glikozilasyon sonucu kanda Hemoglobin A<sub>1</sub>C düzeyi yükselir ve eritrositlerde % 10'dan fazlasını kapsar. Bu hemoglobinin oksijene affinitesi fazladır dokulara oksijen bırakılmasını güçleştirir. Ayrıca diabette kanda 2, 3 difosfogliserat düzeyi de yükselir. Bunun artışı oksijenin hemoglobine bağlanmasını artırır ve yine oksijenin dokulara verilmesini zorlaştırır. Bu da iskemiye arttıran bir durumdur. <sup>3, 4, 6</sup> Eritrosit hücre membranında nonenzimatik glikozilasyon nedeniyle oluşan değişiklikler sonucu eritrositlerin kapiller membranından geçerken deforme olabilmeye yeteneği azalmakta ve geçişi güçleşmektedir. <sup>3-6</sup>

Oluşan tüm bu hemodinamik değişiklikler nedeniyle kan viskozitesi ve trombosit agregasyonu artar. Bu artış, mikrovasküler oklüzyon ve iskemiye neden olur. İskemi nedeniyle neovaskülarizasyonlar meydana gelir. Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF), İnsülin-Like Growth Faktör (ILGF), Fibroblastik Growth Faktör (FGF) gibi vazoproliferatif maddeler NV gelişiminde rol oynamaktadır. <sup>6</sup>

Diabetik retinopatide retinal vasküler otheregölasyon mekanizması da bozulmuştur. <sup>6-15</sup> Özellikle hiperglisemi esnasında bu bozukluk daha belirgindir. Yapılan çalışmalarda hipergliseminin insülinle düzeltilmesinden sonra retinanın % 100 oksijen solumaya verdiği vasküler otheregölasyon yanıtı, diabetin şiddeti ve süresi ile ters orantılıdır. <sup>10</sup> Bu bozulma, özellikle ileri düzeyde proliferatif diabetik retinopatisi olan hastalarda tama yakındır. <sup>9</sup> Cringle ve ark. yaptıkları bir çalışmada streptozocin ile deneysel diabet oluşturulmuş ratlarda, karotis arterine bolus tarzında hidrojen iyonu vererek, retina üzerine yerleştirilen mikroelektrodlar ile retinal kan akımını ölçmüşler

ve kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Deneyin sonunda diabetik ratlarda retinanın kan akımının arttığı tesbit edilmiş ve kan akım kontrol mekanizmasının bozulduğu sonucuna varmışlardır. <sup>11</sup>

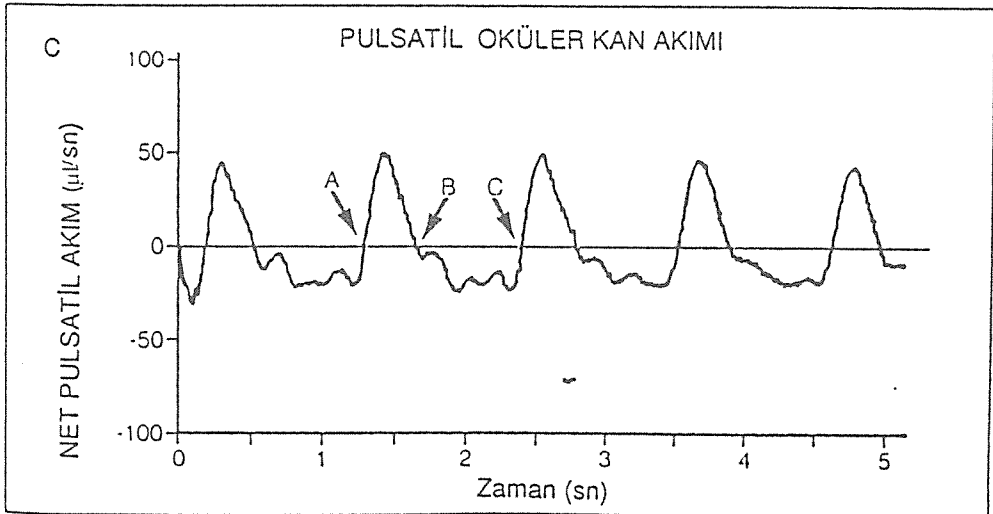
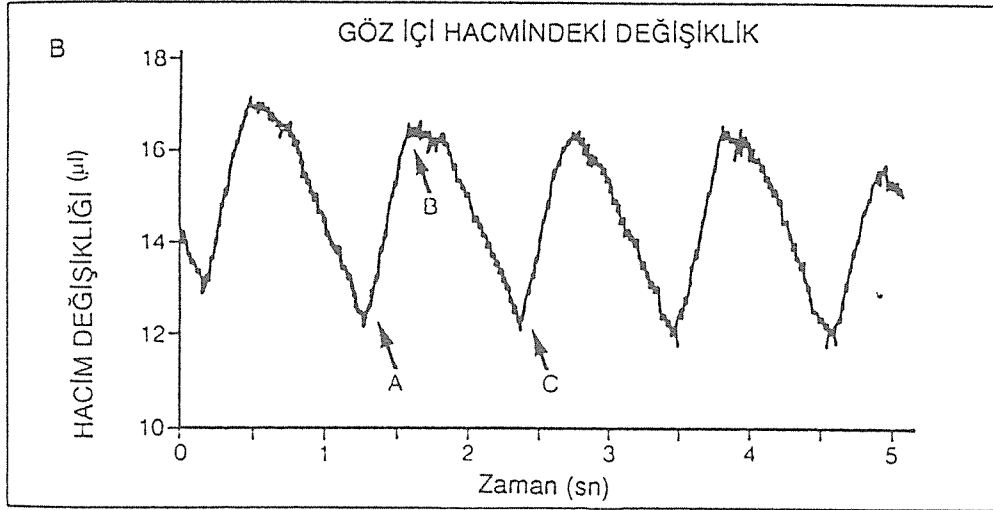
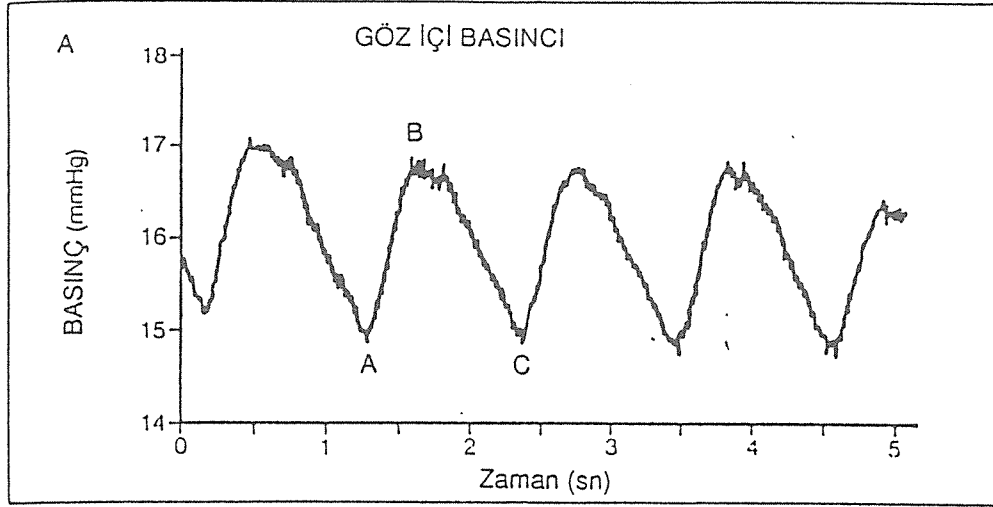
### Pulsatil Oküler Kan Akımı ( POKA )

1852 yılında Donders ve 1872 yılında Becker retinal arter pulsasyonlarını keşfetmişlerdir <sup>28</sup>. GİB' nin ritmik dalgalanmalar gösterdiği yani pulsatil olduğu 1850'de Weber <sup>30</sup>, 1878' de Thiel <sup>29</sup> ve 1905'de Schiötz <sup>28</sup> tarafından bildirilmiştir. 1928'de Thiel kornea <sup>29</sup> üzerine yerleştirilen bir çift ayna sisteminde yansıyan ışık demetini kaydeden bir araçla göze ait ilk puls kayıtlarını yapmıştır. <sup>29, 30</sup>

Yapılan çalışmalarda göziçi basıncındaki bu pulsatil varyasyonunun nedeninin her kalp atımında göziçi damarlara ritmik ve pulsatil şeklinde dolan kan akımı olduğu gözlenmiştir. Göziçi basıncının bu pusatil varyasyonu kalp ritmiyle uyumludur ve oküler puls amplitüdünü veya basıncı olarak tanımlanmıştır. <sup>26, 29, 31</sup> Oküler puls basıncı teriminin anlamı kalp sistolü sırasındaki göziçi (GİB) değeri ile kalp diastolü arasındaki GİB ( mm Hg ) değeri arasındaki basınç farkıdır. <sup>32</sup>

Kalbin her kontraksyonu oftalmik arter aracılığıyla göze bolus halinde kan girmesine neden olur. Göze giren kan akımı hızla retinal, siliyer ve korooidal dolaşıma yayılır. Vasküler yatak normal olarak elastiktir. Sklera ise vasküler yatağa göre daha rijittir. Göze giren kan akımı gözün içerdiği sıvı hacminde ve dolayısıyla GİB'nda artışa neden olacaktır. <sup>26</sup> GİB'nda gözlenen pulsatil basınç değişiklikleri oküler hacimdeki değişikliklerin bir fonksiyonudur. <sup>27, 30</sup>

Oküler kan akımının pulsatil komponenti yukarıda bahsedilen bolus halinde gelen sıvının benzeri olarak kabul edilirse pulsatil kan akımı her kalp atımında değişen göz hacmi olarak hesaplanır. <sup>27, 31</sup> Bu hacim değişikliği şekil 3'de <sup>41</sup> zamana bağlı (saniye) olarak gösterilmiştir. Hacim değişikliği mikrolitre cinsinden ölçülmektedir. B noktasındaki hacim miktarının A noktasındaki hacim miktarından çıkarılması bize puls amplitüdünü verir.



Şekil - 3: Her kalp atımında zamana bağlı olarak değişen GİB, göziçi hacmi ve oküler kan akımı. <sup>41</sup>

Gözde yalnızca pulsatil kan akımı yoktur. Kalp sistolü ile oluşan pulsatil kan akımı dışında devamlı yani pulsatil olmayan komponent de vardır. Pulsatil akım bu devamlı kan akımı üzerinden devam etmektedir. Pulsatil olmayan kan akımı göz hacmini etkiler ancak hacminde zamana bağlı değişiklikler oluşturmaz. Çünkü kan akımının pulsatil olmayan komponenti sırasında gözün içine olan kan akımı dışına olan akım ile eşittir. Bu nedenle göz hacmindeki değişikliklerin ölçümünde pulsatil olmayan kan akımı hakkında bilgi edinilemez.<sup>27</sup> Net içe akım durumunda uyum sağlamak için göz hacmi A noktasından B noktasına kadar olan periyotta genişlemekte ve net dışa akıma bağlı olarak göz hacmi B noktasından C noktasına kadar olan periyotta azalmaktadır. Bu periyodlar şekil 3'de görülmektedir.<sup>27</sup>

Kısaca anlık bir zaman aralığı içinde göz hacmindeki değişme, net içe akımın miktarından dışa akım miktarının çıkarılmasından elde edilen farktır. Bu bulunan değer puls hacmi olarak adlandırılır. Puls hacminden yararlanılarak POKA elde edilebilir.<sup>27</sup>

POKA'nın hesaplanması 1988 Avrupa Glokom sempozyumunda açıklanmıştır. POKA iki periyodu kapsamaktadır. Birincisi net pulsatil içe akımın olduğu, göziçi hacminin ve dolayısıyla GİB'nin arttığı periyoddur.<sup>33</sup> Diğeri net dışa akımın olduğu, göziçi hacminin orijinal haline ve dolayısıyla GİB'nin minimal değerine indiği periyoddur. Birinci periyod kalbin sistolik zamanına (ts), ikinci periyod kalbin diastolik zamanına (td) uyar. ts ve td toplamı (ts+td) total siklus zamanıdır.<sup>34</sup>

POKA'nın matematiksel olarak hesaplanması dakikada değişen kan akımı mikrolitre / dakika olarak şu formüle göre yapılır.

$$POKA = ( \text{Hacim sistolik} - \text{Hacim diastolik} ) \times \text{Nabız} \times ( ts + td ) / td \quad ^{38}$$

" ( ts + td ) / td " düzeltme faktörüdür. Bu formül David Silver tarafından kalp siklusu sırasında GİB'nin çıkan ve inen fazlarında ts ve td'nin arasındaki ilişkiden elde edilmiştir. Düzeltme faktörü, siklus sırasında gözü terkeden pulsatil kan akımı miktarını belirlemek için formüle eklenmiştir.<sup>33, 34</sup>

Sistolik ve diastolik hacim miktarı, sistolik ve diastolik GİB değerlerinden basınç (GİB) / Hacim ( göziçi ) ilişkisi kullanılarak elde edilmektedir.<sup>33, 40</sup>

Basınç - hacim ilişkisi canlı gözler için relatif olarak lineerdir. Bu ilişki üçüncü dereceden bir denklem ile ,

$$y = - 31,99 + 3,9328 X - 00,73605 X^2 + 0,0006375 X^3 \quad (38)$$

açıklanmaktadır. Langham, 10 - 50 mm Hg'ya kadar 0,5mm Hg'lık basamaklarla değişen GİB değerlerine karşılık gelen göziçi hacim değerlerini bir tablo ile açıklamıştır. <sup>38, 40, 44</sup> Bu değerler Tablo I'de <sup>44</sup> görülmektedir.

