

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK RETİNOPATİ HASTALARINDA PANRETİNAL
FOTOKOAGULASYONUN MAKÜLA KALINLIĞINA ETKİSİNİN
OCT(OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ) İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. GÜLAY KARAKUŞ HACIOĞLU
UZMANLIK TEZİ

SAMSUN, 2014

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK RETİNOPATİ HASTALARINDA PANRETİNAL
FOTOKOAGULASYONUN MAKÜLA KALINLIĞINA ETKİSİNİN
OCT(OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ) İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. GÜLAY KARAKUŞ HACIOĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. YÜKSEL SÜLLÜ

SAMSUN, 2014

Eğitimim süresince bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Nursen ARITÜRK' e, Prof. Dr. Hakkı BİRİNCİ' ye, Doç.Dr. İnci GÜNGÖR' e, Yrd. Doç.Dr. Ertuğrul CAN' a, Yrd.Doç.Dr. Adem GÜL'e, Yrd.Doç.Dr. Özlem EŞKİ YÜCEL'e, Öğr.Grv.Dr. Leyla NİYAZ'a ve emekli olan ya da kliniğimizden ayrılan değerli hocalarım Prof. Dr. İhsan ÖGE' ye, Prof.Dr. Dilek ERKAN' a, Doç.Dr.Ümit BEDEN' e, Doç.Dr. Barış SÖNMEZ' e,

Tüm eğitimim boyunca bana destek olan aileme ve eşime,

Aynı yolda yürüdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumu sırasında katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan şevk ve onur duyduğum Sayın Prof. Dr. Yüksel SÜLLÜ' ye şükran duygularımı sunmayı bir borç bilirim.

Saygılarımla...

Dr. Gülay KARAKUŞ HACIOĞLU
Samsun, 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLO VE ŞEKİLLER	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.2. Diyabetik Retinopati	3
2.3. Diyabetik Maküla Ödemi	8
2.4. Fundus Floresein Anjiyografi	11
2.5. Optik Koherens Tomografi	13
2.6. Diyabetik Retinopatide Tedavi	14
3. HASTALAR VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

NPDR: Nonproliferatif Retinopati

PDR: Proliferatif Retinopati

FFA: Fundus Florosein Anjiografi

OCT: Optik Koherens Tomografi

IDDM: İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus

NIDDM: İnsülin Bağımlı olmayan Diyabetes Mellitus

İRMA: İntraretinal Mikrovasküler Anormali

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu

DRS: Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu

UKPDS. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması

DCCT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması

PPV: Pars Plana Vitrektomi

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

SMK: Santral Maküla Kalınlığı

PFK: Parafoveal Kalınlık

HT: Hipertansiyon

HK: Hiperkolesterolemi

LASER: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

RPE: Retina Pigment Epiteli

TABLO VE ŞEKİLLER	SAYFA
Resim.3.1- Stratus OCT de foveal alan, iç ve dış halka.	21
Tablo.4. 1- Hastaların demografik özellikleri.	24
Şekil.4.1- Tüm gözlerdeki görme düzeyinin, santral maküla kalınlığının ve parafoveal alan kalınlığının lazer öncesi, lazer sonrası 3. ve 6. aylardaki değişimi.	25
Tablo.4.2- Tüm gözlerde aylara göre görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı değişimi ilişkisi.	26
Şekil.4.2- Sağ göz görme düzeyinin, santral maküla kalınlığının ve parafoveal alan kalınlığının lazer öncesi, lazer sonrası 3. ve 6. aylardaki değişimi.	27
Tablo.4.3- Sağ gözde aylara göre görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı değişimi ilişkisi.	27
Şekil.4.3- Tüm gözlerde hiperkolesterolemi varlığında ve yokluğunda görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı.	29
Şekil.4.4- Tüm gözlerde hipertansiyon varlığında ve yokluğunda görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı.	30
Şekil.4.5- Tüm gözlerde retinopati tipine göre görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı	31
Şekil.4.6- Tüm gözlerde HbA1c düzeyi ile görme düzeyi ilişkisi santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı.	32
Şekil.4.7- Sağ gözlerde hiperkolesterolemi varlığında ve yokluğunda görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı.	33
Şekil.4.8- Sağ gözlerde hipertansiyon varlığında ve yokluğunda görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı.	34
Şekil.4.9- Sağ gözlerde retinopati tipi ile görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı.	35
Şekil.4.10- Sağ gözlerde HbA1c düzeyi ile görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı.	36

ÖZET

AMAC: Ciddi non-proliferatif (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) olan hastalarda panretinal fotokoagülasyonun (PRF), maküla kalınlığına olan etkisini optik koherens tomografi (OCT) ile incelemek ve sistemik faktörlerin bu değişim üzerindeki etkisini araştırmak.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'ne başvuran ciddi NPDR ya da PDR tanısı alarak PRF yapılan 66 hastanın 111 gözü alındı. Lazer öncesinde ve sonrasında 3. ve 6. aylarda en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçülerek, OCT ile santral maküla kalınlığı (SMK) ve parafoveal alan kalınlığı (PFK) ölçüldü. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi varlığı, diyabetin tipi, diyabetin süresi, HbA1c düzeyi sorgulandı. Görme düzeyinin, SMK ve PFK' nin lazer tedavisi ile değişimi ve bu değişimin sistemik faktörlerden nasıl etkilendiği incelendi. Analizler tüm gözlerde ve sistemik hastalıkların etkisini daha doğru inceleyebilmek için sadece sağ gözlerde yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 60 gözde (%54) PDR, 51 gözde (%46) ciddi NPDR tespit edildi Tüm gözlerde (n=111) tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki görme keskinlikleri sırası ile; 0.12 ± 0.12 LogMAR, 0.18 ± 0.15 LogMAR, 0.15 ± 0.17 LogMAR, SMK; $216.18 \pm 38.19 \mu\text{m}$, $244.32 \pm 76.80 \mu\text{m}$, $238.42 \pm 60.98 \mu\text{m}$, PFK; $266.04 \pm 33.39 \mu\text{m}$, $285.41 \pm 48.26 \mu\text{m}$, $284.28 \pm 49.06 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Sağ gözlerde (n=61) tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki görme keskinlikleri sırası ile 0.11 ± 0.13 LogMAR, 0.18 ± 0.14 LogMAR, 0.13 ± 0.14 LogMAR, SMK; $213.40 \pm 36.09 \mu\text{m}$, $233.80 \pm 63.46 \mu\text{m}$, $233.60 \pm 57.33 \mu\text{m}$, PFK; $261.25 \pm 31.89 \mu\text{m}$, $279.02 \pm 42.67 \mu\text{m}$, $277.26 \pm 46.77 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.aydaki görme düzeyi arasında anlamlı fark yokken ($p > 0,05$), SMK ve PFK 6. ayda başlangıç düzeyinden anlamlı olarak fazlaydı ($p < 0,05$). SMK ve görme düzeyi değişimi tedavi altındaki hipertansiyon ve hiperkolesterolemiden, HbA1c düzeyi ve diyabetin tipinden etkilenmedi.

SONUÇ: Ciddi NPDR ve PDR olan hastalarda, birer hafta aralıklarla 4 seansta yapılan panretinal fotokoagülasyon, 3. ayda maküla kalınlığını arttırarak görme düzeyini azaltsa da, 6.aydaki görme düzeyine anlamlı etki yapmadı. Maküla kalınlığındaki artış 6.ayda da devam etti. Tedavi altındaki sistemik faktörlerin bu değişimlere etkisi olmadı.

ANAHTAR KELİMELER: Ciddi non-proliferatif retinopati, proliferatif retinopati, panretinal fotokoagulasyon, maküla kalınlığı, görme keskinliği.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To examine the effect of panretinal photocoagulation (PRP) on macular thickness using optical coherence tomography (OCT), compare visual acuity outcomes and to investigate the effect of systemic factors on these changes in patients with severe non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy (DR).

PATIENTS AND METHODS: One hundred and eleven eyes of 66 patients referred to Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Retina Unit and diagnosed with severe non-proliferative or proliferative diabetic retinopathy and underwent PRP were included in the study. The best corrected visual acuity was measured before PRP and in the 3rd and 6th post-operative months. Central macular thickness (CMT) and parafoveal thickness (PFT) were measured by OCT. Hypertension, the presence of hypercholesterolemia, type and duration of diabetes, HbA1c levels were examined. Changes in visual acuity, CMT and PFT after laser treatment and the influence of systemic factors on these changes were examined. Analyses were performed in all eyes and also only on the right eyes in order to examine the effect of systemic diseases more accurately.

RESULTS: Of the eyes, 60 (54%) had proliferative DR, and 51 (46%) had severe non-proliferative DR. The best corrected visual acuity in all eyes (n =111) before treatment and 3rd and 6th post-operative months were 0.12 ± 0.12 LogMAR, 0.18 ± 0.15 LogMAR, 0.15 ± 0.17 LogMAR, CMT were $216.18 \pm 38.19 \mu\text{m}$, $244.32 \pm 76.80 \mu\text{m}$, $238.42 \pm 60.98 \mu\text{m}$ and PFT were $266.04 \pm 33.39 \mu\text{m}$, $285.41 \pm 48.26 \mu\text{m}$, $284.28 \pm 49.06 \mu\text{m}$ respectively. The best corrected visual acuity in the right eyes (n =61) before treatment and 3rd and 6th post operative months were 0.11 ± 0.13 LogMAR, 0.18 ± 0.14 LogMAR, 0.13 ± 0.14 LogMAR, CMT were $213.40 \pm 36.09 \mu\text{m}$, $233.80 \pm 63.46 \mu\text{m}$, $233.60 \pm 57.33 \mu\text{m}$ and PFT were $261.25 \pm 31.89 \mu\text{m}$, $279.02 \pm 42.67 \mu\text{m}$, $277.26 \pm 46.77 \mu\text{m}$ respectively. While there was no significant difference between pre-treatment and post-treatment (6th month) visual acuities ($p > 0.05$), CMT and PFT in the 6th post-treatment month were significantly greater than those in pre-treatment period ($p < 0.05$). Changes in macular thickness and visual acuity were not influenced by hypertension and hypercholesterolaemia under treatment or the type of diabetes and HbA1c levels.

CONCLUSION: Although PRP performed in four sessions at one week intervals in patients with severe non-proliferative and proliferative DR decreased the visual acuity and increased the CMT in the 3rd post-operative month, the visual acuity in the 6th post-operative month was not affected significantly. Increase in CMT continued in the 6th month. Systemic factors under treatment had no effect on these changes.

KEYWORDS: Severe non-proliferative diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy, panretinal photocoagulation, macular thickness, visual acuity.

1. GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR), gelişmiş ülkelerde 20-64 yaş grubundaki körlüklerin önde gelen sebeplerinden biridir (20,38). Dünya nüfusunun yaklaşık %1,5-2,5 'u diyabetiktir ve bu popülasyonun %25'inde herhangi bir seviyede diyabetik retinopati mevcuttur (14). Bir yandan diyabetin görülme sıklığının artması, diğer yandan da ortalama yaşam süresinin uzaması diyabetik retinopati görülme sıklığını arttırmıştır (14). Diyabetik hastalarda retinopati gelişme riski hastalığın süresi ve serum glukoz seviyesi ile doğru orantılı olarak artar. Yapılan bir çalışmada yirmi yıllık diyabet sonrası tip 1 diyabetlilerin yaklaşık %99'unda ve tip 2 diyabetlilerin yaklaşık %80' inde belli derecede diyabetik retinopati geliştiği gösterilmiştir. Tip 1 diyabet olan hastaların %3,6'sında, tip 2 diyabet hastalarının ise %1,6'sında legal körlük saptanmıştır (42).

Diyabetik hastalarda görme kaybının önde gelen nedenleri diyabetik makülopati ve iskeminin uyardığı neovaskularizasyon kaynaklı sekellerdir (4,9). Makülopati, maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak iki farklı antiteyi içerir ve non-proliferatif evredeki görme kayıplarının %80 inden sorumludur (14,33). Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) 'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study' (ETDRS) çalışmasında maküla merkezinde ve/veya maküla merkezinden 1 disk çapı uzaklıkta oluşan ödem olarak tanımlanmıştır. Maküla ödemi vasküler permabilite artışına sekonder ekstraselüler alanda sıvı birikmesi sonucu oluşur.

Diyabetik maküla ödeminin fokal, diffüz ve mikst olmak üzere 3 farklı klinik şekli vardır. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) (25) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDT) (71) göstermiştir ki, iyi glisemik kontrol yeni tanı konulmuş retinopatinin tıbbi tedavisinde en önemli faktördür. Birçok yeni tedavi seçenekleri geliştirilmekle birlikte ciddi non-proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati tedavisinde termal lazer ışık koagülasyonu halen günümüzde en etkili tedavi olarak kabul edilmektedir (27,30). Usulüne uygun olarak yapılan lazer fotokoagülasyon güvenli bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, birçok farklı ön ve arka segment komplikasyonlarına yol açabilmektedir.

Panretinal lazer fotokoagülasyon iskemik retinal alanlarda harabiyet yaparak vazoproliferatif faktör salınımını azaltabileceği gibi, inflamasyona sekonder bir takım mediatörlerin salınmasına da neden olabilir. Mediatör ve sitokin miktarında lazere

sekonder gelişen bu değişikliklerin, maküla kalınlığı ve dolayısıyla görme keskinliği üzerine farklı etkileri olabilir.

Biz de bu bilgilerin ışığında, ciddi non-proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatisi olup, klinik olarak anlamlı maküla ödemi olmayan hastalarda panretinal fotokoagulasyonun maküla kalınlığına ve görme keskinliğine etkisini optik koherens tomografi (OCT) ile inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus (DM)

DM, insülin azlığı yada insülin direncine sekonder gelişen hiperglisemi nedeniyle oluşur. Bazı komplikasyonların sıklığından dolayı diyabet, mikrovasküler hastalık (nefropati, retinopati), makrovasküler hastalık (ateroskleroz) ve nöropatiden (periferik ve otonom) oluşan bir sendrom olarak nitelendirilebilir (59).

Diyabet hastalığının iki tipi vardır:

Tip-1 (İnsüline bağlı diyabet, IDDM): Çocukluk çağında ortaya çıkar. Temel patoloji insülin eksikliğidir.

Tip-2 (İnsüline bağımlı olmayan diyabet, NIDDM): Erişkin yaş grubunda görülür. Temel patoloji insülin direncidir.

2.2. Diyabetik Retinopati (DR)

Günümüzde körlük nedenlerinin başında gelen DR, retinanın prekapiller arteriollerini, kapiller ve venüllerini tutan bir mikroanjiopati tablosudur.

İnsülinin 1925’de Best tarafından kullanılması ve sonrasında keşfedilen diğer antidiyabetikler diyabetik hastalarda ortalama yaşam süresinin uzamasına, dolayısıyla majör mikrovasküler komplikasyon olan retinopati sıklığının da artmasına neden olmuştur. Hızla artan obezite pevalansı diyabet komplikasyonlarını arttıran bir diğer etken olmuştur. Günümüzde gelişmiş ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir (20,42).

2.2.1. Epidemiyoloji

Diyabetin toplumlara sosyal ve ekonomik yükü büyük oranda kronik komplikasyonları nedeniyle dir. Diyabetik retinopati gelişmiş ülkelerde dahi halen önde gelen görme kaybı nedenlerindedir (42).

Uluslar arası Diyabet Federasyonu’nun 1989 yılı ve sonrasında yayınladığı 58 ülkeyi kapsayan çalışmasında; retinopati sıklığı tip-1 diyabette %34,1-53,0, tip 2 diyabette %23,7-%36,2 arasında bulunmuştur (69).

Diyabetik retinopati sıklığı diyabetin süresi ile artmaktadır. Buna ek olarak kronik hiperglisemi, nefropati varlığı, hipertansiyon ve gebelik gibi diğer faktörler de retinopati riskini arttırmırlar (14,42).

Beş yıl veya daha az süredir tip 1 DM olan hastalarda diyabetik retinopati nadir görülür. Bununla birlikte 20 yıl üstündeki tip 1 diyabetlilerin retinopati sıklığı %79,2'ye, nonproliferatif diyabetik retinopati sıklığı %45,8'e, proliferatif retinopati sıklığı ise %33,5'e çıkmaktadır. Tip 2 diyabetlilerde bu oranlar sırası ile %77,3, %60,6, %15,7 dir (40). On yaşından küçük çocuklarda diabetik retinopati çok nadir görülür. Diyabetik retinopatinin gelişme riski puberteden sonra artmaktadır (36,61).

Wisconsin epidemiyoloji çalışması'nda (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR) diyabetik retinopati sıklığı diyabet tanısı 30 yaşın altında konulan ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda %17 iken, diyabet süresi 15 yıl ve üstündekilerde %97,5'dir. Aynı oranlar tanısı 30 yaş ve üzerinde konulan diyabetiklerde %28,8 ve %77,8 olarak saptanmıştır (42).

2.2.2. Patogenez

Diyabetik retinopati gelişiminde majör mekanizma uzun süreli hiperglisemiye bağlı toksisitedir. Hipergliseminin diyabetik retinopati patogenezinde çeşitli metabolik yolları aktive eden ya da disregüle eden anahtar olay olduğu düşünülmektedir. Yapılan yoğun klinik ve laboratuvar araştırmalara rağmen moleküler patofizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır.

Diyabetik retinopati esas olarak bir mikroanjiopatidir. Vasküler permabilite artışı ve mikrovasküler oklüzyon temel patolojilerdir. Vasküler permabilite artışı lokal/diffüz ödeme, mikrovasküler oklüzyon ise retinel iskemiye ve ileri dönemlerde neovaskülarizasyona yol açar. Bu bulguların yaygınlığı hastalığın evresini belirler (70).

Mikrovasküler kontraktıl hücrelerin (perisit) kaybı, diyabetik retinopatinin erken ve spesifik bulgularındandır ve mikroanevrizmalara yol açar (46,56). Hemodinamik değişiklikler ve vasküler otheregülasyonundaki bozulma, venöz dilatasyon, venöz boğumlanma ve intraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA) ile sonuçlanır.

İç kan-retina bariyerini oluşturan endotel hücrelerinin hasarlanması, retinal hemorajiler ve sert eksudaların oluşumuna yol açar. Makülada ekstraselüler sıvı birikimi olur. Vasküler hasar daha da arttığında bozulmuş retina kanlanması iskemiye yol açar. İskemi, VEGF gibi anjiogenik faktörleri stimüle etmek suretiyle retinal neovaskülarizasyonu uyarak proliferatif retinopati gelişimini başlatır. Bu evrede vitre hemorajisi, fibrozis ve traksiyone dekolman ortaya çıkabilir (46).

Bugünkü bilgiler ışığında sürecin oluşumunda rol oynayan temel metabolik yollar; polyol yolu, ilerlemiş glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşumu, oksidatif stres, protein kinaz C-beta aktivasyonu olarak özetlenebilir (48,70).

Intraselüler glukoz konsantrasyonu hiperglisemik düzeye ulaştığında polyol yolağı aktive olur. Aldoz redüktaz, glukozu sorbitole, galaktozu galaktitole çevirir. Hücrelerden dışarı kolaylıkla diffüze olamayan sorbitol ve galaktitolün hücre içi konsantrasyonlarının artışı ozmotik etki ile suyun hücre içi geçişine neden olur, bu da elektrolit dengesizliğiyle sonuçlanır. Aldoz redüktaz, retinal perisitler ve schwann hücrelerinde de yüksek konsantrasyonda bulunduğu için, bazı araştırmacılar diyabetik retinopati ve nöropatinin aldoz redüktaz aracılı hasardan kaynaklandığını ileri sürmektedirler (34,70). Aldoz redüktaz inhibitörü olan fidarestatin deneysel diyabet modelinde lökosit-endotel etkileşimini azalttığı gösterilmiştir (37).

Diyabette uzun süreli hiperglisemi non enzimatik kondansasyon reaksiyonu (Millard reaksiyonu) ile glikoz ve protein amino grupları arasınada komplike çapraz bağların oluşumuna yol açar. Glikozun proteinlerin amino grupları ile non-enzimatik glikozilasyon ürünlerine AGE adı verilir. AGE ürünleri proteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını bozarlar. AGE retinal perisit kaybı, endotel hasarı ve mikroanevrizma oluşumunda önemli rol oynar. Vasküler endotel hücrelerindeki AGE, VEGF ekspresyonunu değiştirebilir, IL-1 ve TNF üretimini arttırabilir. AGE, transmembran reseptörlere (RAGE) bağlanarak hücre sinyalizasyonunda değişikliğe ve pro-inflamatuar sitokin ekspresyonuna yol açar (21,45).

Diyabet komplikasyonlarının gelişiminde suçlanan diğer bir mekanizma reaktif oksijen türevleridir (Reactive Oxygen Species, ROS). Diyabetik retinopatide ROS kaynakları tam olarak bilinmemekle birlikte hiperglisemiden ziyade 'metabolik bellek' kavramının sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu kavram diyabetik damarlardaki kronik hasarın kan şekerinin düzgün kontrolünden sonra bile geri dönmediği durumları açıklayabilmek için ileri sürülmüştür. Oksidatif stres, ROS üretimine neden olan yolağın aktivasyonunun yanı sıra aldoz redüktaz ve PKC gibi diğer metabolik yolların da aktivasyonuna, ve AGE ve VEGF prodüksiyonuna neden olur (44,45). PKC aktivasyonu matriks proteinleri ve vazoaaktif mediyatör seviyelerini arttırarak, vasküler permabilite artışına ve intraselüler sinyalizasyonun bozulmasına neden olabilir

(39,48). Vasküler permabilite artışından sorumlu bir diğer faktör de, hücre dışı karbonik anhidrazın Ph değerini arttırmasıdır. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin diyabetik retinopati tedavisindeki yeri araştırılmaktadır (72).

DR patogenezinde son yıllarda sıkça üzerinde durulan anjiogenik büyüme faktörlerinin varlığından ilk olarak 1948 yılında Michaelson bahsetmiştir (54). Vasküler endotel hücreleri, perisitler ve pigment epitelyum hücrelerinden salınan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), retinal anjiogenezisde anahtar mediatördür. VEGF endotel proliferasyonu, permabilite ve sağ kalımı regüle eder (38,67). VEGF okkludin ekspresyonunu azaltarak endotel sıkı bağlantılara hasar verir. Klinik çalışmalar diyabetli olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, retinopatisi olan diyabetiklerin aköz ve vitreus VEGF seviyelerinin arttığını göstermiştir (38,58). Yine başarılı bir panretinal fotokoagulasyon sonrasında intraoküler VEGF seviyesinin %75 oranında azaldığı gösterilmiştir (2).

Hipertansiyon da DR'de mikrovasküler komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörüdür. Kan basıncı kontrolünde renin-anjiotensin sistemi (RAS) son zamanlarda ön plana çıkmıştır (71). Renin, anjiotensinojeni anjiotensin 1'e, anjiotensin konverting enzim (ACE) ise anjiotensin 1'i anjiotensin 2'ye dönüştürür. Anjiotensin 2 damar endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonunu uyararak patogeneze katkıda bulunur (2).

2.2.3. Klinik

Diyabetik retinopatiye bağlı fundus bulgularının başlıca iki nedeni; değişen derecelerde oluşan intraretinal kapiller tıkanıklık ve iç kanretina bariyerin hasarına bağlı artmış retinal vasküler geçirgenliktir.

Klinik olarak en erken gözlenen bulgu mikroanevrizmadır (43,56). Kapiller non-perfüzyon alanlarının sınırlarında toplanma eğilimindedirler (41). Mikroanevrizmalar perisit hücrelerinin erken kayıpları sonucunda damarın kese tarzında genişlemesi ya da endotel hücrelerinin anormal proliferasyonu sonucu oluşur. Zaman içerisinde mikroanevrizma duvarında hyalinizasyon gelişmek sureti ile kan akımı kaybolur (70). Diyabetik retinopati ilerledikçe mikroanevrizmalar ve dekompanse kapillerler yırtılarak retina içi kanamalara yol açarlar. Kanamalar sinir lifi tabakasında ise yüzeysel "alev şeklinde" görünür. Bu hemorajiler genellikle sızıntıdan kaynaklanır (1). Derin retina

tabakalarındaki kanamalar ise “nokta şeklinde” görünürler ve bu küçük arteriollerin tıkanmışının işaretidir (41).

Artmış damarsal geçirgenlik, sıvı, lipoprotein ve çeşitli plazma bileşenlerinin çevre retinaya sızmasına yol açar. Sızıntı mikroanevrizmalardan veya defektif küçük damarlardan köken alır. Vasküler yapılardan retinaya geçen sıvı rezorbe olduğunda geride lipoprotein kristalleri kalır. Bu kristaller makrofajlar tarafından beslenmenin iyi olduğu bölgelere doğru taşınır ve sınırdaki terk edilir. Biriken kristaller sert eksudaları oluşturur (70). Sert eksudalar retinanın derin katlarında birikir. Sert eksudalar daire şeklinde dizilirse sirsine retinopati ismini alır (24).

Retinadaki kapiller anomalilerinin hızlanması, arterioller tıkanıklıklarının ve yaygın kapiller non-perfüzyon alanlarının oluşmasına yol açar. Bu arterioller iskemiye bağlı sinir lifi tabakasında oluşan lokalize infarktın klinik görünüm şekli “cotton-wool spotlardır”. İzole cotton-wool spot’lar diyabetik retinopatinin erken bulgularındandır. Retina iskemisinin derecesi ile ya da proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme ile ilgili direkt bağlantı göstermezler (41).

Kapiller non-perfüzyon alanları arttıkça proliferatif hastalığa ilerleyişin bulguları görülmeye başlar. Retina venlerinin boncuklanması ve dilatasyonu, venöz segmentlerin redüplifikasyonu ve anormal venöz loop formasyonu oluşumu bunlara örnektir (41,70).

Retina iskemisinin bir başka önemli bulgusu da “intraretinal mikrovasküler anomalilerin (İRMA)” gelişimidir. İRMA’ların şant damarların kompensatuar genişlemesi olduğu kabul edilir. Bitişik alanda mutlaka kapillerlerden yoksun bir alan vardır (24). Uzun süre İRMA’ların neovaskülarizasyonların başlangıcı olup olmadığının tartışılmıştır. Ancak daha sonra neovaskülarizasyonlarla ilgisi olmadığı anlaşılmıştır (70). Neovaskülarizasyon ile karıştırılabilir. Neovaskülarizasyonlardan farklı, iç limitans membranı aşmaması ve fundus fluoresein anjiografisinde belirgin fluoresein sızıntısına yol açmamasıdır (43).

Yaygın kapiller non-perfüzyon alanları retina iskemisine yol açarak bu bölgelerden vazoproliferatif faktörlerin salınmasına yol açarlar. Bu, retina, optik sinir başı ve iriste yeni damar oluşumlarının ortaya çıkmasına neden olur (58). Neovaskülarizasyonların görülmesi ile birlikte, pre-retinal hemoraji ve vitreus

hemorajisi görülür. Bu duruma fibroblast proliferasyonunun da eşlik etmesi fibro-vasküler yapılanmaları ortaya çıkarır.

2.2.4. DR'nin sınıflandırılması

DR konusunda çok merkezli üç araştırma bulunmaktadır: Diyabetik retinopati çalışma grubu (DRS), Erken Tedavi DR çalışma grubu (ETDRS), Retinopati Vitrektomi Çalışma Araştırma Grubu (DRVS).

2.2.4.1. ETDRS'ye Göre DR'nin Sınıflandırılması (26,29)

A. Hafif non-proliferatif DR (zemin DR)

4 kadrandan daha az alanda görülen mikroanevrizmalar, nokta veya çizgi şeklindeki retina içi kanamaları ve sert eksüdalar.

B. Orta non-proliferatif DR

Yukarıdaki bulgulara yumuşak eksüdalar eklenir.

C. Ciddi non-proliferatif DR (pre-proliferatif DR)

4-2-1 kuralı geçerlidir.

4 kadranda görülen yaygın hemoraji ve mikroanevrizmalar, 2 veya daha fazla kadranda görülen venöz boncuklanmalar, 1 veya daha fazla kadranda görülen İRMA.

D. Proliferatif DR

Diskte neovaskülarizasyon, retina neovaskülarizasyonu, preretinal veya vitreus içi kanamaları, fibrovasküler proliferasyon, iris ve iridokorneal açıda neovaskülarizasyon.

2.3. Diyabetik Maküla Ödemi (DMÖ)

Diyabetik maküla ödemi DR'de en önemli görme azlığı nedenidir. DMÖ, DR'nin her aşamasında ortaya çıkabilir. DMÖ prevalansı diyabetin süresi ile artarak 15 yılı aşkın tip-1 diyabeti olanlarda %20, tip-2 diyabeti olanlarda % 25 oranında görülmektedir (42).

DR'li gözlerde, maküler ödem insidansı, retinopati şiddeti ile doğru orantılıdır. Yapılan bir çalışmada maküla ödemi insidansı hafif DR' de %3, orta şiddetli non-proliferatif DR' de %38, proliferatif DR 'de %71 olarak saptanmıştır (41).

DMÖ patofizyolojisi halen tam anlaşılammakla birlikte multifaktöriyel kaynaklı olduğu düşünülmektedir. İç kan-retina bariyerini oluşturan vasküler endotel hücreleri ve dış kan-retina bariyerini oluşturan retina pigment epiteli sayesinde retina toplam

hacminin küçük bir kısmını oluşturan ekstraselüler alan hacmi, sağlıklı retinada sabit bir düzeyde tutulur. Hipergliseminin indüklediği toksik etki sonucunda perisit kaybı, kapiller bazal membran kalınlaşması ve lökosit migrasyona sekonder kan retina bariyeri yıkımı gerçekleşir (15,56).

Mikrovasküler oklüzyona sekonder gelişen hipoksi ve kan akımındaki değişiklikler, retinal iskemi ve inflamasyon gibi diğer bir takım patofizyolojik olaylar da kan retina bariyerinin yıkımına katkıda bulunarak anjiogenik ve inflamatuvar faktörlerin salınımına ve dolayısıyla damar geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır (15,68).

Makülanın gevşek lif çatısı, ekstraselüler alana geçen bu plazma bileşiminin dış pleksiform ve iç nukleer tabakada birikimini kolaylaştırmaktadır.

Diyabetik maküla ödeminin 3 farklı klinik şekli vardır.