B (mmHg)	H (ul)	B	H	B	H
10.0	0.0	23.5	28.2	37.0	45.3
10.5	1.7	24.0	29.0	37.5	45.8
11.0	3.1	24.5	29.5	38.0	46.4
11.5	4.5	25.0	30.2	38.5	46.8
12.0	5.8	25.5	30.9	39.0	47.3
12.5	7.0	26.0	31.8	39.5	47.8
13.0	8.2	26.5	32.2	40.0	48.4
13.5	9.4	27.0	32.9	40.5	49.0
14.0	10.5	27.5	33.6	41.0	49.6
14.5	11.7	28.0	34.2	41.5	50.1
15.0	12.5	28.5	34.7	42.0	50.6
15.5	13.8	29.0	35.5	42.5	51.3
16.0	14.7	29.5	36.1	43.0	51.8
16.5	15.3	30.0	36.6	43.5	52.5
17.0	16.3	30.5	37.2	44.0	53.0
17.5	17.8	31.0	37.9	44.5	53.5
18.0	18.8	31.5	38.5	45.0	54.0
18.5	19.7	32.0	39.2	45.5	54.7
19.0	20.6	32.5	39.9	46.0	55.3
19.5	21.5	33.0	40.5	46.5	56.0
20.0	22.5	33.5	41.1	47.0	56.6
20.5	23.3	34.0	41.7	47.5	57.0
21.0	24.2	34.5	42.3	48.0	57.6
21.5	25.0	35.0	42.8	48.5	58.3
22.0	25.8	35.5	43.4	49.0	58.9
22.5	26.7	36.0	44.0	49.5	59.5
23.0	27.5	36.5	44.6	50.0	59.9

**Tablo I: GİB değerlerine karşılık gelen göziçi hacim değerleri <sup>44</sup>**

POKA' nın hesaplanmasında kullanılan GİB'nin pulsatil varyasyonu her ne kadar her kalp atımında retinal, koroidal ve siliyer damarları dolduran



kan akımının sonucu olarak oluşmaktaysa da koroidal kan akımı göz kan akımının %90'ından fazla olduğundan, POKA daha çok koroidal kan akımını yansıtmaktadır.<sup>29, 33, 35</sup> Total kan akımı yaklaşık olarak 900 - 1000 mikrolitre/dakikadadır.<sup>33, 34</sup> Pulsatil oküler kan akımı total kan akımının % 70'i kadardır ve normal değeri Langham ve ark. tarafından yaklaşık olarak 600 - 724 mikrolitre/dakika<sup>27, 41</sup>, Cantürk ve ark. tarafından ise 550 - 735 mikrolitre/dakika olarak bulunmuştur.<sup>42</sup>

POKA , nabız<sup>43</sup> , vücut postüründeki değişikliklerden<sup>45, 46</sup> ve aksiyel uzunluktan<sup>47</sup> etkilenir. Nabız sayısı arttıkça GİB değişmemesine rağmen puls amplitüdü ve hacmi lineer şekilde azalır. Nabız 90/dakikanın üzerine çıktığında bu azalma daha da belirgindir. Nabız sayısı 90'ın altındayken fizyolojik olarak diastolik kan basıncı, kardiak output ve kan akımı azalmaktadır. Nabız 90'ın üzerindeyken POKA'nın da kardiak outputun, kan akımının pulsatil ile nonpulsatil komponenti arasındaki ilişkiden etkilendiği ve pulsatil komponentten nonpulsatil komponente doğru kaydığı düşünülmektedir. Nabız sayısı 90 iken, POKA en yüksek durumdadır.<sup>43</sup>

Yatar pozisyonda episkleral ven basıncında ve oftalmik arter diastolik basıncında ve GİB'nda artış olduğundan ve ayrıca nabız sayısı düştüğünden POKA azalmaktadır.<sup>41, 43, 44</sup> Normal bireylerde bu farklılık  $121 \pm 21$  ila  $84 \pm 16$  mikrolitre/dakika olarak bildirilmiştir.

Aksiyel uzunluk arttıkça, skleral rijidite ve artan göz hacmi nedeniyle POKA azalmaktadır. -5,00 dioptriden büyük miyoplarda buna ayrıca koroidal dolaşımdaki dejeneratif değişiklikler de eklenir.<sup>37, 47</sup>

POKA'nın hesaplanmasında kullanılan puls amplitüdü ( PA ) anlık göze giren pulsatil kan akımının yansımasıdır ve kullanılan pnömotometrede bir değer olarak verilmektedir. Azalmış puls amplitüdü, göziçi veya dışındaki artmış vasküler rezistansı belirler ve azalmış POKA'nın ifadesidir. Normal bireylerde 1,00 - 5,00 mm Hg arasında değişir.<sup>33</sup>

Artmış vasküler rezistansa neden olabilecek faktörler :<sup>28</sup>

- 1)Daralmış damar lümeni.
- 2)Damar esnekliğinin azalması.
- 3)Artmış kan viskozitesi.

4) Artmış vazokonstrüktör tonus olabilir.

Bazı Patolojilerde PA ve POKA:

Karotis arterinin oklüzif hastalıklarında PA azalmaktadır. Karotis arterinin oklüzif hastalıklarında göz dışındaki vasküler rezistansın artmasına bağlı olarak oküler perfüzyon azalmaktadır.<sup>39</sup> İleri dercede miyopi ve retinitis pigmentosa gibi koroidal damarlarda dejeneratif değişikliklerin olduğu patolojilerde PA ve POKA azalmaktadır.<sup>37, 47</sup> Temporal arteritiste oftalmik arter, posterior siliyer arter ve koroidal dolaşımdaki inflamasyon nedeniyle artmış olan vasküler rezistansa bağlı olarak PA ve POKA azalmaktadır.<sup>48</sup>

Retina dekolmanlı hastalarda preoperatif ölçümlerde iki göz arasında PA açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamış, olan fark hipotoniye bağlanmıştır. Postoperatif dönemde serklyaj ve skleral çökertme alanı genişledikçe POKA'nda düşme artmaktadır.<sup>49, 50</sup>

Hipertansif hastalarda kronik hipertansiyon küçük damarlarda sekonder değişikliklere neden olmakta, vasküler rezistans artmaktadır. Kronik hipertansiyon ve arteriosklerozda vasküler rezistansın artışına bağlı olarak optik sinir, retina ve koroidal dolaşımın otoregülasyonu bozulmakta ve kan akımı azalmaktadır.<sup>26</sup>

Diabetik hastalarda kan viskozitesi trombosit ve eritrosit agregasyonu yüksektir. Mikroangiopatiye bağlı olarak vasküler yapılar bozulmaktadır.<sup>3, 4, 5.</sup> Yukarıdaki nedenlerden dolayı orta ve ciddi derecedeki retinopatide POKA, dolayısıyla koroidal kan akımı vasküler dirence bağlı olmak üzere azalmaktadır.<sup>35</sup> Mikrosirkülasyondaki iskemiye bağlı olarak koroidal kan akımının aksine retinal kan akımı diabetik hastalarda segmental olarak artmaktadır. Retinal kan akımındaki artışın nedeni lokal otoregülatuar mekanizmaların iskemiye vazodilatasyonla cevap vermesidir.<sup>6-15</sup>

### Panretinal Fotokoagülasyon ( PRPC )

PRPC, radyasyon ile aktive edilmiş ışın enerjisinin oküler pigmentler tarafından (Melanin, Hemoglobin, Xantophyll) absorpsiyonunun ısı enerjisine dönüşümü kuramı üzerine kurulu, destrüktif bir tedavi yöntemidir.<sup>1</sup>

Klinik kullanımda bulunan laser ışınlarının tüm türleri değişik dalga boylarından oluşmaktadır ve her birinin etkinliği farklı hücrelerde gözlenir. Xenon Arc, 350 ila 1600 nm arasında değişen bir dalgaboyu frekansına sahiptir ve retina pigment epitelinde bulunan melanin tarafından iyi absorbe edilir ama hemoglobin tarafından iyi absorbe edilmez. Argon laser mavi ve yeşil olmak üzere iki türüdür. 488 - 515 nm'lik dalga boyu frekansına sahiptir ve tüm oküler pigmentler tarafında iyi absorbe edilir. Krypton laser 568,2 (sarı) ve 647,1 (kırmızı) nm'lik frekansa sahiptir. Melanin tarafından iyi, hemoglobin ve xantophyll tarafında kötü absorbe edilir. Etkileri daha ziyade koroid, retina pigment epiteli ve dış retina tabakalarında görülür. Ayarlanabilir Dye laser 560-640 nm frekansındadır ve melanin ve hemoglobin tarafından iyi absorbe edilir. Retina pigment epitelinin selektif tedavisi için 560 - 580 nm frekansta, intraoküler tümörler için 580-610 nm frekansta kullanılır. Diode laser 780-850 nm'lik dalga boylarında frekans spektrumu içerir ve değişik dalga boylarında değişik etkiler yapar. Asal gaz gerektirmediğinden daha ucuzdur. Nd-YAG ve Excimer laser 1064 nm frekansındadır ve fotokoa-gülasyon amacıyla kullanılmaz. Bunlar çok kısa süreli ve patlama tarzında laser enerjisi ürettiklerinden etkileri daha ziyade destrüktiftir. Nd-YAG iridotomi ve kapsülotomi, Excimer laser de fotorefraktif keratektomi amacıyla kullanılır. <sup>1,22, 51</sup>

Oküler pigmentlerin dağılımı retinada farklılıklar gösterir. Melanin koroid ve retina pigment epitelinde bulunur ve her tip ışını absorbe eder. Daha fazla pigment içeren retinalar laser ışınını daha iyi absorbe eder. Hemoglobin kanda, dolayısıyla damarlarda bulunur ve argon laseri iyi absorbe eder. Xantophyll makula ve arka kutup çevresinde yoğundur ve derin katlardadır. Krypton laser bu pigment tarafından iyi absorbe edilmediğinden, PRPC tedavisi bu laser ile daha az risklidir. <sup>1</sup>

PRPC'un metodolojisi ile ilgili olarak değişik fikirler öne sürülmüştür. Fakat genel olarak efektif bir PRPC tedavisinin yapılabilmesi için diabetik retinopatinin ağırlığına göre 1000 - 3000 arası şut atılması gereklidir. Önerilen ortalama atış sayısı 1600'dür. Atılan bir şuttan sonra retinada gri - beyaz, çok parlak olmayan noktasal bir solukluğun oluşması beklenir. Spot yoğunluğu küçüldükçe yoğunlaşan enerji oranı artar. Çoğunlukla topikal a-

nestezi uygulanır. Nadiren retrobulber anestezi gerekebilir. Genellikle periferik retina arka kutuba göre, temporal retina da nazal retinaya göre ağrıya daha duyarlıdır. Arka siliyer sinirlere uyan bölgeler ağrıya özellikle daha duyarlıdır. Daha yoğun ve geniş spotlar, daha dar ve yoğun olmayan spotlara göre daha fazla ağrıya yol açar. Laser atış süresi uzadıkça ağrı artar. <sup>51</sup>