1. Fokal ödem
2. Diffüz ödem
3. Mikst tip ödem

2.3.1. Fokal Maküla Ödemi

Maküla merkez olmak üzere bir disk çapındaki (1500 mikron) alanda herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksuda varlığı fokal ödem olarak adlandırılır (11). Mikroanevrizmalar veya dilate kapiller segmentlerden kaynaklanan fokal sızıntı nedeniyle oluşur. Zaman içerisinde sıvı komponentlerinin rezorbe olması ve serum lipid ve lipoprotein türevlerinin iç ve dış pleksiform tabakada çökmesi, sağlıklı ve ödemli retina ayırım hattında sert eksuda birikimine yol açar. Sert eksudalar genellikle kaynaklandığı mikroanevrizma çevresinde halka şeklinde yerleşim gösterirler (sirsine retinopati) (11,23).

Klinik uygulamada fokal ödemin ağırlık derecesini belirlemek ve tedavi şemasını standart hale getirebilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında 'The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS) klinik olarak anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) terimini tanımlamıştır.

Bu tanımlama yapılırken renki fundus görüntüleri esas alınmış ve 3 durum tarif edilmiştir (29).

- 1- Maküla merkezinden 500 µm mesafede bir retina kalınlaşması.

2- Maküla merkezinden 500µm mesafede, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra sebat eden sert eksüdalar bunun dışındadır).

3- Herhangi bir kısmı maküla merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde bulunan, 1 disk çapı veya daha büyük retina kalınlaşması.

2.3.2. Diffüz Maküla Ödemi

Maküla merkezini de içine alan iki veya daha fazla disk çapındaki retinal kalınlaşmalar diffüz ödem olarak değerlendirilir (11). Diffüz ödemde sert eksüdalar nadiren oluşur.

Diffüz diyabetik maküla ödemi, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetersizlik ya da yüksek sistemik kan basıncı gibi faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki bozukluklara bağlı sadece mikroanevrizmalardan değil retinal kapillerlerden hatta arteriollerden sızıntı olur. Bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu düşünülmektedir (41). Diffüz ödemin diğer bir özelliği ise, makülada çoğu kez kistoid değişikliklerin bulunmasıdır (11). Bazı olgularda FFA'da belirgin sızıntı olmaksızın oftalmoskopik olarak ciddi diffüz ödem görülebilmektedir. Bu durum sıklıkla perifoveal kapillerlerinde belirgin iskemi bulunan gözlerde, iskemiye ikincil olarak gelişir ve "iskemik ödem" olarak adlandırılır (11). İskemik ödemli olgularda görme prognozu iyi değildir. Diffüz diyabetik maküla ödeminin kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur ve tedaviye daha dirençlidir (41).

2.3.3. Maküla Ödeminin Tanısı

Maküla ödeminin tanısı kan-retina bariyerindeki bozukluğun ya da ekstraselüler alanda sıvı artışı ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konulur.

Günümüzde maküla ödeminin tanısı, değerlendirilmesi ve takibinde

- Morfolojik testler olarak :
- Biyomikroskopi
- Renkli fundus fotoğrafları
- Fundus Fluoresein Anjiyografisi (FFA)

- Optik Koherens Tomografi (OCT)
Fonksiyonel test olarak:
- Görme keskinliği kullanılmaktadır (55).

2.4. Fundus Fluorosein Anjiografi

Fundus flöresein anjiografi (FFA) normal ve hastalık durumlarında kan dolaşımının incelenmesine olanak sağlar. İlk olarak 1960 yılında Novotny ve Alvis tarafından insan gözünde uygulanmıştır (12).

Sodyum fluoresein ($C_{20}H_{10}Na_2$) molekül ağırlığı 376 dalton olan, suda çözünebilen, turuncu-kırmızı bir boyadır. Floresein molekülleri, kendisini daha yüksek enerji seviyesine çıkararak ve tekrar orijinal hale dönmesi için bir ışık fotonu yaymasına neden olan belli bir dalga boyunda ışıkla uyarıldığında floresans verir. Bu floresansı görmek için özel uyarıcı (eksitasyon) ve bariyer filtreleri gerekir. Sodyum flöresein, 465-490 nm (mavi) ışıkla uyarılma sonucu 520-530 nm (yeşil) floresans verir. FFA görüntüsü elde edebilmek için kameranın beyaz ışığı mavi uyarıcı filtreden geçirilerek göze mavi ışık girer. 460-490 nm dalga boylu mavi ışık, retina ve koroid damarlarında dolaşan flöreseini uyarıp daha yüksek dalga boyunda sarı-yeşil ışık (520-530nm) yaymalarını sağlar. Hem oluşan bu sarı-yeşil ışık hem de flöresein içermeyen dokulardan yansıyan mavi ışık gözden çıkıp kameraya ulaşır. Kameradaki sarı-yeşil bariyer filtresi, yansıyan mavi ışığı engelleyerek sadece flöresein moleküllerinden kaynaklanan sarı-yeşil ışığın kameraya girmesine izin verir (5).

FFA' da, 5ml %10 luk Na Flöresein periferik bir venden enjekte edilir. Sirkülasyona girdiği anda flöresein moleküllerinin %70-85' i büyük kısmını albuminin oluşturduğu serum proteinlerine bağlanırken, geri kalanı serbest flöresein olarak kalır. Serum proteinlerine bağlı durumdaki flöresein, floresans vermez. Sağlıklı retinada iç kan-retina bariyerini oluşturan kapiller endotel hücreleri ve dış kan retina bariyerini oluşturan retina pigment epiteli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (zonula occludens, zonula adherens), serbest ve bağlı flöresein geçişine izin vermezken, büyük koroidal damarlar serbest flöresein geçişine izin veren fenestralar içerir. Sağlıklı retinada koroid fenestralarından geçebilen serbest flöresein, RPE' den geçip subretinal mesafeye ulaşamaz (5,39).

Na flöresein, 24-36 saat içinde karaciğer ve böbrekte metabolize edilerek idrarla atılır.

Periferik vene enjekte edilen flörosein ortalama 8-12 saniye sonra oftalmik arter yoluyla oküler dolaşıma katılır. 10-15 saniye süren prearteryel fazda koroid damarları dolar. Koroid dolumu lobüle yama şeklindedir.

Arteriyel faz, koroid dolumundan sonra retinal arterlerin dolmasıyla başlar.

Arteriovenöz faz, arterlerin ve kapillerlerin tam dolması ile başlayıp retinal venlerin laminer olarak dolmasıyla biter.

Venöz fazdavenler tamamen dolmuş, arteriyel boşalım başlamıştır.

FFA'da görülen anormallikler 3 kategoride gruplanabilir (39).

1- Otofloresans

2- Hipofloresans

Vasküler dolum defekti

Flöresansın engellenmesi(blokaj)

3- Hiperfloresans

Sızıntı

Boyanma

Göllenme

Pencere veya geçiş defekti

FFA diyabetin yaygınlığını ve evresini belirlemede önemlidir. Oftalmoskopik muayenede de görülebilen mikroanevrizmalara ait hiperfloresans dışında anevrizmalardan sızıntı olup olmadığı FFA ile anlaşılabilir. Bunun dışında kapiller non-perfüze bölgeler, iskemik alanlar ve İRMA biyomikroskopide görülemez (6).

FFA tedavi planlaması için de yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Oftalmoskopide retinopatisi olmayan veya fundus fotoğraflamasında herhangi bir retinal lezyonu olmayan hastalarda FFA ile erken retinopati varlığı gösterilebilir. Amerikan Oftalmoloji Birliği günümüzde diyabetik retinopatide FFA'yı açıklanamayan görme azalması, kapiller non-perfüzyon alanlarının ve/veya maküla ödemi tespiti ve klinik anlamlı maküla ödemi tedavisi için kullanılmasını önermektedir (6).

2.5. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT, biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde kesitler elde etmek için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Göze temas etmeden çekilmesi, invaziv olmayışı, tekrarlanabilir olması ve retina morfolojisi hakkında doğrudan bilgi verebilmesi önemli avantajlarıdır. Retina hakkında ayrıntılı morfolojik değerlendirme yapmasının yanında, retina ve retina sinir tabakası kalınlık ölçümü gibi kantitatif analizler yapılabilmesine de olanak sağlar.

B Mod ultrasonografi ile analogdur; ancak USG' den farklı olarak akustik yansıtıcılığı değil, optik yansıtıcılığı ölçer. OCT'de retina tabakalarının nasıl görüneceğini ışığı yansıtma özellikleri belirler. İnfrared ışık(yaklaşık 830nm) ile retina taranırken (internal 78 D lens ile ince ayar yapılır) ikinci bir ışın referans ışığı olarak kullanılır ve retinadan yansıyan ışın ile referans ışığı arasındaki farklılık ölçülerek siyah oluşturulur. Eş zamanlı görüntü monitörde izlenebilir (11,19).

İlk OCT makineleri Michaelson interferometre kullanarak reflektivite farklılıklarını kuantifiye eder. Yüksek reflektif doku kırmızı, orta reflektif sarı-yeşil, düşük reflektivite ise mavi olarak kendini göstermektedir. Bunlar düşük koherens interferometre (time-domain) olarak bilinir. Son zamanlarda kullanıma giren spektral (fourier) domain cihazlardaha yüksek çözünürlüklü ve daha hızlı görüntü alma özelliğine sahiptir. Time domain OCT de çözünürlük 10 mikron, spektral domain OCT de ise 5 mikrondan küçüktür. Yeni cihazlarda retina patolojilerinin hücresel düzeyde tesbiti mümkündür. Değişik tarama programları kullanılabilir.

OCT de görüntüler sahte bir renk skalası kullanılarak gösterilir. Yüksek optik yansıtıcılığı olan dokular (RPE, fotoreseptörler, koryokapillaris) parlak renklerle (kırmızıdan beyaza), düşük optik yansıtıcılığı olan dokular (vitreus, retina içi sıvı), koyu renklerle (maviden siyaha) gösterilir (11).

Günümüzde özellikle maküla bölgesini ilgilendiren patolojilerde OCT ile elde edilen kesitler birçok klinik tablonun tanınmasında önemlidir. OCT, maküla patolojilerinde retina yüzeyinin, retina yüzeyi ile vitreus ilişkisinin, retina içi yapıların ve RPE'nin değerlendirilmesinde diğer tanı metodlarını tamamlayıcı özelliğe sahiptir.

2.5.1. OCT ve Diyabetik Maküla Ödemi

OCT, DR değerlendirilmesinde ve takibinde önemli bir yardımcı konumuna gelmiştir. Nörosensöryal retinanın ön ve arka sınırlarına ait yansıtıcılık karakteristik olduğu için maküla kalınlığı OCT ile kesin olarak ölçülebilir (11).

Yapılan çalışmalar diyabetik maküla ödemi tanı ve takibinde, OCT' nin biyomikroskop ve lenslerle yapılan muayeneden daha duyarlı olduğunu göstermiştir (19,62).

Diyabetik maküla ödeminde görülen OCT patternleri:

- Diffüz maküla ödemi
- Kistik maküla ödemi
- Subretinal sıvı
- Vitreomaküler traksiyon
- Seröz maküla dekolmanı şeklinde gruplandırılabilir (18,19).

OCT ile değerlendirilebilen diğer retinopati bulguları sert eksudalar ve retinal hemorajilerdir. Eksudalar retina içinde yüksek yansımaya neden olan nokta ya da alanlar olarak görünürler. Noktasal kanamalar retinanın iç katmanlarında yer alır. Boyutları ve yansıtıcılıkları düşük olduğu için genellikle OCT de görülmezler. Yama tarzındaki hemorajiler ise retina dış katlarındadır ve yüksek yansıtıcılıktadır. Kanama alanları arkasında kalan retina tabakalarında gölgelenme yapar (62).

2.6. Diyabetik Retinopatide Tedavi

2.6.1. Sistemik Tedavi

Diyabetik retinopati tedavisinde kullanılan etkin bir farmakolojik ajan yoktur. Tedavide ilk dikkat edilecek nokta retinopati gelişimini hızlandıracak sistemik faktörlerin giderilmesi ve kan şekeri dalgalanmalarını en aza indirecek şekilde regülasyonunun sağlanmasıdır.

Diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışması (DCCT) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) göstermiştir ki; sıkı glisemik kontrol non-proliferatif DRP nin progresyonunu engelleyen en önemli faktördür.

UKPDS, diyabetik retinopati ile sistemik kan basıncı arasındaki ilişkiyi ön plana çıkarmış; her 10 mm Hg sistolik kan basıncı düşüşünün mikrovasküler

komplasyonları %13 oranında düşürdüğünü göstermiştir. Mikrovasküler komplasyon açısından VEGF inhibisyonu yapıcı etkisine rağmen ACE inhibitörlerinin beta blokerlere üstünlüğü gözlenmemiştir.

Çalışmalar yüksek serum lipitlerinin makülada eksuda birikimini ve dolayısıyla görme kaybını arttırdığını göstermiştir. Fenofibrat ile lazer tedavi gereksiniminin plaseboya göre %34 azaldığı, simvastatin ve fenofibratı kombine kullanan hastalarda sadece simvastatin kullananlara göre retinopati progresyonunun 4 yılda % 40 azaldığı bildirilmektedir (8).

Retinopati tedavisinde trombosit agregasyonunu engellemesi nedeniyle aspirin denenmiş ancak ETDRS grubunun çalışmasında aspirinin proliferatif retinopati riskini azaltmadığı, ancak vitreus kanaması riskini de arttırmadığı gösterilmiştir (26) .

Anemi tedavisinin diyabetik retinopati progresyonunu önlediğine dair çalışmalar mevcuttur. Düşük hemoglobin düzeyi olanlarda progresyon riskinin 5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (3).

Renal sendrom makuler ödem riskini arttırmaktadır. Proteinüri ve mikroalbuminüri retinopati için risk faktörleridir. Tip 1 DM ve proteinüri olanlarda DMÖ oranı %95 dir (3).

Diyabetik retinopati tedavisinde çeşitli farmakolojik ajanlar araştırılmaktadır. Aldoz redüktaz inhibitörlerinin önleyici etkisi bulunamamıştır. Karbonik anhidraz inhibitörleri, Protein kinaz C inhibitörleri, Vitamin E etkisi araştırılan diğer ajanlardır.

2.6.2. Lokal Tedavi

Lazer fotokoagulasyon

- Panretinal lazer fotokoagulasyon
- Grid lazer fotokoagulasyon
- Fokal lazer fotokoagulasyon

İntravitreal ajanlar

- Steroidler (Triamsinolon asetonid, Flusinolon asetonid, Deksametazon)
- Anti VEGF ajanlar(ranibizumab, bevacizumab, aflibercept)

Cerrahi Tedavi

- Pars plana vitrektomi

Diyabetik retinopatide lazer tedavisi endikasyonları:

- 1- Maküla ödemi(DMÖ)

2- Ciddi Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

3- Proliferatif Diyabetik Retinopati(PDR) ‘dir.

Diyabetik maküla ödemi tedavisinde fokal ya da grid fotokoagulasyon uygulanır. Grid lazer fotokoagulasyon, diffüz maküler ödem varlığında yapılır. Tedavide hedef, sızıntı olan alanları etkisizleştirmek, endotel replikasyonunu uyararak ve RPE işlevini kamçılamaktır. Fokal fotokoagulasyon, fokal maküla ödeme neden olan mikroanevrizmaların koagule edilmesine yöneliktir. Bu nedenle fokal tedavinin uygulanmasında florosein anjiyografik görüntülerin rehber alınması önemlidir. ETDRS çalışması, lazer fotokoagulasyonun görme kaybı ve maküla ödemi %50 oranında azalttığını göstermiştir (30).

Lazer tedavisine rağmen inat eden maküla ödemlerinde intravitreal steroid ya da anti-VEGF ajanlar yapılabilir (50). İntravitreal enjeksiyonu takiben yapılan lazer tedavisi daha kolay ve etkin olacaktır.

ETDRS çalışması sonuçlarına göre ciddi Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) ve Proliferatif Diyabetik Retinopati(PDR) ‘de altın standart tedavi yaklaşımı panretinal lazer fotokoagulasyondur (27,28,29).

Panretinal lazer fotokoagulasyonda amaç, yüksek metabolik aktiviteye sahip dış segment hücrelerini ve iskemik alanları harap ederek, oksijen tüketimini ve vazoproliferatif faktörlerin salınımını azaltmaktır (52).

Lazer tedavisine rağmen progresyon gösteren ve komplikasyonlar gelişen DRP tedavisinde vitreoretinal cerrahi uygulanır.

2.6.3. Diyabetik Retinopati Tedavisinde Panretinal Fotokoagulasyon

Uluslararası dildeki kullanımı ile ‘LASER’, uyarılmış radyasyon emisyonuyla ışık amplifikasyonunun (**L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation) ilk harflerinin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuş bir kelimedir. Lazerler, büyük miktarlardaki enerjiyi küçük bir alana aktarabilecek, aynı hizaya getirilmiş, koherent, monokromatik bir ışık hüzmesi oluştururlar. Retinanın lazer fotokoagulasyonu, temelde ışık enerjisinin oküler pigmentler olan melanin, hemoglobin ve ksantofil tarafından emilmesi ve ısıya çevrilmesine bağlı bir tahrip edici tedavi şeklidir. Işık enerjisinin termal enerjiye dönüşmesi sonucu dokuda sıcaklık artışı olur. 10-20 derecelik bir ısı artışı koagulasyon nekrozu için yeterlidir ancak etkin protein denatürasyonu ve koagülasyon nekrozu 60-70 derecede gelişir. Melanin tüm pigmentler içerisinde ışık

enerjisini en iyi emendir. RPE ve koroidde melanositler bulunur; en iyi 400-700 nm'deki ışığı emer. Hemoglobin retina iç bölümü ve koroiddeki damarlarda bulunduğu gibi damar dışına çıkmış olarak da bulunabilir. Oksihemoglobin en çok 542 nm (yeşil) ve 577 nm'deki (sarı) ışığı emerken; indirgenmiş hemoglobin 555nm'deki (sarı) ışığı emer. Kırmızı ve kırmızı ötesi dalga boylarının emilimi ise zayıftır. Ksantofil makülanın iç ve dış pleksiform tabakalarında ve bazı kataraktlı lenslerde bulunur. En iyi 500 nm altı dalga boylarındaki ışığı emer. Bu da mavi ışığı iyi, yeşil ışığı zayıf, sarı ve kırmızı ışığı ise çok az emdiği anlamına gelir (7).

Kullanılan lazer sistemleri arasında konvansiyonel lazer teknoloji cihazları, argon fotokoagulatörleri (480-515 nm), dye lazer (480-630 nm), 'double frequency' fotokoagulatör (532 nm) ve çok atımlı lazer sistemleri (Pascal, Walon) yer alır.

Lazer fotokoagulasyonda en uygun dalga boyu, uygulama rahatlığı, emilim yeterliliği, bulanık ortam geçirgenliği ve lens saçılım oranlarının optimal olması nedeniyle sarı ışık olmakla birlikte hemoglobin ve melanin tarafından absorbe olabilen yeşil lazer dalga boyu en sık kullanılmaktadır.

Kırmızı (647 nm) dalga boyu ortam bulanıklığının fazla olduğu kataraktlı olgularda iyi penetrasyon sağlaması nedeniyle tercih edilir.

Son dönemde kullanıma giren çok atımlı lazerlerin konvansiyonel tedaviye göre avantajları daha az yan etki oluşturması, daha hızlı olması ve daha az ağrıya yol açması olarak gösterilmiştir. Uygulamalarda karşılaşılan en önemli sorun spot büyüklüklerindeki yetersizlik olarak belirtilmiştir. Çok atımlı lazer ve konvansiyonel panretinal fotokoagulasyonu karşılaştıran bir çalışmada proliferatif diyabetik retinopatide çok atımlı tedavi daha az başarılı bulunmuştur (22).

Yarıklı lamba vasıtasıyla, indirekt oftalmoskoptan, fiberoptik kablolarla intraoküler olarak ya da transskleral yolla uygulanabilirler. Bu uygulamalar sırasında spot büyüklüğü (50-1000 μ), güç (0-3000 mW) ve süre (0.01-5sn) gibi değişkenler ayarlanabilir. Lazer tedavisinde spot çapı, uygulama süresi ve lazer gücü önemlidir. Spot çapı küçüldükçe gerekli lazer gücü azalmakta ile uygulama süresi uzadıkça lazerin penetrasyonu artmaktadır.

2.6.3.1. NPDR' de Lazer Tedavisi

ETDRS raporları ciddi NPDR de lazer ile tedavi edilen gözlerin, edilmeyen gözlere göre daha yavaş progresyon gösterdiğini göstermiştir. Diyabetik retinopati evrelemesi FFA ile yapılmaktadır. Klinik olarak NPDR tanısında 4-2-1 kuralının bilinmesi lazer endikasyonunun belirlenmesinde önemlidir.

2.6.3.2. PDR'de Lazer Tedavisi

PDR tanısı konulan retina ve/veya optik sinir başında neovaskülarizasyonla birlikte yoğun retina iskemisi gözlenen gözlere panretinal fotokoagulasyon uygulanmalıdır.

Uygulanacak fotokoagulasyon tedavisi hastadan hastaya değişmekle birlikte ortalama 1500-2000 şut atılmalıdır. Spot çapı midperiferde ve periferde 500-1000 mikron boyutlarında olabilir ancak paramaküler alanda 50-100 mikron boyutlarında olmalıdır. Spotlar hafif beyazlık elde edecek şekilde 0,1-0,2 ms süreli, arada bir spot mesafe bırakacak şekilde uygulanmalıdır. İdeal tedavi 3-4 seansa yayılarak 3-4 haftada tamamlanmalıdır.

Tedavide FFA rehberliğinde iskemik alanlardan, öncelikle nazal ve alt kadrandan başlanmalı, daha sonra üst kadran ve en son olarak temporal kadran doldurulmalıdır. Optik diske bir disk mesafesi ve makülaya en fazla bir disk çapı mesafe kadar yaklaşarak majör damarlardan, hemorajik ve pigmentli alanlardan sakınılarak ekvatora kadar olan alan fotokoagule edilir.

2.6.3.3. Lazer Fotokoagulasyon Komplikasyonları

1- Ön Segment Komplikasyonları

Diyabetik hastalarda korneal epitel ile bazal membran bağlantısı zayıf olduğu için epitel zedelenmesi olabilir. Özellikle yaşlılarda endotel hasarı da bildirilmiştir. Yetersiz pupilla dilatasyonu sonucu lazer ışını irise isabet edebilir. İrisde atrofi, sfinkter hasarına bağlı midriazis görülebilir. Nukleer sklerozu olan hastalarda ön korteks-nukleus hattında gri-beyaz opasiteler oluşabilir. Siliyer cisim ödemi ve silyokoroidal dekolman sonucu geçici miyopi ve açılı kapanması glokomu oluşabilir (33).

2- Arka Segment Komplasyonları

Lazer sonrası maküla üzerinde epiretinal membranlar oluşabilir. Yüksek lazer enerjisinden kaçınmak koruyucu olabilir. Neovaskularizasyonlar üzerine direkt lazer yapılması subretinal ya da vitreus hemorajisine neden olabilir. Küçük spot ve yüksek enerji penetrasyonu arttırarak koroidal hemorajiye yol açabilir. Optik disk üzerine veya çevresine yapılan yoğun lazer tedavisi sonucu optik atrofi görülebilir. Tek seferde uygulanan yoğun panretinal fotokoagulasyon eksudatif retina dekolmanına yol açabilir. Fibrotik bantlara yakın yapılan lazer tedavisi traksiyona neden olarak traksiyone retina dekolmanı ile sonuçlanabilir. Makülayı besleyen damarların direkt fotokoagulasyonu sonrasında maküler iskemi oluşur. Küçük spot ve yüksek enerji ile Bruch membranında oluşan yırtık koroid ve retina damarları arasında anastomoz ve koroidal neovaskularizasyon oluşumuna yol açabilir. Deneyimsiz kişiler tarafından yapıldığında ya da hasta uyumsuzluğunda maküla yanıkları oluşabilir. Bu durum görme kaybı ya da santral skotom ile sonuçlanır (33).

2.6.3.4. Diyabetik Retinopatide Panretinal Fotokoagulasyon ve Maküla Ödemi

Lazer sonrası koroid hemodiametindeki değişiklikler ve lazere sekonder salınan inflamatuvar mediatörler maküla kalınlığında değişikliklere neden olabilir. Kimi araştırmacılar panretinalin tek başına retina hemodinamiğini düzelterek maküler ödemi azalttığını (35) , kimi araştırmacılar ise çeşitli mekanizmalarla maküler ödemi arttırarak görme keskinliğini azalttığını söylemektedir (22,53). ETDRS raporlarında da belirtildiği gibi genel görüş panretinal fotokoagulasyonun maküla ödemeine neden olduğu şeklinde olsa da, yapılan çalışmaların büyük kısmı OCT öncesi döneme dayanmaktadır. Yapılan çalışmalar 300µm altındaki maküler ödeminin klinik olarak tanınmasının çok zor olduğunu göstermiştir (16) .

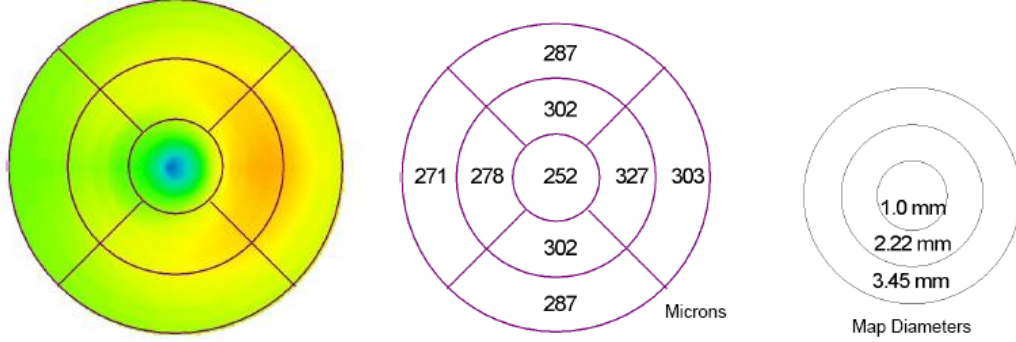
Biz bu çalışmamızda, tedavi öncesi maküla ödemi olmayan gözlerde, panretinal fotokoagulasyonun maküla kalınlığına etkisini OCT ile değerlendirerek, görme düzeyindeki değişimi ve sistemik faktörlerin bu değişimlere etkisini inceledik.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 2012 – Şubat 2013 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'ne başvuran, FFA sonucu ve ETDRS kriterlerine göre (26,29) ciddi non-proliferatif ya da proliferatif diyabetik retinopati tanısı alarak panretinal fotokoagülasyon yapılan ardışık 94 hastadan çalışma kriterlerine uyan 66 hastanın 111 gözü alındı. Tüm hastalara kısaca sistemik hastalık sorgulaması yapıldıktan sonra, panretinal lazer fotokoagülasyon öncesinde hemogram, rutin biyokimyasal tetkikler, serum kolesterol seviyesi ve HbA1c düzeyi bakıldı. Pre-diyaliz veya diyalize giren kronik renal yetmezliği olan hastalar, ciddi anemisi olan hastalar ($Hb < 9$ g/dl), HbA1c düzeyi 10 mg/dl 'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm olguların ilk oftalmolojik muayenesinde, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ölçülerek LogMAR sistemine karşılık gelen değer hesaplandı. Rutin biyomikroskopik muayeneleri yapıldı. Göz içi basıncı Goldman aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Pupil dilatasyonu tropikamid ve siklopentolat ile sağlandı. Dilatasyon sonrası 90 Diyoptrilik lens ile ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı. Muayene sonrasında Optik koherens tomografileri (Stratus OCT3, Carl Zeiss Meditec, Dublin,CA,USA) çekilerek santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlıkları hesaplandı. Maküla ve parafoveal alan kalınlığı hesaplamasında maküladan geçen altı radial kesitte ölçülen değerlerin ortalamasını hesaplayan 'macular map' programı kullanıldı. Santraldeki 1000 μ m lik alandaki halka foveal alan, foveal alan dışındaki 1000-2220 μ m iç halka, 2220-3450 μ m lik alan dış halka olarak isimlendirilerek iç ve dış halkada ölçülen değerlerin ortalaması parafoveal alan kalınlığı olarak alındı (Resim 1).

Resim.3.1- Stratus OCT 'de foveal alan, iç ve dış halka



Tüm hastalara FFA (Zeiss FF 450 IR plus, Jena, Germany) çekilerek, proliferatif retinopatisi ve ciddi non-proliferatif retinopatisi olanlara panretinal fotokoagulasyon endikasyonu konuldu.

Olguların görme kapasitelerini düşürebilecek ya da funduslarının yeterince görüntülenmesini engelleyebilecek kornea opasitesi, sineşiler, lens kesafeti, vitreus hemorajisi, preretinal hemoraji, epiretinal membran, koroid neovasküler membranı, maküla deliği, optik atrofi, glokom, üveit, yüksek miyopisi olan gözler çalışmaya dahil edilmedi. Bunların dışında daha önce panretinal lazer, grid/fokal lazer, intravitreal enjeksiyon veya vitrektomi yapılmış olan gözler çalışmaya alınmadı.

Fotokoagulasyon 532 nm lazer (Lumenis Vision, Novus Spectra) ile yapıldı. Korneal anestezi propakain hidroklorür ile topikal olarak yapıldı. Lens olarak Mainster PRP 165° arka segment lensi (Ocular ins, Bellevue, WA, USA) kullanıldı.

Panretinal fotokoagulasyon seanslar arasında 1 hafta olacak şekilde sırası ile nazal, inferior, superior ve temporal kadranslara yapıldı. Spot büyüklüğü 200-300 mikron, 0,15-0,20 saniye süre ve 200-500 watt güçte olacak şekilde lazer parametreleri belirlendi. Her bir kadrans doluncaya dek nazalde optik diske 1 disk çapı, temporade foveaya 2 disk çapı, alt ve üst kadranslarda damar arkına 1 spot çapı yaklaşılacak şekilde lazer uygulandı. Spotlar arası mesafe bir spot çapı olarak belirlendi. Her bir kadrana ortalama 700-800 olacak şekilde yaklaşık 2500-3000 lazer şutu ile tedavi tamamlandı.

Takiplerini tamamlamayan hastalar ve lazer sırasında vitre hemorajisi, traksiyone retina veya maküla dekolmanı gelişip vitrektomiye yönlendirilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Başlangıç muayenesinde maküler ödemli olmayan (CMT<300µm), başlangıç görme seviyesi 0,4 LogMAR seviyesinden iyi olan ve takiplerini tamamlayan 66 hastanın 111 gözü çalışmaya dahil edildi.