Genellikle biomikroskop 10 X büyötmeye ayarlanır. Vizüalizasyon için Mainster, Rodenstock veya Goldman tipi fundus lensleri kullanılır. Goldman lensleri için 500 Mikron, Rodenstock lensi için 350 mikronluk spot genişliği kullanılır. Ancak bu oran tedavi şekline ve hastanın durumuna göre değişebilir. Güç genellikle 200 miliwatt ( mW )' tan başlar ve istenen spot yoğunluğu elde edilene kadar 50 mW'lık basamaklarla artırılır. Genellikle 250 - 450 mW'lık güç yeterlidir. Ancak lens ve vitreus opasitesi bulunan veya retinası ödemli olan hastalarda daha fazla güç gerekebilir. <sup>51</sup>

Damarların, optik diskin yumuşak eksudanın ve foveanın üzerine kesinlikle laser atışı yapılmaz. Uzak, küçük ve yüzeyel neovaskülarizasyonlar direkt olarak fotokoagüle edilebilirse de pek yararı yoktur. Genellikle etrafı laser spotları ile çevrelenir. <sup>1, 51</sup>

Laser tedavisinin nasıl etki ettiği pek bilinmemektedir. Ancak yaygın olan kanı, hipoksik retinanın tahrip edilmesiyle oksijen tüketiminin azaldığı, kalan retinaya daha fazla oksijen geldiği ve böylece vazoproliferatif maddelerin salınımının azaldığıdır. Ayrıca oluşan skarlardan koroidden diffüzyon yolu ile daha fazla oksijen geldiği de düşünölmektedir. <sup>17-20</sup> Alder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kedi gözlerine PRPC uygulandıktan sonra hava ve % 100 oksijen solutulmuş ve daha sonra retinal ve vitreal oksijen miktarı oksijene duyarlı mikroelektrodlar vasıtasıyla ölçölmüş, PRPC yapılan bölgelerde oksijen miktarı daha fazla bulunmuştur. <sup>18</sup>

PRPC' a rağmen, diabetik retinopatide her zaman iyi sonuçlar alınmayabilir. Kaufmann ve ark. yaptığı 5 yıllık bir çalışmada ODNV, yaygın hemorajiler, retinal elevasyon, proteinüri, kontrolsüz hiperglisemi önemli risk faktörleri olarak kabul edilmiş ve bunlardan birinin veya birkaçının varlığında prognoz daha kötü bulunmuştur. <sup>16</sup>

Efektif bir PRPC tedavisinden sonra hastalık bulgularının gerilediği, retinal kan akımının azaldığı <sup>17-20</sup>, hatta grid laser tedavisine gerek kalmadan

diabetik makülopatiye bile olumlu etkisi olduğu<sup>57</sup> ve retinanın otoregülasyon mekanizmasının düzeldiği düşünülmektedir.<sup>17-20</sup>

### Fotokoagülasyon'un Oluşturduğu Histopatolojik Değişiklikler

Tso ve ark. 8 insan gözünde yaptıkları bir çalışmada laser ışınının retina ve koroidde yaptığı yanık hasarını Grade 1, 2, 3 olarak ayırmışlardır. Grade 1 terapötik düzeyde olmayan yanıkları kapsamaktadır. Grade 2 lezyonları dış retina tabakalarında oluşur ve panretinal fotokoagülasyon tedavisi düzeyinde yanıklar değildir. Grade 3 yanıkları iç nükleer tabakadan başlayıp internal limitan membran (ILM) ve kortikal vitreusa kadar uzanan yanıkları kapsar. Oluşan yanık, atış süresi ile doğru orantılı olmak üzere tabanı retina pigment epitelinde (RPE), tepesi de nörosensoriel retinada bulunan bir üçgen oluşturmaktadır.<sup>52</sup>

Wallow ve ark. 15 yıllık bir zaman dilimi içerisinde PRPC uygulanan diabetik retinopatili hastalardan gözlerini postmortem incelemek üzere izinlerini alarak laser ışının koroid ve retinadaki etkilerini histopatolojik olarak incelemişler ve Grade'lendirmişlerdir.<sup>53</sup>

#### Grade 1 Fotokoagülasyon Lezyonları:

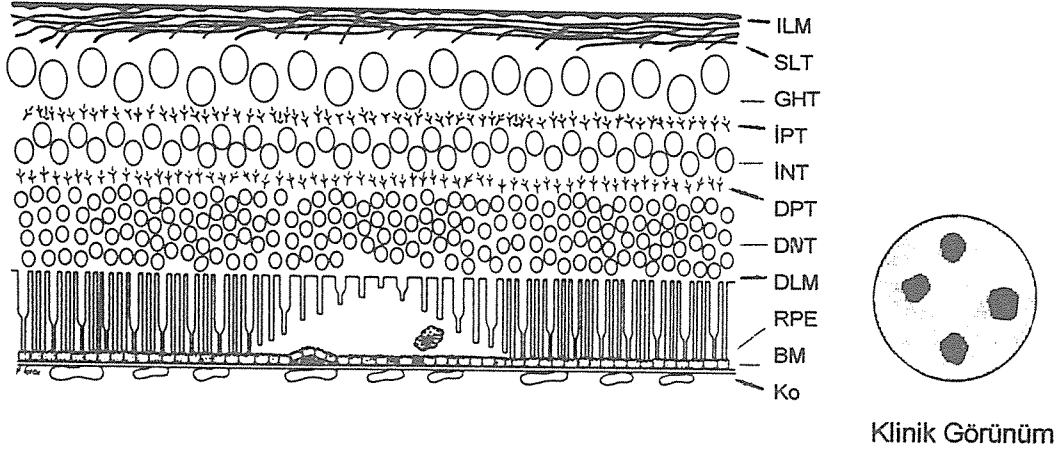
Akut dönem lezyonları enükleasyondan hemen önce Xenon-Arc fotokoagülasyon yapılmış olan koroidal malign tümörleri bulunan hastalarda, kronik lezyonlar ise maymun gözlerinde incelenmiştir.<sup>51-56</sup>

Akut dönemde oftalmoskopik olarak lezyonlar gözle zor görülebilen gri-beyaz retinal diskolorasyon şeklinde olup histopatolojik olarak koryokapillaris, retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptörlerde sınırlıdır. Hasar periferden santrale doğru artış gösterir.

Periferde koryokapillaris endotelinde sitoplazma şişmiş durumda ve düzensizdir. Sellüler debris ve lizozom içeren mononükleer hücreler koryokapillaris lümeninin dışında Bruch membranının iç ve dış kısımlarında subretinal boşluğa doğru migrasyon halinde gibi görünmektedir. Bruch membranı intakttır. RPE ödemli olup bol miktarda sitoplazmik vakuol içermektedir. Koni

hücrelerinde sitoplazmik yoğunlaşma ve Rod hücre dış segmentlerinde tübüler ve vesiküler hasar mevcuttur. İç segmentler ödemlidir.

Lezyon santralinde koryokapillaris endotelinde düzensizlik daha fazladır. Lümen içinde trombotik materyal mevcuttur. Bruch membranının kollagen komponentinde fibrin mevcuttur ancak membranda düzensizlik yoktur. RPE'nde yoğunlaşma ve disintegrasyon görülmektedir. Fotoreseptörlerde değişiklikler perifere göre daha fazladır.



#### HİSTOPATOLOJİ

### Şekil 3: Kronik dönem Grade 1 Lezyonları<sup>53</sup> (ILM, Internal limitan membran; SLT; Sinir lifleri

tabakası; GHT, Ganglion hücre tabakası; IPT, İç pleksiform tabaka; INT, İç nükleer tabaka; DPT, Dış pleksiform tabaka; DNT, Dış nükleer tabaka; DLM, Dış limitan membran; RPE, Retina pigment epitel; BM, Bruch membranı; Ko, Koroid )

Kronik dönem lezyonları Sinomolgus maymun gözlerinde argon laser fotokoagülasyondan sonra incelenmiştir. Derin katlarda çok hafif pigmentasyon mevcuttur. Histolojik olarak koryokapillaris açıktır. Bruch membranı intacttır. RPE hipopigmente hücrelerden oluşan tek katlı bir hücre tabakası ile onarılmış durumdadır. Lezyonun periferik kısmı kendini tamir etmiş olup merkezde iç segment ve fotoreseptör nükleuslarında bir kesinti gözlenmektedir. Koni hücreleri Rod hücrelerine göre fotokoagülasyon hasarına daha duyarlıdır. Grade 1 lezyonları koryokapillaris sadece akut dönemde geçici oklüzyona uğratırlar.<sup>51-56</sup>

## Grade 2 Fotokoagülasyon Lezyonları <sup>51-56</sup>

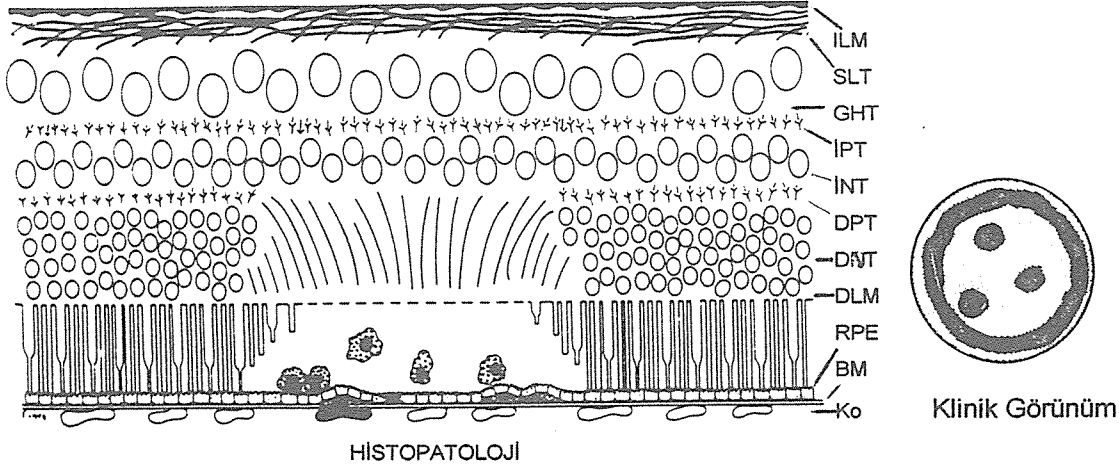
Akut dönemde görülen lezyon grade 1 lezyonuna göre oftalmoskopik olarak biraz daha yoğun ve beyazdır. Histopatolojik olarak yanık, RPE ve fotoreseptör tabakaları çevresindedir. Lezyon ortasında görülen yoğun beyaz sahadaki hasar dış nükleer ve dış pleksiform tabakalara uzanır. Periferde hasar daha azdır ve grade 1 lezyonu düzeyindedir. Aşağıda anlatılan değişiklikler lezyon santralinde oluşan değişikliklerdir.

Koryokapillaris trombüs ile oklüzedir ve endotel hücrelerinde nekroz vardır. Bruch membranı içine, RPE altına massif fibrin sızıntısı mevcuttur. Ancak Bruch membranının devamlılığı korunmuştur. RPE hücrelerinin nükleusları piknotik, soluk ve nükleer membranlarını kaybetmişlerdir. Sitoplazmalarında granülasyon ve pigment granüllerinde düzensiz bir dağılım söz konusudur.

Fotoreseptörlerin iç ve dış segmentleri nekrotiktir ve küçülmüştür. Dış limitan membran net seçilemez, subretinal boşlukta makrofajlar gözlenir. Dış tabaka hücrelerinin nükleuslarında karyoreksis ve piknoz vardır. Rod ve koni hücre sinapsları ayrılmıştır. İç nükleer tabaka ve retinanın diğer internal tabakaları korunmuştur.

Kronik dönemde Grade 2 lezyonları, oftalmoskopik olarak santrallerinde kahverengi pigment birikimi olan ve periferde sarı - gri hipopigmente spotlar olarak görülür. Lezyon çevresinde hafif bir hiperpigmentasyon bulunabilir.

Maymunlarda histopatolojik olarak dış limitan membranın hipertrofik Müller hücreleri tarafından oluşturulan Zonula adherens'ler ile onarıldığı görülür. Fotoreseptörlerin çoğu gözlenemez ve dış nükleer tabakada belirgin olarak defekt kalır. Grade 2 yanıklarında koryokapillarisin bir kısmı kalıcı olarak kapanır. RPE geçici olarak dekole olur, ancak RPE bariyeri düzelir. Bu tip yanıkların makula ödeminde uygulanan grid laserde dolaylı olarak olumlu etkisi vardır (Şekil 4). <sup>51-56</sup>



**Şekil 4: Kronik dönem Grade 2 Lezyonları** <sup>53</sup> ( ILM,İnternal limitan membran; SLT; Sinner lifleri tabakası; GHT, Ganglion hücre tabakası; IPT, İç pleksiform tabaka; INT, İç nükleer tabaka; DPT, Dış pleksiform tabaka; DNT, Dış nükleer tabaka; DLM, Dış limitan membran; RPE, Retina pigment epiteli; BM, Bruch membranı; Ko, Koroid )

### Grade 3 Fotokoagülasyon Lezyonları (Hafif) <sup>51-56</sup>

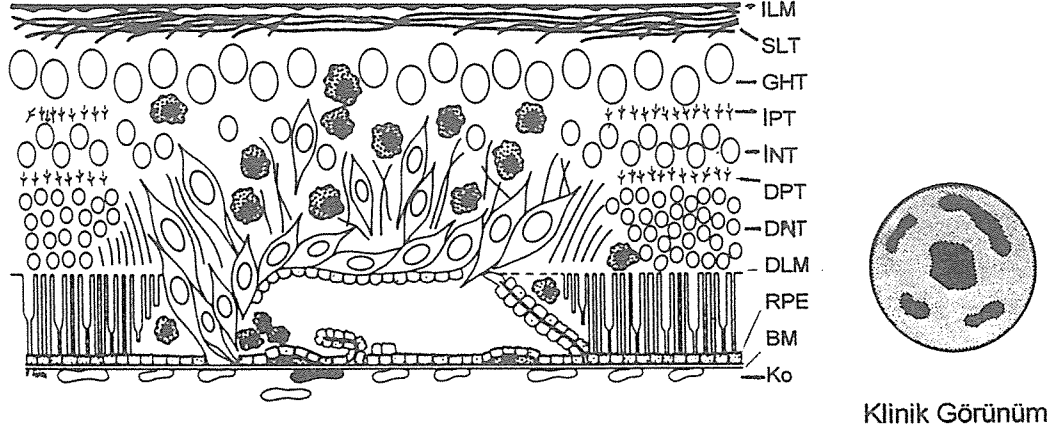
Akut dönemde Grade 2 lezyonlarında görülen spotlardan, renginin daha açık olması ve bunun 1/3 santralini geçmeyen daha beyaz bir merkezinin bulunması ile ayrılır. Bunun çevresinde Grade 2 ve periferinde Grade 1 düzeyinde hasar vardır.

Histopatolojik olarak merkezi bölgede iç retina tabakalarında nekroz vardır. İç nükleer tabakada başlar ve iç pleksiform tabakaya uzanır. Koroidal ve derin retinal değişiklikler Grade 2 lezyonuna göre daha yoğundur. Bruch membranının devamlılığı korunmuştur.

Kronik dönemde ( 4 ay - 6 yıl içerisinde oluşur ) santrali hiperpigmente, çevresi hipopigmente olan bir spot görülür. Yüzeysel koroidde skarlaşma ve hipopigmentasyon ve koryokapillariste kısmi obliterasyon mevcuttur. Skar periferinde, nörosensoryel retinada ve RPE'nde iyileşme Grade 1 ve Grade 2 lezyonlarına benzer. Santralde RPE'nde proliferasyon ve papiller bir görünüm izlenir. Bu görünüm glial hücreler arasındaki Zonula adherens'lerin oluşturduğu yapışıklıklar nedeniyle meydana gelir. Oluşan bu glial retinal skar ile proliferasyona uğramış RPE hücreleri boyunca pigment yüklü makrofajlar izlenir. Yüzeysel sinir lifleri tabakası ve internal limitan membran (ILM) intakttır. Bu lezyonlar oksijene ihtiyaç duyan fotoreseptör tabakası ve beslenmeyi sağlayan koroidal kapillerlerde geniş alanlarda hasar yaparken, iç retinal



tabakalar korunur. İç nükleer tabakalar ile dış pleksiform tabakalar arasında bulunan derin mikroanevrizmalar, oblitere edilir (Şekil 5).



#### HISTOPATOLOJİ

### Şekil 5: Kronik dönem hafif derecede Grade 3 Lezyonları<sup>53</sup> ( ILM,Internal limitan

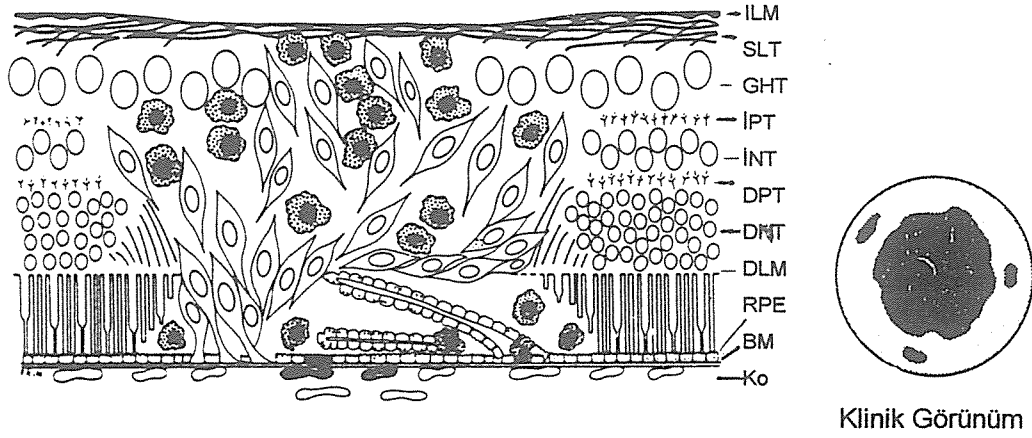
membran; SLT; Sinir lifleri tabakası; GHT, Ganglion hücre tabakası; IPT, İç pleksiform tabaka; INT, İç nükleer tabaka; DPT, Dış pleksiform tabaka; DNT, Dış nükleer tabaka; DLM, Dış limitan membran; RPE, Retina pigment epiteli; BM, Bruch membranı; Ko, Koroid )

### Grade 3 Fotokoagülasyon Lezyonları ( Orta )<sup>51-56</sup>

Proliferatif diabetik retinopatide uygulanan panretinal fotokoagülasyon tedavisinde oluşturulan yanık düzeyidir. Akut dönemde Grade 3 (Hafif) lezyonlarına benzer. Santraldeki yoğun beyazlık spot çapının 1/2'si kadardır.

Histopatolojik olarak iç retina tabakalarında hasar daha fazladır. Lezyon ortasında tam kat retina nekrozu vardır. ILM ile Bruch membranının kütiküler tabakası özellikle dirençli bölümler olarak göze çarpar. Koroidde yaygın interstisyel ödem ve vasküler endotelial hücreler ile melanositlerde nekroz vardır.

Kronik dönemde, yoğun hiperpigmente merkezleri olan ve hipopigmente bir alan ile çevrili spotlar şeklindedir. Histopatolojik olarak koroidde hipopigmente fibröz skar oluşumu ile kapiller oklüzyonlar daha yaygındır. Bir süre sonra hasarın daha ağır olduğu yerde plazma ve eritrositler ile dolu olan açık kapiller lümenleri spotun santralinin hemen yanında görülür. Muhtemelen küçük koroidal damarlar Bruch membranına yapışık olarak ve yüzeysel koroidde hemen rejenere olmaktadır.



#### HISTOPATOLOJİ

**Şekil 6: Kronik dönem orta derecede Grade 3 Lezyonları** <sup>53</sup> ( ILM,İnternal limitan

membran; SLT; Sinir lifleri tabakası; GHT, Ganglion hücre tabakası; IPT, İç pleksiform tabaka; INT, İç nükleer tabaka; DPT, Dış pleksiform tabaka; DNT, Dış nükleer tabaka; DLM, Dış limitan membran; RPE, Retina pigment epiteli; BM, Bruch membranı; Ko, Koroid )

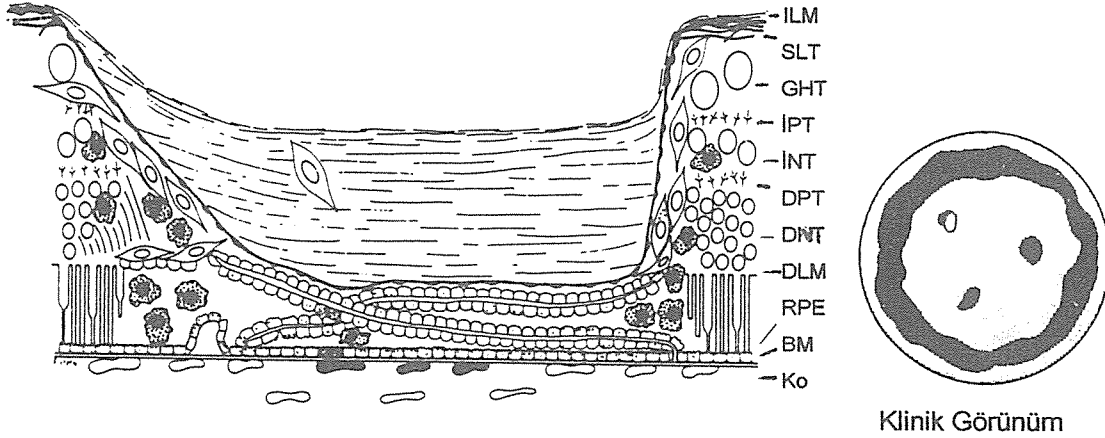
Retinada papiller RPE proliferasyonları iç retina tabakalarında oluşur ve glial hücreler ile birlikte bir retinal skar oluşturur. İLM genellikle devamlılığını korur. Skar çevresinde iç kısımlarda daha yoğun olmak üzere pigment yüklü makrofajlar mevcuttur.

Klinik olarak hafif Grade 3 lezyonlarında farkı tam kat retina nekrozu oluşturmasının yanısıra skar, retina 1/3'ünde incelmeye neden olur. Retinopeksiler daha sağlam olur (Şekil 6).

#### Grade 3 Fotokoagülasyon Lezyonları (Ağır) <sup>51-56</sup>

Akut dönemde santraldeki yoğun beyazlık spot çapının 2/3'sini geçer. Ayrıca spotlar diğer lezyonlara göre daha geniştir. Histopatolojik olarak yanık çapının yarısından fazla, tama yakın tam kat retina nekrozu görülür. İLM devamlılığın sürdürülebilmekle beraber uzun dönemde nasıl değiştiği bilinmemektedir. Makrofajlar sadece nekrotik retinada değil, kortikal vitreusta da mevcuttur. Bruch membranında yer yer hasar olabilmektedir. Bu durum akut dönemde hemorajilere ve uzun dönemde koroidal neovaskülarizasyonlara neden olur. Koroidal damarlarda yoğun endotel ve melanosit nekrozu vardır.

Kronik dönemde glial hücreler tarafından oluşturulan retinal onarım minimaldir. Pigment yüklü makrofajlar azdır. Retinanın üzerinde sadece depigmente, proliferatif olmuş RPE hücre köprüleri vardır. Retina 2/3 oranında incelmıştır. Spot yerinde oluşan halka depigmente santral kısmı çevreler. Bazı ağır Grade 3 lezyonlarında İLM ışık mikroskobunda seçilemez. Proliferatif RPE hücrelerinin retina düzeyinde kalması ve vitreusa dağılmaması veya çok az dağılmış olması diğer bir bulgudur. Avasküler preretinal membranlar Xenon - Arc fotokoagülasyonda 2/3 oranında, argon laser fotokoagülasyonda ise 1/10 oranında oluşmaktadır. Bruch membranı genellikle devamlılığını sürdürür. Koroid depigmente ve atrofik hale gelerek altındaki sklera görünür. Oluşan avasküler preretinal membranlar uzun sürede kontrakte olarak İLM rüptürlerine sebep olabilir. Koroidal neovaskülarizasyon riski yüksektir. Tek avantajı sıkı bir retinopeksi sağlamalarıdır (Şekil 7).



Şekil 7: Kronik dönem ağır derecede Grade 3 Lezyonları<sup>53</sup> ( İLM,Internal limitan

membran; SLT; Sinir lifleri tabakası; GHT, Ganglion hücre tabakası; IPT, İç pleksiform tabaka; INT, İç nükleer tabaka; DPT, Dış pleksiform tabaka; DNT, Dış nükleer tabaka; DLM, Dış limitan membran; RPE, Retina pigment epiteli; BM, Bruch membranı; Ko, Koroid )

## GEREÇ - YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 1995 ile Şubat 1996 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina Biriminde gerçekleştirilmiştir.