Olguların 31'i kadın (%47), 35'i erkek (%53) olup, yaşları 24 ile 80 arasında değişmekteydi (ort: 57±10). Çalışmaya alınan 60 gözde (%54) proliferatif diyabetik retinopati, 51 gözde (%46) ciddi non-proliferatif diyabetik retinopati tespit edildi. Panretinal fotokoagülasyon tamamlandıktan sonra 3. ve 6. aylarda hastalar kontrole çağarıldı. Görme keskinliğine bakıldı ve rutin biyomikroskopik muayene yapıldı. OCT ile maküla ve parafoveal alan kalınlığı tekrar ölçüldü.

Görme keskinliğindeki değişim, maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığındaki değişim ve bunların metabolik durum, kullanılan ilaçlar, diyabetin süresi, diyabetin tipi ve kullanılan antidiyabetikler ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendi. İstatistiksel inceleme tüm gözler alınarak ve sistemik faktörlerin etkisini en aza indirebilmek için sadece sağ gözler alınarak yapıldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (The Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Veriler ortalama ve standart deviasyon (SD) parametreleri ile sunuldu. Bağımlı üç grup olması (başlangıç, 3. ve 6. ay ölçümleri) nedeniyle istatistiksel değerlendirme gruplar arası değerlendirmede Friedman ve grup içi değerlendirmelerde Wilcoxon testleri kullanılarak yapıldı. Kullanılan testlerde $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2012 – Şubat 2013 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'ne başvuran, FFA sonucu ve ETDRS kriterlerine göre (26) ciddi non-proliferatif ya da proliferatif diyabetik retinopati tanısı alarak panretinal fotokoagülasyon yapılan ardışık 94 hasta alındı. Bir hastada lazer fotokoagülasyon devam ederken traksiyone retina dekolmanı, 1 hastada maküla dekolmanı gelişti. İki hastada lazer fotokoagülasyon devam etmekteyken vitreus hemorajisi gelişti. Yirmiiki hasta takiplerine gelmedikleri için lazer tedavisi tamamlanamadı. İki hasta lazer tedavisi devam etmekteyken intravitreal enjeksiyon yaptırdı. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 66 hastanın 61 sağ, 50 sol olmak üzere 111 gözü dahil edildi. Hastaların 2'si insüline bağımlı diyabet (%3), 64'ü insüline bağımlı olmayan diyabet (%97) grubundaydı.

Lazer endikasyonu konulan hastalar ciddi-nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati olarak iki grupta incelendi. Çalışmaya alınan 60 gözde (%54) proliferatif diyabetik retinopati, 51 gözde (%46) ciddi non proliferatif diyabetik retinopati tespit edildi.

Hastaların yaşları en az 24 yıl, en fazla 80 yıl ve ortalama 57 ± 9 yıl idi. Bilinen diyabet süresi en az 3 yıl, en fazla 32 yıl ve ortalama 15 ± 6 yıl olarak tespit edildi.

Hastaların HbA1c düzeyi en düşük 5,1 mg/dl, en yüksek 10,0 mg/dl ve ortalama 7,0 mg/dl idi. Hastaların 13'ünde hiperkolesterolemi (%20), 54'ünde hipertansiyon (%82) tespit edildi. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemisi olan tüm hastalar bu durumlarına yönelik medikasyon almaktaydı.

Hastaların 35'i insülin, 17'si oral antidiyabetik, 14'ü hem oral antidiyabetik hem de insülin kullanmaktaydı. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo.4. 1- Hastaların demografik özellikleri

	n=66 (%)
Kadın	31 (47)
Erkek	35 (53)
Hipertansiyon	54 (82)
Hiperkolesterolemi	13 (20)
İnsülin	35 (55)
Oral antidiyabetik	17 (26)
Kombine ilaç	14 (20)

	Ortalama \pm sd (min-mak)
Yaş*	57 \pm 9 (24-80)
Diyabet süresi*	15 \pm 6 (3-32)

*Süreler yıl olarak verilmiştir.

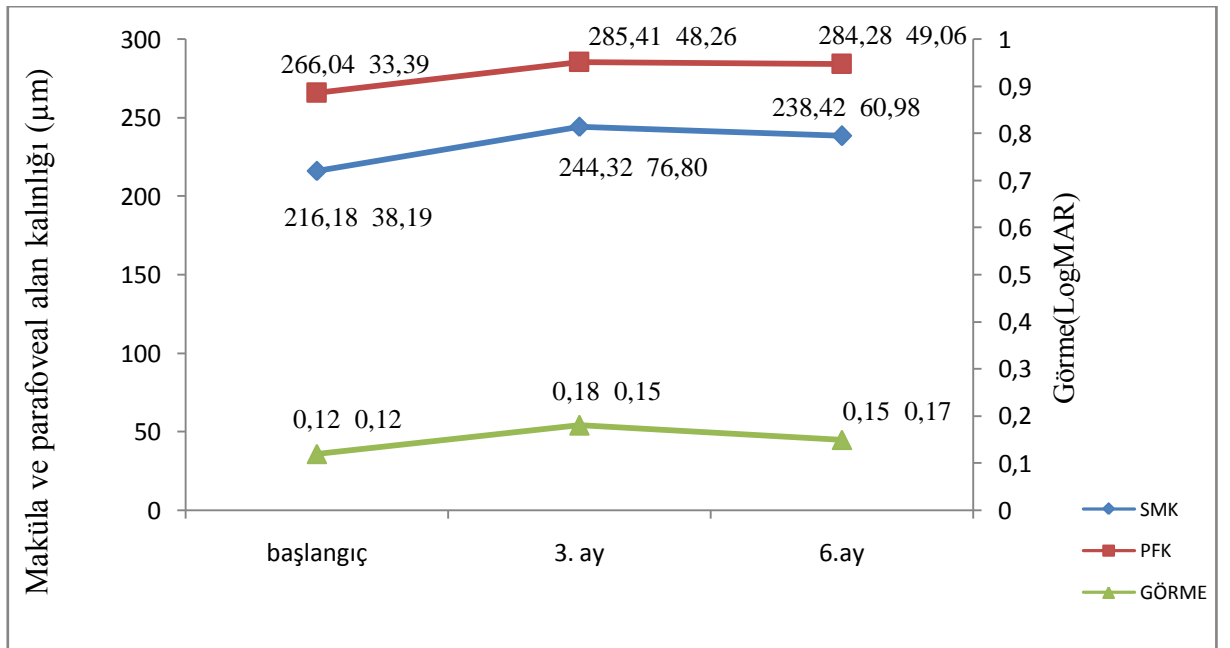
4.1.Panretinal Fotokoagülasyonun Maküla Kalınlığı, Parafoveal Alan Kalınlığı Ve Görme Düzeyine Etkisi

60 gözde (%54) proliferatif diyabetik retinopati, 51 gözde (%46) ciddi non proliferatif diyabetik retinopati tespit edildi. Bu hastalara bir hafta ara ile olacak şekilde sırası ile nazal, inferior, superior ve temporal kadranslara panretinal fotokoagülasyon yapıldı. Sağ göze 2330,19 \pm 554,90 şut, sol göze 2270,84 \pm 553,08 şut lazer yapıldı.

Lazer tedavisi öncesi, tedavi bitimini takip eden 3. ve 6. aylarda hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri bakıldı. Görme düzeyi bakıldıktan sonra OCT ile santral

maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı hesaplandı. Sağ ve sol gözü ayırmaksızın tüm gözlerin (n=111) ortalamasına bakıldığında başlangıç, 3. ve 6. aylardaki görme düzeyleri sırası ile 0.12 ± 0.12 LogMAR, 0.18 ± 0.15 LogMAR, 0.15 ± 0.17 LogMAR olarak ölçüldü. Başlangıç görme düzeyi ile karşılaştırıldığında, 3. ayda ölçülen görme düzeyi değişimi ile 3. ve 6. aylardaki görme düzeyi değişimi istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,00$), tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda ölçülen görme düzeyi değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,10$). Santral maküla kalınlığı başlangıç, 3. ve 6. aylarda sırası ile $216.18 \pm 38.19 \mu\text{m}$, $244.32 \pm 76.80 \mu\text{m}$, $238.42 \pm 60.98 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $266.04 \pm 33.39 \mu\text{m}$, $285.41 \pm 48.26 \mu\text{m}$, $284.28 \pm 49.06 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ölçülen santral maküla kalınlıkları ile karşılaştırıldığında 3.ve 6. aylarda ölçülen santral maküla kalınlıkları artışı istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,00$), tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda ölçülen değerler arasındaki değişim anlamlı değildi ($p=0,77$). Parafoveal alan kalınlık değişimi ise tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında 3. ve 6. aylarda anlamlı artış gösterirken ($p=0,00$), 3. ve 6. aylar arasındaki değişim istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,75$). (Şekil.4.1, Tablo.4.2).

Şekil.4.1- Tüm gözlerdeki görme düzeyinin, santral maküla kalınlığının ve parafoveal alan kalınlığının lazer öncesi, lazer sonrası 3. ve 6. aylardaki değişimi (SMK: Santral maküla kalınlığı; PFK: Parafoveal kalınlık).

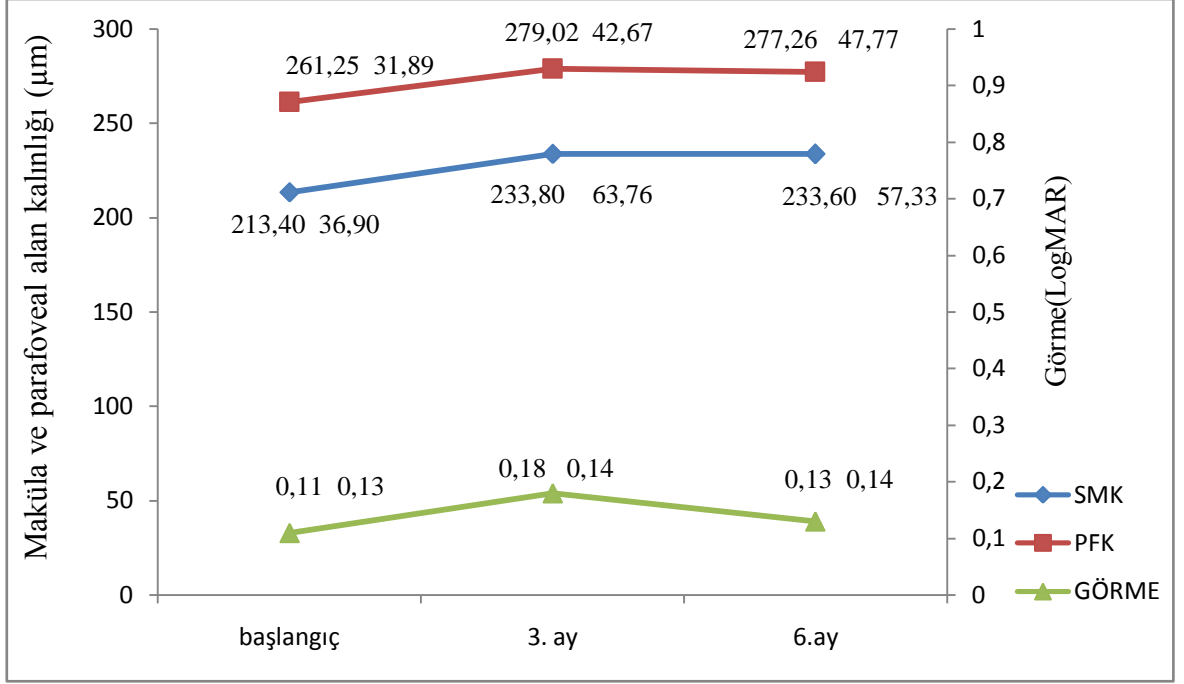


Tablo.4.2- Tüm gözlerde aylara göre görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı değişimi ilişkisi (n=111).

	0-3. ay (p)	0-6. ay (p)	3-6 ay (p)
Görme	0,00	0,10	0,00
SMK	0,00	0,00	0,77
PFK	0,00	0,00	0,75

Sağ gözde başlangıç, 3. ve 6. aylardaki görme düzeyleri sırası ile 0.11 ± 0.13 LogMAR, 0.18 ± 0.14 LogMAR, 0.13 ± 0.14 LogMAR olarak ölçüldü. Başlangıç görme düzeyi ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası 3. ayda ölçülen görme düzeyi değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,00$). Üçüncü ve 6. aylar karşılaştırıldığında görme düzeyi değişimi yine istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,00$), tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda ölçülen görme düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,10$). Sağ gözde santral maküla kalınlığı başlangıç, 3. ve 6. aylarda sırası ile $213.40 \pm 36.09 \mu\text{m}$, $233.80 \pm 63.46 \mu\text{m}$, $233.60 \pm 57.33 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $261.25 \pm 31.89 \mu\text{m}$, $279.02 \pm 42.67 \mu\text{m}$, $277.26 \pm 46.77 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ölçülen santral maküla kalınlıkları ile karşılaştırıldığında 3. ve 6. aylarda ölçülen santral maküla kalınlıkları değişimi istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,00$), tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda ölçülen değerler arasındaki değişim anlamsızdı ($p=0,77$). Parafoveal alan kalınlık değişimi, santral maküla kalınlığına paralel olarak tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında 3. ve 6. aylarda anlamlı artış gösterirken ($p=0,00$), 3. ve 6. aylarda ölçülen değerler arasındaki değişim istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,75$). (Şekil 4.2, Tablo 4.3).

Şekil.4.2- Sağ göz görme düzeyinin, santral maküla kalınlığının ve parafoveal alan kalınlığının lazer öncesi, lazer sonrası 3. ve 6. aylardaki değişimi.



Tablo.4.3- Sağ gözde aylara göre görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı değişimi ilişkisi (n=61).