Bu tarihler arsında retina birimine başvuran ve proliferatif diabetik retinopatisi bulunan 18 hastanın PRPC tedavisinde öncelik gerektiren 18 gözü çalışma kapsamına alınmıştır. Bu hastaların diğer gözlerine çalışma süresince PRPC tedavisi uygulanmış ancak çalışma kapsamına alınmamıştır PRPC yapılması uygun görülen 18 hastanın 6'sı erkek, 12'si kadındı. Erkek hastaların yaşları 42 - 74 (Ortalama  $58,6 \pm 6,0$ ), kadın hastaların yaşları 52 - 74 ( $64,0 \pm 1,6$ ) arasındaydı. Hastaların diabet tanısı almalarından bu yana geçen süre 2 ila 23 yıl arasında değişiyordu. Hastaların 1'i insülin, diğerleri oral antidiabetik kullanıyordu. Hiçbir hastaya daha önce herhangi bir nedenden dolayı laser tedavisi yapılmamıştı. Hastaların gözlerinin 15'inde optik disk neovaskülarizasyonu (NVD= Neovascularisation Disc), 3'ünde diğer yerlerde neovaskülarizasyon bulunmaktaydı (NVE= Neovascularisation Elsewhere).

Çalışmaya alınan bütün olgulara rutin göz muayenesi olarak görme keskinliği, kırma kusuru saptanması, biomikroskopik ön segment muayenesi, GLB ölçümü ve midriasissten sonra fundus muayenesi yapıldı.  $\pm 3,00$  dioptrinin üzerinde kırma kusuru bulunanlar ve diabetik retinopati dışında oftalmik patolojisi bulunan hastalar (glokom, geçirilmiş oküler cerrahi girişim, vs.) çalışma kapsamına alınmadı.

Hastalar aynı zamanda Dahiliye polikliniğinin Endokrinoloji bölümünde takip edilmekteydi. Çalışma süresince ve özellikle ölçüm günlerinde kan şekeri regüle olmayan veya regülasyonu bozulan hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı.

10 dakikalık istirahat sonunda en az üç ölçümde kan basıncı 140 / 90 mm Hg'nın üzerinde bulunan, hipertansiyon için önceden antihipertansif kullanan ve hekim kontrolünde bulunan hastalar hipertansif kabul edilmişler ve çalışma kapsamına alınmamışlardır.

POKA'nı hesaplamakta kullanılan verileri elde etmek için, BIO-RAD, Digilab Modular One - Cambridge Pnömotometre ( A. B. D. ) kullanıldı. Bu alet, GİB'nin zamana göre değişim trasesini, ortalama GİB ile birlikte minimum ve maksimum GİB'nı ve ortalama puls amplitüdünü verebilmektedir.. Saniyede 40 kez GİB değeri saptayarak, 5- 9 adet oküler puls örneği alana kadar kesintisiz ve otomatik olarak ölçüm yapabilmektedir.

Pnömotometre ile ölçüm yapılmadan önce hastalar oturur durumda 15 dakika süreyle dinlendirildi. Daha sonra hastaların gözüne lokal anestezi olarak % 0,4 oksibuprokain (Benoxinate ®) damlatıldı, oturur pozisyonda hastanın karşıya bakması sağlandı. Her iki göz için ayrı ayrı ölçüm yapıldı. Pnömotometrik ölçüm ile aynı anda olmak üzere ritm EKG çekildi ve sfingomanometre ve stetoskop ile sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. OSKB aşağıdaki formül ile bulundu:

$$\text{OSKB} = ( \text{Sistolik KB} - \text{Diastolik KB} ) \times 1/3 + \text{Diastolik KB} \quad 36$$

Daha sonra hastalar yatar pozisyona getirilerek 10 dakika kadar dinlendirildikten sonra aynı işlemler tekrarlandı. Odadaki aydınlanma ve görüntü sabit tutulmaya, bütün ölçümler öğleden sonra, günün aynı saatlerinde yapılmaya çalışıldı. Ölçümler sırasında global bası yapılmamaya özen gösterildi, göz kapakları mümkün olduğunca hafif geri çekildi. Prob korneaya dik tutuldu. Bu sırada hastaların gözkapaklarını sıkması veya gözlerini hareket ettirmesi nedeniyle ölçümün sağlıklı yapılamadığına dair kanıt getirildiğinde ve elde edilen GİB trasesi yeterince düzenli olmadığında ölçümler tekrarlandı.

Bu ölçümler her göz için panretinal fotokoagülasyon tedavisinden önce, 2 saat sonra ve 3 hafta sonra tekrarlandı.

Pnömotometrik ölçümlerde saptanan maksimal (Sistolik), ve minimal (Diastolik) GİB değerlerinde basınç - hacim ilişkisine açıklayan denklem :

$$y = - 31,99 + 3,9328 X - 00,73605 X^2 + 0,0006375 X^3 \quad (38)$$

Pnömotonometrik ölçümle aynı anda çekilen ritm EKG'den sistolik zaman (  $t_s$  ) ve diastolik zaman (  $t_d$  ) değerleri ve 4 adet R - R aralığının ortalaması alınarak nabız değerleri elde edildi <sup>58</sup>. Elde edilen tüm sonuçlardan aşağıdaki formül ile POKA hesaplandı:

$$POKA = ( \text{Hacim sistolik} - \text{Hacim diastolik} ) \times \text{Nabız} \times ( t_s + t_d ) / t_d \quad 38$$

Hastalara POKA ölçümünden hemen sonra, PRPC tedavisi yapıldı. Bunun için ölçümden hemen sonra oksibuprokain damlatıldı (Benoxinate ®) ile lokal anestezi yapıldı, ve siklopentolat (Sikloplejin ®) ve % 10'luk fenil-efrin (Fenilefrin % 10 ®) ile midriasis yapıldı. PRPC için Zeiss Visulas Argon - YAG laser (Almanya) kullanıldı. Tedaviyi 200 mW X 0,1 saniye X 300 - 500 mikron spotlar ile başlandı, ve istenen spot yoğunluğu elde edilene edilene kadar 50 mW'lık basamaklarla güç artırıldı.

PRPC yapılması uygun bulunan göze, 2 seansta tamalanacak şekilde 1600 - 2000 arası atış yapıldı. İlk seans Mainster- Widefield lensi ile arka kutup çevresine ve olabildiği kadar periferik, 2. seansta da periferik ayna ile ekvator periferine kadar uygulandı.

POKA'nın hesaplanması Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biostatistik Anabilim Dalı'nda hazırlanan bilgisayar programı ile yapıldı. Sonuçlar Eşleştirilmiş T Testi ve İkili Varyans Analizi Testleri ile değerlendirildi. <sup>59</sup>

## BULGULAR

Proliferatif diabetik retinopatisi olup, çalışma kapsamına alınan 18 hastanın 6'sı erkek, 12'si kadın idi. Hastaların yaşları 42 ila 74 arasında değişiyordu. Erkek hastaların yaşları 42 ila 74 arasında idi (Ortalama  $58,6 \pm 6,0$ ), kadın hastaların yaşları ise 52 - 74 arasındaydı (Ortalama  $64,0 \pm 1,6$ ). Hastaların diabet tanısı almalarından bu yana geçen süre 2 -23 yıl idi. 18 gözün 15'inde optik disk neovaskülarizasyonu, 3'ünde diğer yerlerde neovaskülarizasyon bulunmaktaydı.

Hastaların nabızları oturur ve yatar durumda panretinal fotokoa-gülasyon tedavisinden önce, 2 saat sonra ve 3 hafta sonra hesaplandı. PRPC'dan önce hastaların nabız ortalaması oturur durumda  $70,9 \pm 1,00$ ; yatar durumda  $67,6 \pm 0,3$  idi ve istatistiksel bakımdan anlamlı bir düşüş mevcuttu ( $P < 0,001$ ). PRPC'dan hemen sonra nabız ortalamaları oturur durumda  $71,3 \pm 1,00$ ; yatar durumda ise  $67,8 \pm 0,9$  idi ve istatistiksel bakımdan anlamlıydı. PRPC'dan 3 hafta sonra yapılan ölçümlerde hastaların oturur durumda nabız ortalaması  $73,2 \pm 1,0$  olup oturur durumda  $70,0 \pm 0,9$  idi ve istatistiksel bakımdan yine anlamlı düşüş mevcuttu ( $P < 0,001$ ). Hastaların oturur ve yatar durumda yapılan nabız ölçümlerinin tümü istatistiksel bakımdan anlamlı düşüş gösteriyordu. Nabız değerleri Tablo II'de görülmektedir. PRPC'dan önce, 2 saat sonra ve 3 hafta sonra yapılan nabız ölçümlerinde ise hem oturur ve yatar durumda kendi aralarında belirgin farklılık yoktu (Her ikisi için de  $P > 0,05$ ).

**Tablo II : PRPC' dan önce, sonra, 3 hafta sonra yatar ve oturur pozis-yonda ölçülen nabız değerleri.**

NABIZ DEĞERLERİ	OTURUR	YATAR	İSTATİSTİK
PRPC'DAN ÖNCE	$70,9 \pm 1,00$	$67,6 \pm 0,3$	$P < 0,001$
PRPC'DAN 2 SAAT SONRA	$71,3 \pm 1,00$	$67,8 \pm 0,9$	$P < 0,001$
PRPC'DAN 3 HAFTA SONRA	$73,2 \pm 1,00$	$70,0 \pm 0,9$	$P < 0,001$

Çalışmaya alınan hastaların GİB'ları, oturur ve yatar durumda panretinal fotokoagülasyon tedavisinden önce, 2 saat sonra ve 3 hafta sonra ayrı ayrı değerlendirildi.

PRPC tedavisinden önce gözlerin oturur durumda ortalama GİB'ları  $16,3 \pm 0,6$  mm Hg; Gözlerin yatar durumda GİB'ları  $21,7 \pm 1,0$  mm Hg idi ve gözlerin oturur ve yatar durumdaki GİB'ları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ( $P < 0,001$ ).

PRPC tedavisinden 2 saat sonra gözlerin oturur durumda ortalama GİB'ları  $16,5 \pm 0,7$  mm Hg ; yatar durumda GİB'ları  $22,1 \pm 0,8$  mm Hg olup istatistiki bakımdan gözlerin oturur ve yatar durumdaki GİB'ları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ( $P < 0,001$ ).

PRPC tedavisinden 3 hafta sonra gözlerin oturur durumda ortalama GİB'ları  $15,3 \pm 0,6$  mm Hg; yatar durumda GİB'ları  $20,7 \pm 0,7$  mm Hg olup istatistiki bakımdan oturur ve yatar durumdaki GİB'ları arasında ise anlamlı farklılık mevcuttu ( $P < 0,001$ ). Sonuçlar Tablo III'de belirtilmektedir. PRPC'dan önce, 2 saat sonra ve 3 hafta sonra yapılan GİB ölçümlerinde ise hem oturur ve yatar durumda kendi aralarında belirgin farklılık yoktu (Her ikisi için de  $P > 0,05$ ).

**Tablo III : PRPC' dan önce, 2 saat sonra ve 3 hafta sonra, oturur ve yatar pozisyonunda ölçülen GİB değerleri:**

G. İ. B. DEĞERLERİ (mm Hg)	OTURUR	YATAR	İSTATİSTİK
PRPC'DAN ÖNCE	$16,3 \pm 0,6$	$21,7 \pm 1,0$	$P < 0,001$
PRPC'DAN 2 SAAT SONRA	$16,5 \pm 0,7$	$22,1 \pm 0,8$	$P < 0,001$
PRPC'DAN 3 HAFTA SONRA	$15,3 \pm 0,6$	$20,7 \pm 0,7$	$P < 0,001$

Hastaların OSKB'ları oturur ve yatar durumda panretinal fotokoagülasyon tedavisinden önce, sonra ve 3 hafta sonra hesaplandı. PRPC'dan önce hastaların OSKB'ları ortalaması oturur durumda  $110,5 \pm 1,6$  mmHg ; yatar durumda  $103,6 \pm 1,5$  mmHg idi ve istatistiksel bakımdan hafif anlamlı bir düşüş mevcuttu ( $P < 0,05$ ). PRPC'dan 2 saat sonra OSKB'ları ortalamaları



oturur durumda  $103,1 \pm 1,5$  mmHg ; yatar durumda ise  $98,5 \pm 1,5$  mmHg idi ve istatistiksel bakımdan anlamlıydı ( $P < 0,05$ ). PRPC'dan 3 hafta sonra yapılan ölçümlerde hastaların oturur durumda OSKB'ları ortalaması  $113,1 \pm 3,5$  mmHg olup oturur durumda  $110,6 \pm 3,7$  mmHg idi ve istatistiksel bakımdan yine anlamlı düşüş mevcuttu ( $P < 0,05$ ). Hastaların oturur ve yatar durumda yapılan OSKB ölçümlerinin tümü istatistiksel bakımdan anlamlı düşüş gösteriyordu. Sonuçlar Tablo IV'de gösterilmektedir. PRPC'dan önce, 2 saat sonra ve 3 hafta sonra yapılan OSKB ölçümlerinde ise hem oturur ve yatar durumda kendi aralarında belirgin farklılık yoktu (Her ikisi için de  $P > 0,05$ ).

**Tablo IV : PRPC' dan önce, 2 saat sonra ve 3 hafta sonra, oturur ve yatar pozisyonda ölçülen O.S.K.B. değerleri**

O. S. K. B. DEĞERLERİ (mm Hg)	OTURUR	YATAR	İSTATİSTİK
PRPC'DAN ÖNCE	$110,5 \pm 1,6$	$103,6 \pm 1,5$	$P < 0,05$
PRPC'DAN 2 SAAT SONRA	$103,1 \pm 1,5$	$98,5 \pm 1,5$	$P < 0,05$
PRPC'DAN 3 HAFTA SONRA	$113,1 \pm 3,5$	$110,6 \pm 3,7$	$P < 0,05$

Hastaların POKA'ları PRPC yapılan gözlerde, oturur ve yatar durumda panretinal fotokoagülasyon tedavisinden önce, 2 saat sonra ve 3 hafta sonra değerlendirildi.

PRPC tedavisinden önce gözlerin oturur durumda ortalama POKA'ları  $592 \pm 23$  mikrolitre/dakika; yatar durumda POKA'ları  $541 \pm 27$  mikrolitre/dakika olup istatistiki bakımdan oturur ve yatar durumdaki POKA'ları arasında ise anlamlı farklılık mevcuttu ( $P < 0,001$ ).

PRPC tedavisinden 2 saat sonra gözlerin oturur durumda ortalama POKA'ları  $556 \pm 21$  mikrolitre/dakika; yatar durumda POKA'ları  $518 \pm 21$  mikrolitre/dakika olup istatistiki oturur ve yatar durumdaki POKA'ları arasında ise anlamlı düşüş mevcuttu ( $P < 0,001$ ).

PRPC tedavisinden 3 hafta sonra PRPC yapılan gözlerin oturur durumda ortalama POKA'ları  $627 \pm 19$  mikrolitre/dakika; yatar durumda POKA'ları  $588 \pm 18$  mikrolitre/dakika olup istatistiki oturur ve yatar durumdaki

POKA'ları arasında ise anlamlı düşüş mevcuttu ( $P < 0,001$ ). Üç ölçümün sonuçları ve aralarındaki karşılaştırma Tablo V ve Tablo VI'da gösterilmektedir.

**Tablo V : PRPC' dan önce ve 2 saat sonra, oturur ve yatar pozisyonda ölçülen P.O.K.A. değerleri**

P. O. K. A DEĞERLERİ ( $\mu\text{lt} / \text{dak.}$ )	OTURUR	YATAR	İSTATİSTİK
PRPC'DAN ÖNCE	592 $\pm$ 23	541 $\pm$ 27	P < 0,001
PRPC'DAN 2 SAAT SONRA	556 $\pm$ 21	518 $\pm$ 21	P < 0,001
İSTATİSTİK	P < 0,001	P < 0,001	

**Tablo VI : PRPC' dan önce ve 3 hafta sonra, oturur ve yatar pozisyonda ölçülen P.O.K.A. değerleri**

P. O. K. A DEĞERLERİ ( $\mu\text{lt} / \text{dak.}$ )	OTURUR	YATAR	İSTATİSTİK
PRPC'DAN ÖNCE	592 $\pm$ 23	541 $\pm$ 27	P < 0,001
PRPC'DAN 3 HAFTA SONRA	627 $\pm$ 19	588 $\pm$ 18	P < 0,001
İSTATİSTİK	P < 0,001	P < 0,001	

Sonuçlara topluca bakıldığında oturur ve yatar durumda nabız, OSKB ve POKA'da belirgin düşüş gözlenirken, GİB'lerinde belirgin artış söz konusudur. PRPC'dan 2 saat sonra GİB, nabız ve OSKB'nda önemli değişiklik görülmezken ( $P > 0,05$ ), POKA'da ise belirgin bir düşüş gözlenmiştir ( $P < 0,001$ ). Bu düşüş hem oturur hem de yatar durumda ölçülen POKA'larda belirgindir ( $P < 0,001$ ). PRPC'dan 3 hafta sonra yine, nabız ve OSKB'nda değişiklik görülmezken, GİB'lerinde istatistiksel önemi olmayan hafif bir düşüş ( $P > 0,05$ ), POKA' da ise belirgin bir artış gözlenmiştir ( $P < 0,001$ ). Bu artış hem oturur hem de yatar durumda ölçülen POKA'larda belirgindir ( $P < 0,001$ ).

## TARTISMA

Diabetik retinopati, halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde legal körlük nedenleri içinde başı çekmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 5000 kişi, tüm dünyada da yaklaşık 30 - 40000 kişi maalesef bu hastalıktan kör olmaktadır. Fotokoagülasyon ve vitreoretinal cerrahideki gelişmelere rağmen, diabetik retinopati 1974'ten beri İngiltere, A.B.D. ve Kanada'da, Avrupa ve İskandinav ülkelerinde en önemli körlük nedenidir.<sup>1, 3</sup>

PRPC tedavisinin diabetik retinopatinin prognozuna olumlu yönde etki ettiği aşıkardır. Ancak bunu hangi mekanizma ile yaptığı tam olarak bilinmemektedir. PRPC tedavisinin amacı, retinanın görme için birinci derecede gerekli olmayan kısımlarını harap edip, retinanın oksijen tüketimini azaltmak; hipoksik retinayı küçülterek gelen kan miktarının kalan retinaya yetmesini sağlamak; böylelikle vazoproliferatif maddelerin salınımını azaltarak neovaskülarizasyonların'ların (NV) gerilemesini sağlamaktır.<sup>17-20</sup> Yüksek enerjili laser tedavisi uygulandığında, periferik retinada daha fazla hasar olmaktadır. Dolayısıyla retinanın oksijen ihtiyacı azalmakta, ve koroidden retinaya doğru daha fazla oksijen diffüzyonu olmaktadır<sup>60</sup>. Ancak bu tedavi şekli koroidal neovaskülarizasyon riskini arttırmakta ve ayrıca erken tedavi komplikasyonları çok daha fazla görülmektedir.<sup>54, 60</sup>

PRPC tedavisinin etkilerini anlayabilmek için gözün hemodinamiğine olan etkileri incelenmelidir. Gözün hemodinamiğini araştırmak için birçok yöntem mevcuttur. Dayanır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PRPC öncesi ve sonrası doppler USG yöntemi ile PRPC'un göz hemodinamiğine olan etkileri araştırılmıştır.<sup>17</sup> Doppler USG ile göz içi ve dışı damarları (arteria ve vena sentralis retina, arteria oftalmika) görüntülenebilmekte ve akım hızları hakkında ayrıntılı bilgi alınabilmekte beraber<sup>61, 62, 63</sup> kan akımının volumetrik değeri hakkında herhangi bir bilgi edinilememektedir.<sup>63</sup> Laser doppler velosimetre ile retinal kan akımı, retinal damar çapları ve kan hızı hakkında bilgi edinilmektedir.<sup>10, 20</sup>

Bizim kullandığımız metodda oküler kan akımı göz içi basıncının pulsatil varyasyonlarının analizinden yararlanılarak noninvaziv ve kantitatif

olarak ölçülmüştür. Göz içi basıncında pulsatif varyasyonlara neden olan her kalp atımında retinal, koroidal ve siliyer kan damarlarına dolan kan akımıdır. Göz içi basıncının analizine dayanan bu yöntemle ölçülebilen oküler kan akımının pulsatil komponenti, yani pulsatil oküler kan akımıdır.<sup>33</sup>

Langham ve ark.'ı normal, retinal bulgusu olmayan diabetikler, Background diabetik retinopatisi olanlar ve proliferatif retinopatisi bulunan hastaların 4 grup halinde, yatar pozisyonda, pulsatil oküler kan akımlarını incelemişlerdir. Sırası ile buldukları sonuçlar  $648 \pm 42$  mikrolitre/dakika,  $570 \pm 32$  mikrolitre/dakika,  $471 \pm 70$  mikrolitre/dakika ve  $210 \pm 37$  mikrolitre/dakikadır. Retinaya gelen kan akımının yeterli olması otoregülasyon mekanizmasının sağlıklı çalışması ile sağlanmaktadır. Langham ve ark. Background diabetik retinopatisi bulunan hastalardaki POKA değerlerini, normal ve diabetik retinopati bulguları bulunmayan hastaların POKA değerlerine göre çok düşük bulmuşlar ve patolojinin retinadan önce koroidde başladığını öne sürmekteler.<sup>35</sup> Yancey ve Linsenmair kedilerde GİB'ni arttırarak oküler perfüzyon basıncını düşmesini sağladıktan sonra koroid ve retina iç tabakalarında oksijen parsiyel basıncını ölçtüklerinde koroidde oksijen parsiyel basıncının düştüğünü ancak iç retina tabakalarında otoregülasyon mekanizması sayesinde oksijen parsiyel basıncının değişmediğini bildirmişlerdir.<sup>64</sup> Bu sonuçların da kendi sonuçlarına uygunluk gösterdiğini ve görüşlerini desteklediğini ileri sürmüşlerdir. Artmış koroidal vasküler rezistansın ya morfolojik değişikliklerden ya da aktif vazokonstrüksiyondan kaynaklanabileceğini savunmuşlardır. Birinci olasılığın FFA ile doğrulanamadığını, ikinci olasılığın ise oküler dokularda varlığı gösterilmiş olan anjiotensin aktivasyonunun artışına bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir.<sup>27, 35</sup>

Bizim çalışmamızda; proliferatif diabetik retinopatili hastaların yatar pozisyonda PRPC öncesi POKA ortalamaları 541 mikrolitre/dakika, PRPC'dan 2 saat sonra 518 mikrolitre/dakika, ve PRPC'den 3 hafta sonra 588 mikrolitre/dakika olarak ölçülmüştür. Çalışmaya alınan gözlerin oturur pozisyonda aynı değerleri sırasıyla; 592 mikrolitre/dakika, 556 mikrolitre/dakika, 627 mikrolitre/dakika idi.

Bu sonuçlardan görüldüğü gibi pulsatil oküler kan akımı hem oturur, hem de yatar pozisyonda proliferatif diabetik retinopatisi bulunan hastalarda, normal olarak kabul edilen değerlerin altında olup, Langham'ın çalışmasındaki sonuçlar ile uyumludur.<sup>27,41,42</sup> Ama PRPC'den 3 hafta sonra normal olarak kabul edilen değerlere yaklaşmaktadır. Hatta panretinal fotokoagülasyon öncesi ölçülen değerlerin üzerine de çıkmaktadır. Burada dikkati çeken diğer bir nokta, PRPC tedavisinden hemen sonra ölçülen POKA değerlerinin tedavi öncesi değerlerin altında bulunmasıdır. Bunun sebebi panretinal fotokoagülasyonun yarattığı inflamasyon ve ödem sonucu artmış vasküler rezistans olabilir.