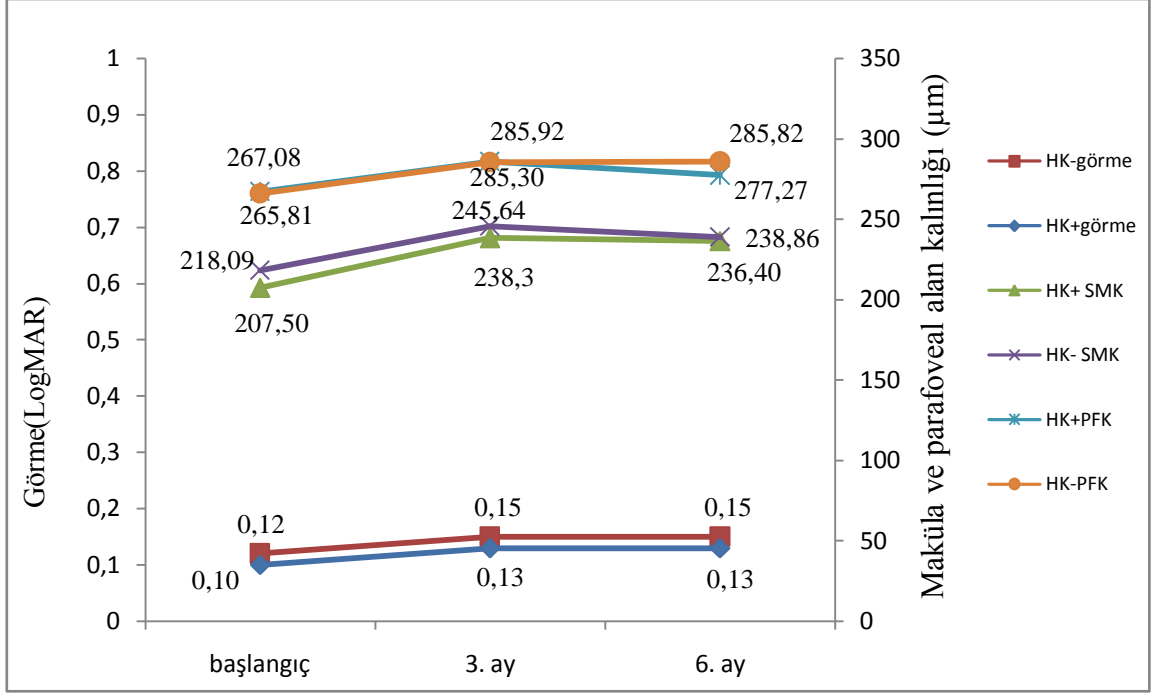
	0-3. ay (p)	0-6. ay (p)	3-6 ay (p)
Görme	0,00	0,10	0,00
SMK	0,00	0,00	0,77
PFK	0,00	0,00	0,75

4.2. Sistemik Faktörlerin Maküla Kalınlığı, Parafoveal Alan Kalınlığı ve Görme Düzeyi Değişimine Etkisi

Tüm hastalar incelendiğinde, hiperkolesterolemisi olan hastaların gözlerinde (n=20) başlangıç, 3. ay ve 6. aylardaki görme seviyesi sırası ile $0,10\pm 0,12$ LogMAR, $0,13\pm 0,14$ LogMAR, $0,13\pm 0,16$ LogMAR olarak ölçüldü. Hiperkolesterolemisi olmayan hastaların gözlerinde (n=91) ölçülen görme düzeyleri ise sırası ile $0,12\pm 0,13$ LogMAR, $0,15\pm 0,15$ LogMAR, $0,15\pm 0,17$ LogMAR idi. Hiperkolesterolemisi olmayan hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $218,09\pm 36,94\mu\text{m}$, $245,64\pm 80,55\mu\text{m}$, $238,86\pm 63,01\mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $265,81\pm 35,59\mu\text{m}$, $285,30\pm 49,32\mu\text{m}$, $285,82\pm 49,90\mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Hiperkolesterolemisi olan hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $207,50\pm 43,38\mu\text{m}$, $238,30\pm 58,01\mu\text{m}$, $236,40\pm 52,11\mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $267,08\pm 28,00\mu\text{m}$, $285,92\pm 44,29\mu\text{m}$, $277,27\pm 50,45\mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Hiperkolesterolemi varlığı ile görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlık ortalama değerleri ve bunların tedavi sonrası değişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Hiperkolesterolemi varlığında ve yokluğunda görme, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

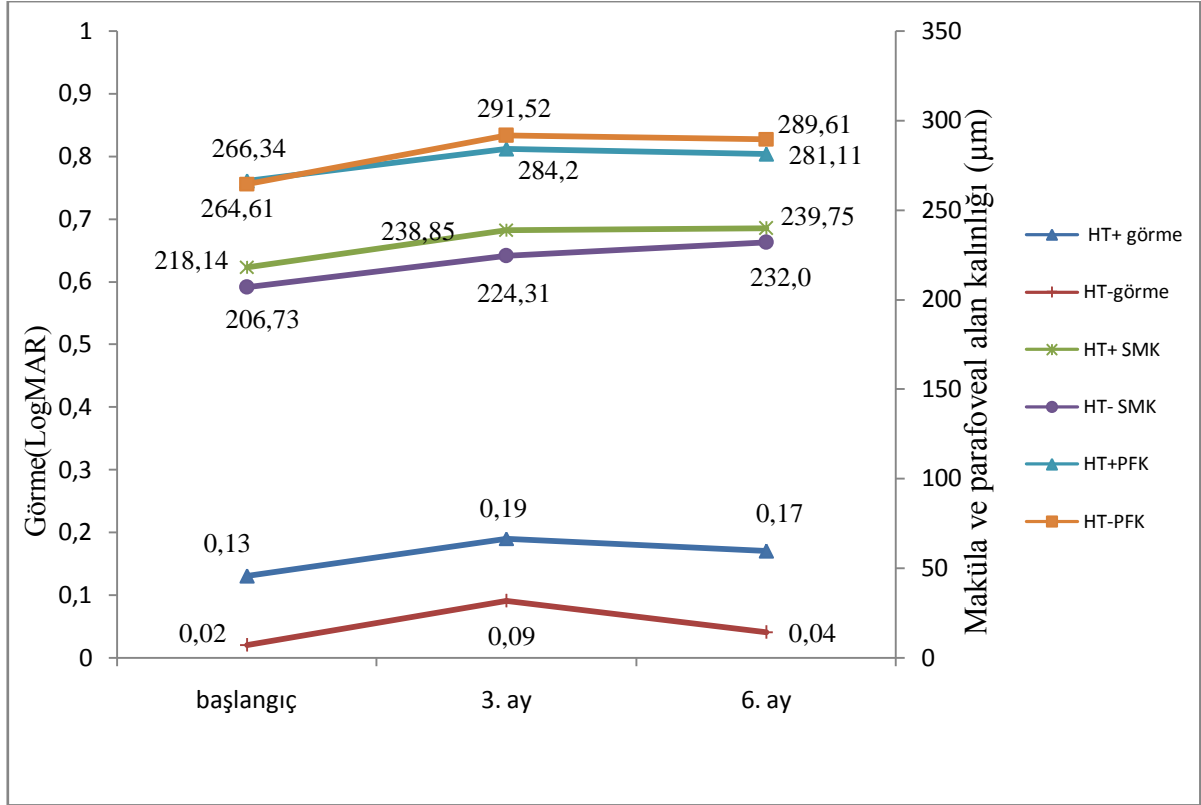
Şekil.4.3- Hiperkolesterolemi varlığında ve yokluğunda görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı (n=111).



Hipertansiyonla olan ilişkiye bakıldığında hipertansiyonu olan hastaların gözlerinde (n=92) başlangıç, 3. ay ve 6. aylardaki görme seviyesi sırası ile $0,13 \pm 0,13$ LogMAR, $0,19 \pm 0,16$ LogMAR, $0,17 \pm 0,17$ LogMAR olarak ölçüldü. Hipertansiyon olmayan hastaların gözlerinde (n=19) ölçülen görme düzeyleri ise sırası ile $0,02 \pm 0,01$ LogMAR, $0,09 \pm 0,08$ LogMAR, $0,04 \pm 0,08$ LogMAR idi. Hipertansiyon olmayan hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $206,73 \pm 31,37 \mu\text{m}$, $224,31 \pm 45,53 \mu\text{m}$, $232,0 \pm 44,71 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $264,61 \pm 27,03 \mu\text{m}$, $291,52 \pm 23,10 \mu\text{m}$, $289,61 \pm 25,25 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Hipertansiyonu olan hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $218,14 \pm 39,31 \mu\text{m}$, $238,45 \pm 81,38 \mu\text{m}$, $239,75 \pm 63,94 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $266,34 \pm 34,68 \mu\text{m}$, $284,20 \pm 51,97 \mu\text{m}$, $281,11 \pm 52,19 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Hipertansiyonu olmayan hasta grubunda başlangıç 3. ve 6. aydaki görme düzeyi hipertansiyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,00$) ancak görme düzeyindeki değişim iki grup arasında anlamlı değildi. Santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığının ortalama değerleri ve bu parametrelerin lazer tedavisi sonrası değişiminde anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Hipertansiyon varlığında ve yokluğunda görme, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı şekil 4.4' te gösterilmiştir.

Şekil.4.4- Hipertansiyon varlığında ve yokluğunda görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı (n=111).

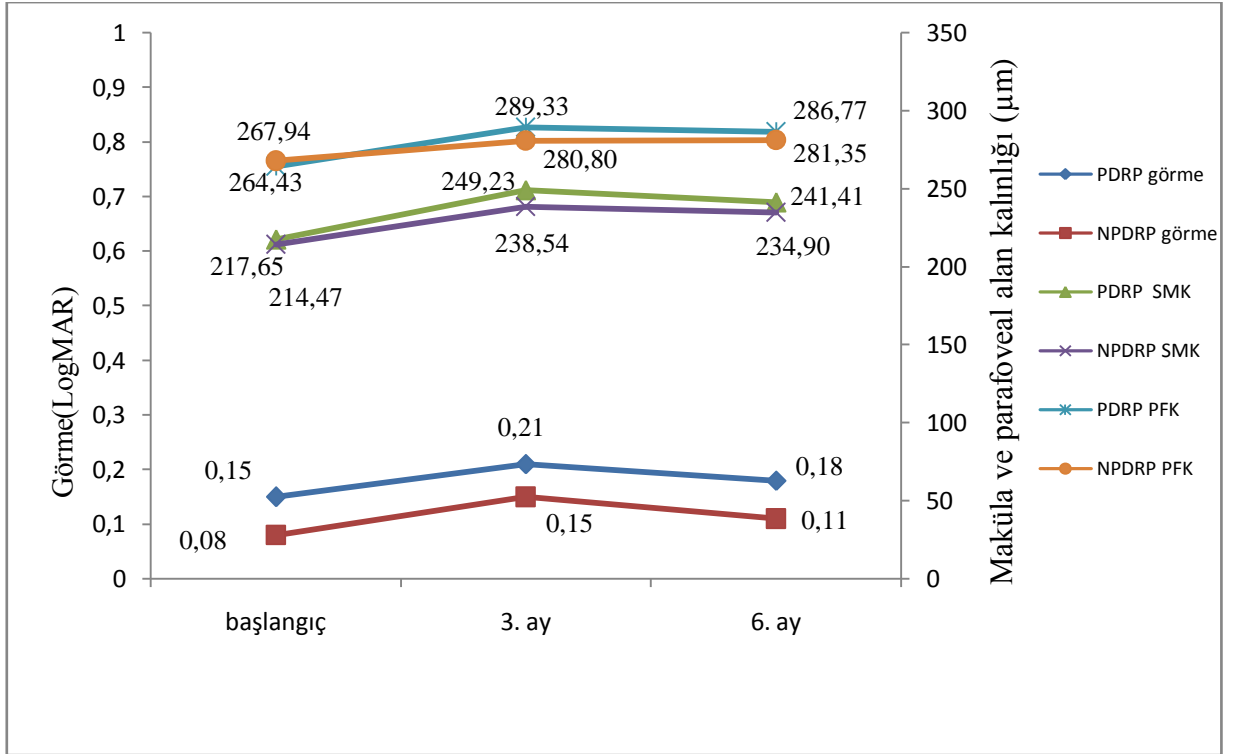


Retinopati tipi olan ilişkiye bakıldığında proliferatif retinopatisi olan hastaların gözlerinde (n=60) başlangıç, 3. ay ve 6. aylardaki görme seviyesi sırası ile $0,15 \pm 0,13$ logMAR, $0,21 \pm 0,16$ logMAR, $0,18 \pm 0,17$ logMAR olarak ölçüldü. Ciddi non-proliferatif retinopatisi olan hastaların gözlerinde (n=51) ölçülen görme düzeyleri ise sırası ile $0,08 \pm 0,10$ logMAR, $0,15 \pm 0,13$ logMAR, $0,11 \pm 0,16$ logMAR idi. Proliferatif retinopatisi olan (n=60) hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $217,65 \pm 42,02 \mu\text{m}$, $249,23 \pm 86,48 \mu\text{m}$, $241,41 \pm 65,75 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $264,43 \pm 36,015 \mu\text{m}$, $289,33 \pm 54,59 \mu\text{m}$, $286,77 \pm 50,88 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Ciddi non-proliferatif retinopatisi olan hastaların başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $214,47 \pm 33,45 \mu\text{m}$, $238,54 \pm 63,94 \mu\text{m}$, $234,90 \pm 55,28 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası

ile $267.94 \pm 30.06 \mu\text{m}$, $280.80 \pm 39.58 \mu\text{m}$, $281.35 \pm 47.15 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Proliferatif retinopati olan hasta grubunda başlangıç 3. ve 6. aylardaki ortalama görme düzeyi ciddi non-proliferatif retinopati grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,00$). Görme düzeyinin değişiminde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı ortalama değerlerinde ve bu parametrelerin değişiminde iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Retinopati tipine göre görme, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlık değişimleri şekil 4.5 'te gösterilmiştir.

Şekil.4.5- Retinopati tipine göre görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı (n=111).

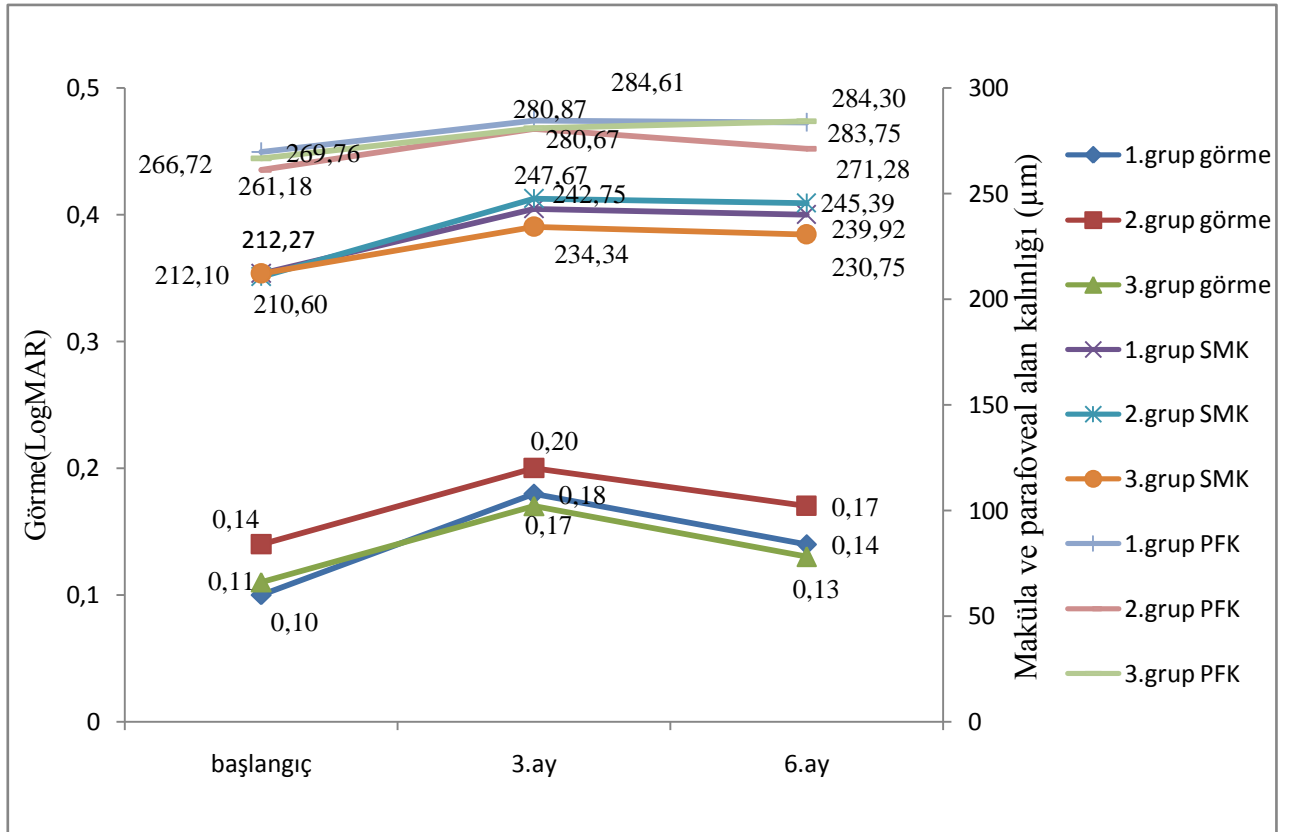


Hastalar kan şekeri regülasyon durumlarına göre 3 gruba ayrıldı. HbA1c düzeyi $6,5 \text{ mg/dl}$ ' nin altında olan hastalar iyi metabolik kontrol (1.grup) , $6,5-7,5 \text{ mg/dl}$ arası olan hastalar orta derecede metabolik kontrol (2.grup), $7,5 \text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde olan hastalar kötü metabolik kontrol olarak değerlendirildi (3.grup). Tüm gözler incelendiğinde ilk grupta (n=54), 2.grupta (n=28) ve 3.grupta (n=29) başlangıç görme düzeyleri sırası ile $0.10 \pm 0.11 \text{ LogMAR}$, $0,14 \pm 0.13 \text{ LogMAR}$, $0,11 \pm 0.14 \text{ LogMAR}$, 3.