Diabetik retinopati göz ve göz içi dokularında iskemiye neden olur ve gözün iskemiye belli bir yanıt vermesi beklenebilir.<sup>3,4,5</sup> Cringle ve ark. yaptıkları bir çalışmada streptozocin ile deneysel diabet oluşturulmuş ratlarda, karotis arterine bolus tarzında hidrojen iyonu vererek, retina üzerine yerleştirilen mikroelektrodlar ile retinal kan akımını ölçmüşler ve kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Deneyin sonunda diabetik ratlarda retinanın kan akımının arttığı tesbit edilmiş ve kan akım kontrol mekanizmasının bozulduğu sonucuna varmışlardır.<sup>11</sup>

Buna benzer sonuçlar diabetik hastalarda retinal kan akımıyla ilgili çalışmalardan alınmıştır. Grunwald ve ark. diabetik regülasyonu zayıf olan hastalar ile normal kontrol grubu hastalarında laser doppler velosimetre ile retinal kan akımını ölçmüşler ve diabetik hastalarda retinal kan akımı artmış olarak buldukları gibi, ven çaplarının da arttığı tesbit etmişlerdir. Ardından % 100'lük oksijen inhalasyonuna diabetik hastaların, hastalıklarının ağırlık düzeyi ile orantılı olmak üzere vasküler regülatuar yanıtın % 19 oranında azaldığı bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Buna uygunluk gösteren bir sonuç Feke ve ark. tarafından tesbit edilmiştir. Bu çalışmada, yine aynı yöntemle arter çapları da kontrol grubuna oranla geniş bulunmuş, bunun yanında retinal arterlerde akım hızının da yavaş olduğu, ancak bunun santral retinal arterde gözlenmediği de bildirilmektedir. Bunun nedeni de patolojinin daha çok küçük arter ve arteriollerde olmasından kaynaklandığı şeklinde açıklanmıştır.<sup>15</sup>

Koroidal kan akımı diabetik retinopatinin her türünde hastalığın ağırlığı ile korelasyon gösterecek şekilde azalma göstermektedir.<sup>35</sup> Burada koroidin muhtemelen nörojenik otheregölasyon mekanizması bozulmaktadır. Bu durum diabet ve hipertansiyon gibi hastalıklarda özellikle önem kazanmaktadır çünkü fizyolojik sempatik aktivasyonun kaybı nedeniyle koroid ve retinada hiperperfüzyon önlenememekte, retinada sıvı birikimi ve ödem meydana gelmektedir.<sup>21</sup>

Diabetik retinopatide retinal vasküler otheregölasyon mekanizması da bozulmuştur.<sup>7-15</sup> Özellikle hiperglisemi esnasında bu bozukluk daha belirgindir.<sup>13,14</sup> Yapılan çalışmalarda hipergliseminin insülinle düzeltilmesinden sonra % 100 oksijen solumaya verdiği yanıt diabetin şiddeti ve süresi ile ters orantılıdır.<sup>14</sup> Bu bozulma, özellikle ileri düzeyde proliferatif diabetik retinopatisi olan hastalarda tama yakındır.<sup>9</sup>

Panretinal fotokoagölasyon tedavisinden sonra hastaların verdiği retinal vasküler yanıt birçok çalışmada araştırılmıştır.<sup>17-20</sup> Feke ve arkadaşları proliferatif diabetik retinopatisi bulunan hastalara panretinal fotokoagölasyondan önce, sonra ve 2 ay sonra laser doppler velosimetre ile retinal kan akımı ölçümleri yapmışlar ve panretinal fotokoagölasyondan sonra retinal kan akımının azaldığını tespit etmişlerdir. Bu azalmanın retinal oksijenasyonun artması nedeniyle oluşan vazokonstrüksiyona bağlamışlardır. Ancak diğer çalışmalarda olduğu gibi retinal otheregölasyon mekanizmasının bozulduğu görüşünde olmayıp, tam tersine, ağır diabetik retinopatide otheregölasyon mekanizmasının tam kapasite ile çalıştığını öne sürmüşlerdir.<sup>20</sup>

Grunwald ve arkadaşları ise yine proliferatif diabetik retinopatisi bulunan hastalara panretinal fotokoagölasyondan sonra % 100'lük oksijen solutarak, retinanın buna olan yanıtını araştırmışlar ve panretinal fotokoagölasyondan sonra retinal kan akımının azaldığının yanısıra % 100'lük oksijen solumaya daha güçlü bir retinal kan akımı azalması gözlemişlerdir. Hatta spot yoğunluğu arttıkça cevabın daha da kuvvetli olduğunu tespit etmişlerdir. Genel olarak da panretinal fotokoagölasyondan sonra da retinal otheregölasyon mekanizmasının düzeldiği görüşünde olup PRPC'dan sonra genişlemiş olan ven çaplarının daraldığı da çalışmada elde edilen sonuçlar arasında bulunmaktadır.<sup>20</sup>

Dayanır ve ark. da yaptıkları çalışmada PRPC tedavisinin retinal kan akımına olan etkisini araştırmışlar ve yukarıdakilere çalışmalara uygunluk gösterecek şekilde retinal kan akımının azaldığını tespit etmişlerdir. <sup>17</sup>

Alder ve ark. da kedilerde bölgesel fotokoagülasyondan sonra, mikro-elektrodlar yardımıyla vitreus ve retinanın fotokoagülasyon yapılan ve yapılmayan bölgelerinde oksijen parsiyel basıncını ölçmüşler ve laser tedavisi uygulanan bölgelerde oksijen parsiyel basıncını yüksek bulmuşlardır. <sup>18</sup>

Tüm bu çalışmalardan alınan sonuçlar ister Background diabetik retinopatide olsun, ister proliferatif diabetik retinopatide olsun, retinada birtakım hemodinamik değişikliklerin meydana geldiğini ve panretinal fotokoagülasyondan sonra bunların belirgin düzeyde iyileştiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda dikkati çeken diğer bir nokta, oturur ve yatar durumda ölçülen pulsatil oküler kan akımındaki değişimlerdir. Normal bireylerde yapılan pulsatil oküler kan akımı ölçümlerinde oturur ve yatar durumda ölçümler arasındaki farkı, Trew ve ark.'ları 121 mikrolitre/dakika <sup>43</sup>, <sup>46</sup> Cantürk ve ark.'ları 171 mikrolitre/dakika <sup>42</sup> olarak bulmuşlardır. Oturur ve yatar durumda gözlenen bu farklılığın yatar durumda nabız sayısının düşmesine ve GİB'nda meydana gelen artış nedeniyle vasküler rezistansın artmasına bağlanmıştır. <sup>42, 43, 46</sup> Langham ve ark.'ları ise diabetik bireylerde pulsatil oküler kan akımı ölçümlerini sadece yatar pozisyonda yapmışlardır. <sup>42</sup> Bizim çalışmamızda ise oturur ve yatar durumda ölçülen pulsatil oküler kan akımındaki farklar, gözlerde panretinal fotokoagülasyon tedavisinden önce, sonra ve 3 hafta sonra sırasıyla 52 mikrolitre/dakika, 37 mikrolitre/dakika ve 38 mikrolitre/dakika olarak ölçülmüştür. Bunun nedeni koroidde henüz varlığı bilinmeyen bir otoregülasyon mekanizmasında diabet nedeniyle meydana gelen değişiklikler olabilir.

Bizim çalışmamız dışında panretinal fotokoagülasyon tedavisinin pulsatil oküler kan akımına olan etkisinin değerlendirdiği bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle sonuçlarımızı karşılaştırma olanağımız yoktur. Bizim çalışmamızda POKA'nın panretinal fotokoagülasyondan 2 saat sonra düştüğü ve tedaviden 3 hafta sonra yükseldiği görülmektedir. Bu değişiklik şöyle açıklanabilir.

Retinal ile koroidal kan akımı arasında bir dengenin varlığı bilinmektedir<sup>21</sup>. Diabetik retinopatinin ilerlemesi ile retinal kan akımı artmakta, koroidal kan akımı ise azalmaktadır. Panretinal fotokoagülasyondan sonra retinal kan akımındaki azalma,<sup>17-20</sup> bu denge nedeniyle koroidal kan akımınının artışına yol açabilir. Bunun yanında PRPC nedeniyle koroidden tahrip olmuş dış retina tabakalarına doğru oksijen diffüzyonunun artmış olması nedeniyle koroidde oksijen konsantrasyonunun düştüğü ve bu nedenle henüz varlığı açıklanmamış kompanzatuvar mekanizmaların devreye girmesiyle koroidde kan akımının arttığı varsayılabilir. PRPC'dan sonra koroidal kan akımının artışı sebep - sonuç ilişkisi açısından iki türlü yorumlanabilir. Diabetik retinopatinin ilerlemesi ile azaldığı saptanan koroidal kan akımı PRPC sonrası retinal iskeminin azalmasına bağlı olarak düzelme göstermiş olabilir, ya da PRPC'un açıklayamadığımız bir etkisi ile artış gösteren koroidal kan akımı retinal oksijenizasyonu arttırarak iskeminin ve retinopatinin düzelmesine katkıda bulunuyor olabilir.

Çalışmamız sonuç olarak PRPC'dan 3 hafta sonra koroid kan akımında bir artış olduğunu göstermekte ancak bunun nedenini açıklayamamaktadır.



## SONUC

Bu çalışmada panretinal fotokoagülasyon (PRPC) tedavisine gerek duyulan proliferatif diabetik retinopatisi bulunan hastalarda Panretinal fotokoagülasyon tedavisinin pulsatil oküler kan akımına olan etkileri araştırılmıştır. Bunun için hastaların Panretinal Fotokoagülasyon tedavisinden önce, 2 saat sonra ve tedavinin etkilerinin görülmeye başlandığı 3 hafta sonra oturur ve yatar pozisyonda pulsatil oküler kan akımları (POKA) ölçülmüştür.

PRPC tedavisinden 2 saat sonra yapılan ölçümlerde POKA, tedavi öncesi değerlere göre oturur ve yatar durumda belirgin olarak düşük bulunmuştur ( $P < 0,001$ ). POKA'nda gözlenen bu düşüşün, PRPC tedavisi sonucu retinada oluşan hafif inflamasyon ve ödem nedeniyle gelişebilecek olan vasküler rezistans artışına bağlanmıştır.

PRPC tedavisinden 3 hafta sonra yapılan ölçümlerde ise POKA'nın, tedavi öncesi değerlere göre oturur ve yatar durumda belirgin olarak arttığı gözlenmiştir ( $P < 0,001$ ).

PRPC tedavisinin POKA'na olan etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanmadığından sonuçlarımızı karşılaştırma olanağımız yoktur. Ayrıca bu çalışma ile diabetik retinopatide PRPC tedavisinin POKA'nı yani koroidal kan akımını neden arttırdığına dair bir açıklama yapmak mümkün değildir.

POKA'nın daha önceki çalışmalarda diabetik retinopatinin her türünde hastalığın ağırlığı ile korelasyon gösterecek şekilde düşük bulunmuş olması<sup>35</sup> ve PRPC tedavisinden sonra POKA'nın artmış olarak bulunması olumlu bir tedavi yanıtı olarak değerlendirilebilir.

## ÖZET

Çalışmamızda anabilimdalımızın retina birimine başvuran ve proliferatif diabetik retinopatisi bulunan 18 hastanın 18 gözüne PRPC tedavisi uygulanarak PRPC'un pulsatil oküler kan akımına (POKA) olan etkisi araştırılmıştır. Diabetik retinopati dışında oftalmik patolojisi bulunan ve  $\pm 3,00$  dioptrinin üzerinde refraksiyon kusuru bulunan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. PRPC'nun POKA'na olan etkisini araştırmak için Panretinal Fotokoagülasyon tedavisinden önce, 2 saat sonra ve tedavinin etkilerinin görülmeye başlandığı 3 hafta sonra oturur ve yatar pozisyonda pulsatil oküler kan akımları (POKA) tedavisinden ölçülmüştür.

PRPC tedavisinden önce POKA oturur durumda  $592 \pm 23$  mikrolitre/dakika; yatar pozisyonda  $541 \pm 27$  mikrolitre/dakika olarak ölçüldü. PRPC tedavisinden 2 saat sonra POKA oturur durumda  $556 \pm 21$  mikrolitre/dakika; yatar pozisyonda  $518 \pm 21$  mikrolitre/dakika olarak ölçüldü ve tedavi öncesi değerlere göre belirgin olarak düşük bulundu ( $P < 0,001$ ). PRPC tedavisinden 3 hafta sonra ise POKA oturur durumda  $627 \pm 19$  mikrolitre/dakika; yatar pozisyonda  $588 \pm 18$  mikrolitre/dakika olarak ölçüldü ve tedavi öncesi değerlere göre belirgin olarak yüksek bulundu ( $P < 0,001$ ).

Tedaviden 2 saat sonra yapılan ölçümlerde POKA'nda meydana gelen düşüşün PRPC tedavisinin retinada yarattığı inflamasyona ve bu inflamasyonun meydana getirdiği ödem nedeniyle artmış olabileceği varsayılan vasküler rezistansa bağlanmıştır.

PRPC'dan 3 hafta sonra ölçülen POKA'larında gözlenen artış, PRPC tedavisine alınmış olumlu bir yanıt olarak yorumlanmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1) Kanski J. J. : Retinal Vascular Disorders. Clinical Ophthalmology, Butterworth - Heinemann International Editions. Second Edition. Linacre House, Jordan Hill, Oxford 1992; p: 299 - 339.
- 2) Diabetes Control and Complications Trial Study Group ( DCCT): The Effect of Intensive Diabetes Treatment on the Progression of Diabetic Retinopathy in Insulin - Dependent Diabetes Mellitus. Arch. Ophthalmol. 1995; 113: 36 - 51.
- 3) Merimee JT : Diabetic Retinopathy - A Synthesis of Perspectives. The New England Jour. of Med. 1990; 322: 978 - 984.
- 4) Garner A : Histopathology of Diabetic Retinopathy in Man. Eye 1993; 7: 250 - 253.
- 5) Zatz R, Brenner B: Pathogenesis of Diabetic Microangiopathy - The Hemodynamic View. Am. J. Med. 1986 ; 80: 443 - 453.
- 6) Frank R: On the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 1991; 95 : 586 - 593.
- 7) Cunha - Vaz J, Zeimer R, Wang W, Kiani R: Kinetic Vitreous Fluorometry in Normals and Noninsulin - Dependent Diabetics. Ophthalmology 1982; 89: 751 - 756.
- 8) Grunwald J, Brucker A, Grunwald S, Riva C: Retinal Hemodynamics in Proliferative Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci . 1993; 34: 66 - 71.
- 9) Sinclair H, Grunwald J, Riva C, Braunstein S, Nichols C, Schwartz S: Retinal Vascular Autoregulation in Diabetes Mellitus. Ophthalmology 1982; 89: 748 - 750.
- 10) Sullivan PM, Davies G, Caldwell G, Morris A, Kolner G: Retinal Blood Flow During Hyperglycemia - A Laser Doppler Velocimetry Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31 : 2041 - 2045.
- 11) Cringle S, Yu DY, Alder V, Su EN: Retinal Blood Flow by Hydrogen Clearance Polarography in the Streptozocin - Induced Diabetic Rat. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993 ; 34: 1716 - 1721.

12) Feke G, Tagawa H, Deupree D, Goger D, Sebag J, Weiter J: Blood Flow in the Normal Human Retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989 ; 30: 58 - 65

13) Grunwald J, Riva C, Baine J, Brucker A: Total Retinal Volumetric Blood Flow Rate in Diabetic Patients With Poor Glycemic Control. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992 ;33: 356 - 363.

14) Grunwald J, Riva C, Martin D, Quint A, Epstein P : Effect of an Insulin - Induced Decrease in Blood Glucose on the Human Diabetic Retinal Circulation. Ophthalmology 1987; 94 : 1614 - 1620.

15) Feke G, Buzney J, Ogasawara H, Fojip N, Goger D, Spack N, Gabbay K: Retinal Circulatory Abnormalities in Type I Diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35 : 2968 - 2975.

16) Kaufman SC: Factors Associated With Visual Outcome after Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30: 23 - 28.

17) Dayanır V, Akata D, Akman A, Eldem B, Özmen M, Akhan O: Diabetik Retinopatide Panretinal Fotokoagülasyon Sonrası Oküler Hemodinami. Retina - Vitreus. 1996; 1 : 444 - 449.

18) Alder V, Cringle S, Brown M: The Effect of Regional Retinal Photocoagulation on Vitreal Oxygen Tension. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987; 28: 1078 - 1085.

19) Grunwald J, Brucker AJ, Petrig BL, Riva CE: retinal Blood Flow Regulation and the Clinical Response to Panretinal Photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 1989 ; 96: 1518 - 1522.

20) Feke GT, Green GJ, Goger DG, Mc Meel JW: Laser Doppler Measurements on the Effect of Panretinal Photocoagulation on Retinal Blood Flow. Ophthalmology 1982; 89: 757 - 762.

21) Alm A. : Ocular Circulation. In William H. Jr. (ed. ): Adler's Physiology of the eye. Ninth Edition. Mosby Year Book. Inc. St. Louis, Baltimore, Boston , Chicago , London, Philadelphia, Sydney, Toronto 1992. Chapter 6, pp: 198 - 227.

- 22) Scales D, Fryczykowski AW , Opimcak M : The Choroid. Principles and Practice of Ophthalmology - Basic Sciences. ed. Albert , Jackobiec. 1994 W. B. Saunders Comp: 252 - 261.
- 23) Mc Meel JW : Uveal Tract Circulatory Problems., Principles and Practice of Ophthalmology. Ed. Albert , Jackobiec. 1994 W. B. Saunders Comp: 389 - 396.
- 24) Hidayat A, Fine SB: Diabetic Choroidopathy - Light and Electron Microscopik Observations of Seven Cases. Ophthalmology 1985; 92: 512 - 522.
- 25) Yoneya S, Tso M : Angioarchitecture of the Human Choroid. Arch. Ophthalmol. 1985; 109: 681 - 687.
- 26) Schilder P: Ocular Blood Flow Changes With Increased Vascular Resistance Internal and External to the Eye. Acta Ophthalmol 1989; 67 : (suppl. 191) 199 - 223.
- 27) Silver DM, Farrel DA, Langham MF, O'Brien V, Schilder P: Estimation of Pulsatile Ocular Blood Flow Intraocular Pressure. Acta Ophthalmol 1989; 67 : (suppl. 191) 25 - 29
- 28) Hitchings R : The Ocular Pulse ( Editorial ). Br J Ophthalmol 1991; 75 :65.
- 29) Bynke HG, Schèle B:On the Origin of the Ocular Pulse Pressure. Ophthalmologica 1967; 153: 29 - 36.
- 30) Tonjum AM: Studies on the Ocular Pulse Pressure in Human, Dog, Rabbit Eyes with the Pneumatic Tonometer. Acta Ophthalmol 1972; 50: 677 - 687.
- 31) Horvent I : Dynamic Tonometry II. The Corneal Indentation Puls in Normal and Glaucomatous Eyes. Acta Ophthalmol 1979; 48: 39 - 57.
- 32) Marmion VJ : The Ocular Pulse ( Letter ). Br J Ophthalmol 1991; 75 : 576.
- 33) Langham MF, Farrel DA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P: Blood Flow in the Human Eye. Acta Ophthalmol 1989; 67: ( suppl. 191) 9 - 13.
- 34) Hopkins SD: Ocular Haemodynamics in Cataractous Eyes. Acta Ophthalmol 1989; 67 : ( suppl. 191) 43 - 48.

35) Langham ME, Grebe R, Hopkins SD, Marcus S, Sebag M: Choroidal Blood Flow in Diabetic Retinopathy. *Exp Eye Res* 1991; 52:167-173.

36) Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL, Sinclair SH: Retinal Blood Flow Autoregulation to an Acute Increase in Blood Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 722 - 726.

37) Keil JW, Sheperd A: Autoregulation Choroidal Blood Flow in the Rabbit: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2399 - 2410.

38) Written Communication with James CB. FRCS. FC. Opht. Oxford Eye Hosp. Radcliffe Infirmary Woodstock Road Oxford. OX 2 EHE. Ref: CBO / SG/ OEH, 19 February 1993

39) Galin MA, Bent M, Plechaty G, Nussbaum P: The Ocular Pulse. *Trans Am Acad Ophthalmol* 1972; 76: 1535 - 1541.

40) Eisenlohr JE, Langham MF, Maumenee AE: Manometric Studies of the Pressure - Volume Relationship in Living and Eenucleated Eyes of Individual Human Objects. *Br J Ophthalmol* 1962; 42: 536 - 548

41) Langham ME, Romejko WJ, T'omey KF : The Unfavourable Action of a Beta Adrenoreceptor Blocker on Ocular Blood Flow and Vision in Glaucomatous Eyes. 4 th Congress and the Glaucoma Course of the European Glaucoma Society. May 20 - 24 1992 Amsterdam Netherlands

42) Cantürk E, Başmak H, Topbaş S, Özer A, Yurdakul S: Normal ve Santral Ven Tıkanıklığı Olgularında Pulsatil Oküler Kan Akımının Değerlendirilmesi. 1994 T. O. D. XXVIII. Ulusal Kongresi Bülteni, Cilt 3: 611-613.

43) Trew D, James CB, Thomas SHL, Sutton R, Smith SE : Factors Influencing the Ocular Pulse - The Heart Rate. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 553 - 556

44) Langham ME, Leydhecker W, Krieglstein G, Waller W: Pneumotonographic Studies on Normal and Glaucomatous Eyes. *Adv Ophthalmol* 1976; 32: 103 - 108.

45) Tsukahara S, Sasaki T: Postural Changes of IOP in Patients With Wide Open-Angle Glaucoma and Low - Tension Glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 389 - 392.

- 46) Trew D, Smith SE: Postural Studies in Pulsatile Ocular Blood Flow: Ocular Hypertension and Normotension. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 66 - 70.
- 47) T'omey KF, Faris BM, Jalkh AE, Nasr A : Ocular Pulse in High Myopia : A Study in 40 Eyes. *Ann Ophthalmol* 1981; 569 - 571.
- 48) Bienfang DR : Loss of the Ocular Pulse in the Acute Phase of Temporal Arteritis. *Acta Ophthalmol* 1989; 67: ( suppl. 191) 35 - 37.
- 49) Syrdalen P : Corneal Indentation Pulse and Retinal Detachment Pre - Postoperative Study. *Acta Ophthalmol* 1970; 48: 1045 - 1052.
- 50) Yoshida A, Hirokawa H, Satoshi I, Ogasawara H: Ocular Circulatory Changes Following Scleral Buckling Procedures. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 529 - 531.
- 51) Wolf M, Falk J, Rivers M: Proliferative Diabetic Retinopathy. *Laser Surgery in Ophthalmology*. Ed: Weingeist J, Sneed S. Appleton - Lange, East Norwalk - Connecticut. 1992. Ch. 5 : 45 - 56.
- 52) Tso M, Wallow I, Elgin S: : Experimental Photocoagulation of the Human Retina: Correlation of Physical, Clinical and Pathological Data. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1035 - 1040
- 53) Wallow I: Clinicopathologic Correlation of Retinal Photocoagulation in the Human Eye. *Laser Surgery in Ophthalmology*. Ed : Weingeist J, Sneed S. Appleton - Lange, East Norwalk - Connecticut. 1992. Ch. 3 :15-27
- 54) Wallow I, Johns K, Borg P, Chandra J, Bindley C: Chorioretinal and Choriovitreous Neovascularization after Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Clinicopathologic Correlation. *Ophthalmology* 1985; 92: 523 - 532
- 55) Wallow I, Davis M : A Clinicopathologic Correlation of Xenon Arc and Argon Laser Photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1979 ; 97: 2308 - 2315.
- 56) Wallow I, Tso M, Elgin S: Experimental Photocoagulation of the Human Retina : A Electronmicroscopic Study.*Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1041- 1050.
- 57) Gardner TW, Eller WA, Friberg TR : Reduction of Severe Macular Edema in Eyes with Poor Vision After Panretinal Photocoagulation for

Proliferative Diabetic Retinopathy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1991; 29: 323 - 328.

58) Guyton AC : Normal Elektrokardiogram. In : Guyton AC (Çev. )N Gökhan , H Çavuşoğlu : Tıbbi Fizyoloji, Edition. W. B. Saunders Comp. Merk Yayıncılık, İstanbul, 1986, Bölüm 15, S: 255 - 313.

59) Özdamar K: Bioistatistik. Bilim - Teknik Yayınevi, İstanbul, 1989.

60) Seiberth V, Alexandridis E: Function of the Diabetic Retina after Panretinal Argon Laser Photocoagulation. Ophthalmologica 1991; 202: 10 - 17.

61) Guthoff R, Berger R, Winker P, Helmke K, Chumbley R: Doppler Ultrasonography of the Ophthalmic and Central Retinal Vessels. Arch Ophthalmol 1991; 109: 532 - 536.

62) Lieb W, Cohen S, Merton D, Shields J, Mitchell P, Goldberg J: Color Doppler Imaging Of the Eye and Orbit. Arch Ophthalmol 1991; 109: 527- 531.

63) Başmak H, Topbaş S, Cantürk E, Yurdakul S: Oftalmik ve Santral Retinal Damarlarda Doppler Ultrasonografi: Normal, Ven Kök Obstrüksiyonlu ve Opere Retina Dekolmanlı Olgular. T.O.D. 27. Ulusal Kongresi Bülteni. Cilt II 936 - 941.

64) Yancey CM, Linsenmayr RA: The Electroretinogram and Choroidal P O<sub>2</sub> in the Cat During Elevated Intraocular Pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29: 700 - 707.