aydaki görme düzeyleri 0.18 ± 0.14 LogMAR, 0.20 ± 0.17 LogMAR, 0.17 ± 0.15 LogMAR, 6.aydaki görme düzeyleri 0.14 ± 0.11 LogMAR, $0,17 \pm 0.20$ LogMAR, $0,13 \pm 0.18$ LogMAR idi. Santral maküla kalınlığı başlangıçta $212.27 \pm 30.87 \mu\text{m}$, $210.60 \pm 40.60 \mu\text{m}$, $212.10 \pm 47.30 \mu\text{m}$ 3.aydaki santral maküla kalınlıkları $242.75 \pm 53.73 \mu\text{m}$, $247.67 \pm 118.61 \mu\text{m}$, $234.34 \pm 62.10 \mu\text{m}$, 6.aydaki santral maküla kalınlıkları ise kalınlıkları $239.92 \pm 45.78 \mu\text{m}$, $245.39 \pm 85.88 \mu\text{m}$, 230.75 ± 58.47 idi. Parafoveal alan kalınlıkları başlangıçta $269.76 \pm 30.55 \mu\text{m}$, $261.18 \pm 36.79 \mu\text{m}$, $266.72 \pm 34.91 \mu\text{m}$ 3.aydaki parafoveal alan kalınlıkları $284.61 \pm 37.51 \mu\text{m}$, $280.67 \pm 69.52 \mu\text{m}$, $280.87 \pm 41.99 \mu\text{m}$, 6.aydaki parafoveal alan kalınlıkları ise kalınlıkları $283.75 \pm 47.65 \mu\text{m}$, $271.28 \pm 58.55 \mu\text{m}$, $284.30 \pm 43.03 \mu\text{m}$ idi. Gruplar arasında görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı ortalama değerlerinde ve bu parametrelerin tedavi sonrası değişiminde anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

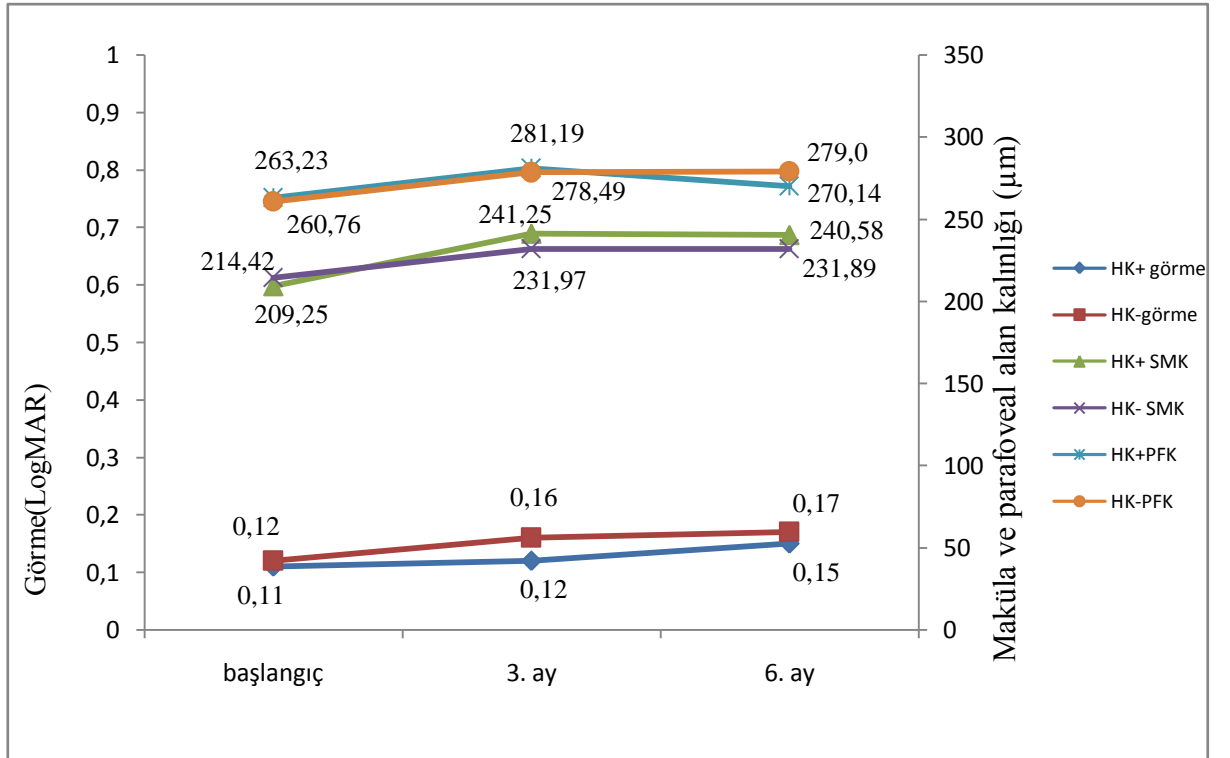
HbA1c düzeyi ile görme düzeyi ilişkisi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı değişimi şekil 4.6' da gösterilmiştir.

Şekil.4.6- Tüm gözlerde HbA1c düzeyi ile görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı ilişkisi (n=111).



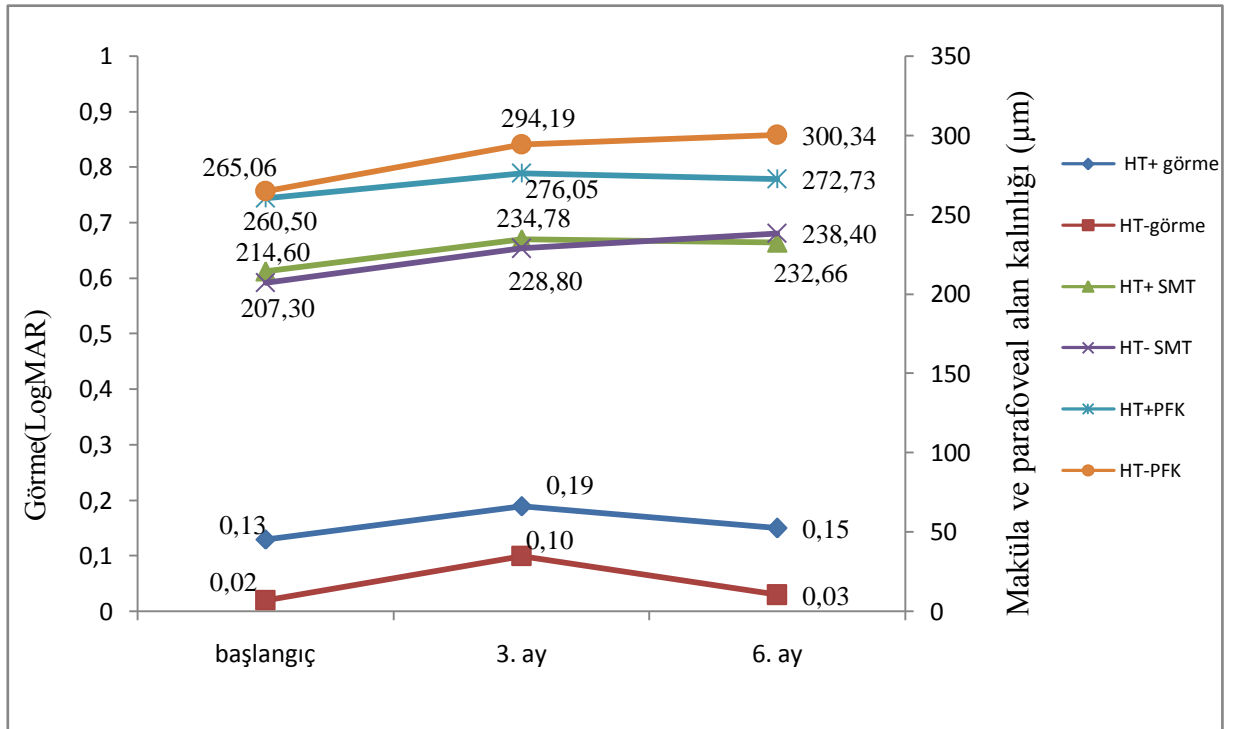
Sistemik faktörlerin etkisininin daha doğru incelenebilmesi için her hastanın sadece sağ gözünü içerecek şekilde analizler tekrarlandı. Hiperkolesterolemisi olan hastaların gözlerinde (n=12) başlangıç, 3.ay ve 6. aylardaki görme seviyesi sırası ile $0,11 \pm 0,13$ LogMAR, $0,12 \pm 0,14$ LogMAR, $0,15 \pm 0,18$ LogMAR olarak ölçüldü. Hiperkolesterolemisi olmayan hastaların gözlerinde (n=49) ölçülen görme düzeyleri ise sırası ile $0,12 \pm 0,13$ LogMAR, $0,16 \pm 0,15$ LogMAR, $0,17 \pm 0,17$ LogMAR idi. Hiperkolesterolemisi olmayan hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $214,42 \pm 34,76 \mu\text{m}$, $231,97 \pm 63,12 \mu\text{m}$, $231,89 \pm 56,95 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $260,76 \pm 33,34 \mu\text{m}$, $278,49 \pm 41,74 \mu\text{m}$, $279,00 \pm 46,15 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Hiperkolesterolemisi olan hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $209,25 \pm 42,54 \mu\text{m}$, $241,25 \pm 67,10 \mu\text{m}$, $240,458 \pm 61,02 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $263,23 \pm 26,29 \mu\text{m}$, $281,19 \pm 48,19 \mu\text{m}$, $270,14 \pm 50,70 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı (Şekil.4.7) Hiperkolesterolemi varlığı ile görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlık değişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Şekil.4.7- Sağ gözlerde hiperkolesterolemi varlığında ve yokluğunda görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı (n=61).



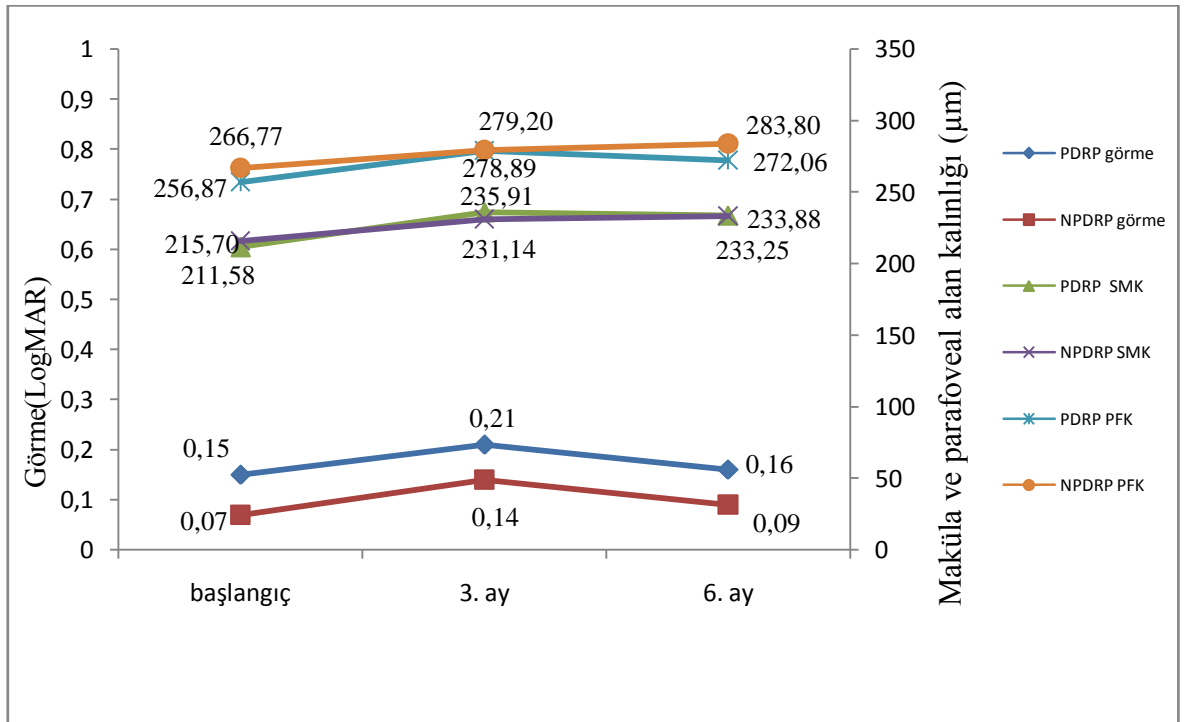
Hipertansiyonla olan ilişkiye bakıldığında hipertansif hastalarda sağ gözlerde (n=51) başlangıç, 3. ay ve 6. aylardaki görme seviyesi sırası ile $0,13 \pm 0,13$ LogMAR, $0,19 \pm 0,15$ LogMAR, $0,15 \pm 0,15$ LogMAR olarak ölçüldü. Hipertansiyonu olmayan hastaların gözlerinde (n=10) ölçülen görme düzeyleri ise sırası ile $0,02 \pm 0,06$ LogMAR, $0,10 \pm 0,06$ LogMAR, $0,03 \pm 0,06$ LogMAR idi. Hipertansiyon olmayan hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $207,30 \pm 33,10 \mu\text{m}$, $228,80 \pm 55,49 \mu\text{m}$, $232,66 \pm 58,35 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $265,06 \pm 28,56 \mu\text{m}$, $294,19 \pm 26,49 \mu\text{m}$, $300,34 \pm 28,37 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Hipertansiyonu olan hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $214,60 \pm 36,84 \mu\text{m}$, $234,78 \pm 65,36 \mu\text{m}$, $232,66 \pm 58,35 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $260,50 \pm 32,71 \mu\text{m}$, $276,05 \pm 44,76 \mu\text{m}$, $272,73 \pm 548,50 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı (Şekil.4.8). Sağ gözler için yapılan analizde de tüm gözlerdeki analizde olduğu gibi hipertansiyonu olan hasta grubunda başlangıç 3.ve 6.aydaki görme düzeyi ortalamaları hipertansiyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,00$). Görme düzeyinin tedavi ile değişimi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı ortalama değer ve değişimlerinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Şekil.4.8- Sağ gözlerde hipertansiyon varlığında ve yokluğunda görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı (n=61)



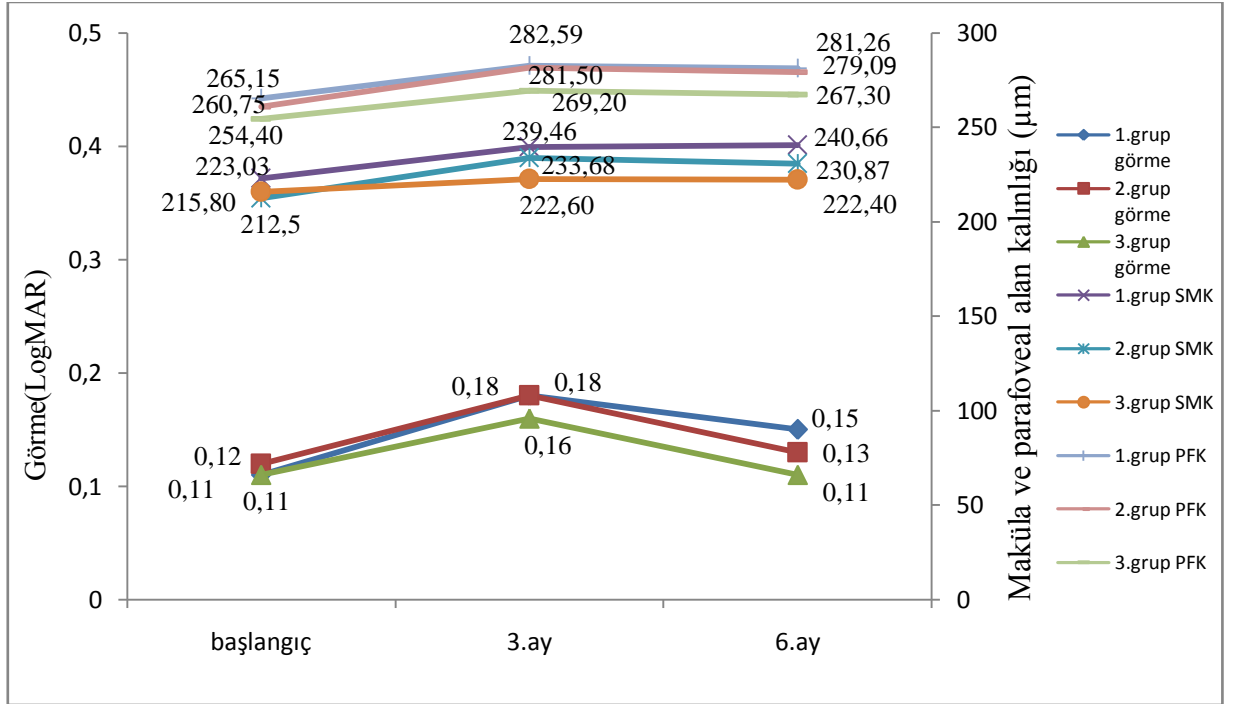
Ciddi non-proliferatif retinopatisi olan hastaların sağ gözlerinde (n=27) başlangıç, 3. ay ve 6. aylardaki görme seviyesi sırası ile $0,07 \pm 0,09$ LogMAR, $0,14 \pm 0,11$ LogMAR, $0,09 \pm 0,11$ LogMAR olarak ölçüldü. Proliferatif retinopatili hastaların sağ gözlerinde (n=34) ölçülen görme düzeyleri ise sırası ile $0,15 \pm 0,14$ LogMAR, $0,21 \pm 0,16$ LogMAR, $0,16 \pm 0,16$ LogMAR idi. Non-proliferatif retinopati hastalarında başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $215,70 \pm 34,55 \mu\text{m}$, $231,14 \pm 65,21 \mu\text{m}$, $233,25 \pm 50,11 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $266,77 \pm 31,34 \mu\text{m}$, $279,20 \pm 46,67 \mu\text{m}$, $283,80 \pm 45,42 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. Proliferatif retinopatisi olan hastalarda başlangıç, 3. ve 6. aylardaki santral maküla kalınlıkları sırası ile $211,58 \pm 37,69 \mu\text{m}$, $235,91 \pm 62,93 \mu\text{m}$, $233,88 \pm 63,23 \mu\text{m}$, olarak ölçüldü (Şekil. 9). Parafoveal alan kalınlıkları ise sırası ile $256,87 \pm 32,02 \mu\text{m}$, $278,89 \pm 39,93 \mu\text{m}$, $272,06 \pm 47,84 \mu\text{m}$ olarak hesaplandı. (Şekil.4.9). Proliferatif retinopati hastalarında başlangıç 3.ve 6.aydaki görme düzeyi ciddi nonproliferatif retinopati grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p=0,00$), görme düzeyinin tedavi sonrası değişimin oranında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı ortalama değerleri arasında ve bunların tedavi sonrası değişiminde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Şekil.4.9- Sağ gözlerde retinopati tipi ile görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı (n=61)



HbA1C düzeyi sağ gözler için incelendiğinde ilk grupta (n=30), 2. grupta (n=16) ve 3. grupta (n=15) başlangıç görme düzeyleri sırası ile 0.11 ± 0.12 LogMAR, 0.12 ± 0.13 LogMAR, 0.11 ± 0.16 LogMAR 3. aydaki görme düzeyleri 0.18 ± 0.14 LogMAR, 0.18 ± 0.16 LogMAR, 0.16 ± 0.15 LogMAR 6. aydaki görme düzeyleri 0.15 ± 0.14 LogMAR, 0.13 ± 0.16 LogMAR, 0.11 ± 0.14 LogMAR idi. Santral maküla kalınlıkları başlangıçta; $223.03 \pm 33.72 \mu\text{m}$, $212.50 \pm 30.77 \mu\text{m}$, $215.80 \pm 42.62 \mu\text{m}$, 3. ayda; $239.46 \pm 61.09 \mu\text{m}$, $233.68 \pm 79.63 \mu\text{m}$, $222.60 \pm 50.29 \mu\text{m}$, 6. ayda ise $240.66 \pm 48.12 \mu\text{m}$, $230.87 \pm 75.85 \mu\text{m}$, $222.40 \pm 53.65 \mu\text{m}$ idi. Parafoveal alan kalınlıkları başlangıçta; $265.15 \pm 33.18 \mu\text{m}$, $260.75 \pm 30.12 \mu\text{m}$, $245.0 \pm 32.81 \mu\text{m}$, 3. ayda; $282.59 \pm 40.27 \mu\text{m}$, $281.50 \pm 48.62 \mu\text{m}$, $269.25 \pm 42.13 \mu\text{m}$, 6. ayda ise $281.26 \pm 48.49 \mu\text{m}$, $279.09 \pm 48.84 \mu\text{m}$, $267.30 \pm 42.86 \mu\text{m}$ idi. Gruplar arasında görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı ortalama değerlerinde ve bu parametrelerin değişiminde anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Sağ gözlerde HbA1C düzeyine göre oluşturulan grupların görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlık değişimleri şekil 4.10'da gösterilmiştir.

Şekil.4.10- Sağ gözlerde HbA1c düzeyi ile görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı ilişkisi (n=61).



Her iki gözde atılan lazer şut sayısı, diyabet süresi ve kullanılan ilaç çeşidi ile görme düzeyi değişimi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlık değişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; ciddi non-proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati hastalarında, panretinal fotokoagulasyon sonrası 3. ayda görme düzeyinin anlamlı olarak azaldığını, santral maküla kalınlığının ve parafoveal alan kalınlığının arttığını, 6. ayda görmenin tekrar artarak başlangıç seviyesine yaklaştığını ancak santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığında 3. ve 6. aylar arasında anlamlı bir değişimin olmadığını gördük. Görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığındaki bu değişimler tedavi altındaki hiperkolesterolemi ve hipertansiyondan etkilenmedi. 10 mg/dl altındaki HbA1c düzeyi ve retinopatinin tipi lazer tedavisinin görme düzeyi, santral maküla kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığına etkisini değiştirmedir.

Günümüzde diyabetik retinopati, gelişmiş batı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda en sık körlük nedenidir (14,42). Retinopatinin gelişimi ve ilerleyişi ile ilgili birçok risk faktörü belirlenmiştir. Bunların en önemlileri; diyabetin evresi, diyabet süresi, kan glukoz seviyesi ve HbA1c düzeyleridir (10,14).

Diyabetik hastaların birçoğu proliferatif retinopati ve komplikasyonları nedeni ile görme yeteneğini kaybetmesine rağmen, günümüzde diyabetli hastalardaki görme kayıplarının en önde gelen nedeni “diyabetik makula ödemi” dir. Diyabetik retinopatinin hemen her aşamasında karşılaşılabilen diyabetik makula ödemi, non-proliferatif dönemdeki görme kayıplarının %80’inden sorumludur (30).

Tüm dünyada önde gelen körlük nedenlerinden biri olması, diyabetik retinopati tedavisi için birçok araştırma yapılmasını sağlamıştır. Diyabetik retinopati gelişimini engelleyen etkin bir farmakolojik ajan halen yoktur. Son zamanlarda DRP ve buna bağlı görme azalmalarını engellemek amacıyla pek çok göz hekimince vitreus içine kortizon ya da bazı anti-VEGF ajanların enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmakta (50), ya da pars plana vitrektomi cerrahisi uygulanmakta ise de (60); klasik olarak önerilen tedavi seçenekleri, “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) ve “U.K Prospective Diabetes Study “(UKPDS) tarafından etkinliği ortaya konmuş olan “sıkı kan şekeri regülasyonu” ile “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (30)” çalışmasında orta derecede görme kayıplarının %50 azaldığının gösterildiği “lazer fotokoagulasyonu” tedavisidir. Gerekli endikasyon ve uygun zamanlama ile lazer fotokoagulasyon tedavisi ağır görme kayıplarını ve proliferatif evreye geçişi büyük oranda önleyebilmektedir.

‘Double frequency’ fotokoagulatör (532 nm) ve çok atımlı lazer sistemleri (Pascal, Walon) günümüzde en sık kullanılan lazer çeşitleridir.

Proliferatif ve ciddi non proliferatif diyabetik retinopati tedavisinde halen en etkili tedavi yöntemi olan panretinal fotokoagulasyonun mevcut iyileştirici etkilerinin yanında siklopleji, miyopiye kayma, korneal duyarlılık azalması, retina ve koroid dekolmanı, kontrast duyarlılıkta azalma, görme alanı defektleri ve görme düzeyinde dalgalanmalar yapabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Kimi yazarlar panretinalin tek başına retina hemodinamiğini düzelterek maküler ödeme azaltarak görme keskinliğini arttırdığını (35) , kimi yazarlar ise çeşitli mekanizmalarla maküler ödeme arttırarak görme keskinliğini azalttığını belirtmiştir (31,47). Siddikaro ve arkadaşları panretinal fotokoagulasyon sonrası maküler ödemde iyileşme olduğunu ancak tedavi seans aralarında gecikme olmaması gerektiğini vurgulamıştır (66).

Gaucher ve arkadaşları tedavi öncesi diffüz diyabetik maküla ödemi olan 10 florid proliferatif diyabetik retinopati hastasının 17 gözü ile yaptığı retrospektif çalışmada, sadece panretinal fotokoagulasyon tedavisi ile $7,1\pm 2,68$ aylık takipte 11 gözde santral maküla kalınlığının $468\pm 113,63\mu\text{m}$ den $268,12\pm 54,67\mu\text{m}$ ye gerilediğini göstermişlerdir. Dört gözde maküler ödem stabil kaldı ve 2 gözde artış gösterdi. Maküla ödemi gerileyen 11 gözde görme keskinliği $0,402\pm 0,46$ logMAR dan $0,184\pm 0,12$ logMAR’a ilerledi. Gaucher ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada tüm hastalar kötü kontrollü tip-1 diyabeti ve hiçbir hasta hipertansif değildi. Tüm hastalar metabolik kontrolün yetersizliğiyle karakterize, uzun süre insüline bağımlı, ciddi retinal hemorajilerle karakterize florid retinopati hastasıydı. Tüm hastalar panretinal fotokoagulasyon öncesi kan şekeri regülasyonu için endokrinoloğa yönlendirilerek tedavileri düzenlendi. Gaucher yaptığı bu çalışma ile ilave tedavi olmaksızın iyi tamamlanmış panretinal fotokoagulasyon ve sıkı glisemik kontrolün diyabetik maküler ödemde spontan iyileşme yapabileceğini savunmuştur (35). Bizim hastalarımızın %82’si hipertansif idi ve %97’si tip-2 diyabeti. Tüm hastalarımızın tedavi öncesi santral maküla kalınlığı $300\mu\text{m}$ nin altındaydı.

Meyers ve arkadaşları panretinal fotokoagulasyon ile maküler ödemin arttığı bu nedenle spot sayısının azaltılması, enerji miktarının düşürülmesi ve lazerin 3-4 seansda tamamlanmasını önermişlerdir (53). Meyers ve arkadaşlarını çalışması OCT öncesi

döneme yapıldığı için, maküler ödem artışını FFA 'da perifoveal kapiller sızıntı varlığı ile göstermişlerdir. Maküla kalınlığı objektif olarak ölçülememiştir.

Diyabetik retinopati Çalışma Grubu verilerine bakıldığında; argon lazer ile yapılan panretinal fotokoagulasyon sonrası %11 hastada görmede 1 sıra azalma, %3 hastada 2 sıra ve daha fazla azalma olduğu görülmektedir ve bu hastaların %14 hastada görme azalması kalıcı olmuştur (27). McDonald ve Schatz, 175 proliferatif diyabetik retinopati hastası ile yaptığı çalışmada , panretinal fotokoagulasyon sonrası % 14 hastada (%8) maküler ödem ve kalıcı görme azlığı bildirmiştir (51). Bu çalışma da OCT öncesi döneme dayanmakta olup, maküler ödem FFA ile tespit edilmiştir. Atmaca ve arkadaşlarının 898 proliferatif retinopatili gözde yaptığı bir çalışmada; panretinal fotokoagulasyon sonrası % 36 hastada görme keskinliği artmış, %47 hastada görme düzeyi stabil kalmış, %17 vakada ise görme keskinliği azalmıştır (9). Bu çalışmada OCT ile maküla ödeminde bakılmamıştır.

Maküla ödemindeki artış farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır ve bu mekanizmanın diyabete sekonder oluşan maküler ödemden farklı olduğu düşünülmüştür. Lazere ikincil olarak salınan proinflamatuvar sitokinler ödem gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Shimura ve arkadaşları 14 hasta ile yaptığı çalışmada, her iki gözü için vitrektomi gerektiren diyabetik retinopati hastalarının bir gözüne vitrektomi öncesi lazer fotokoagulasyon yapılmış, diğer gözlerine ise yapılmamıştır. Elde edilen vitreus materyali incelendiğinde, aynı hastaların panretinal fotokoagulasyon yapılan gözlerinde proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve RANTES düzeylerinin artmış olduğu görüldü. VEGF düzeyi lazer tedavisi yapılmayan gözden farklı değildi. Preoperatif lazer tedavisi vitrektomi sonrası postoperatif görme düzeyini etkilemedi (63).

OCT'nin yaygın kullanımı maküler kalınlığın objektif ölçümünü sağlamıştır. Maküler ödemin tesbitinde OCT klinik muayeneden çok daha sensitiftir. Yapılan çalışmalar 201µm-300µm düzeyindeki maküla ödeminin klinik olarak tanınmasının çok güç olduğunu göstermiştir (16).

Mevcut riskler göz önüne alındığında ileri diyabetik retinopati, iyi görme düzeyi ve maküler ödemi olmayan hastalarda panretinal fotokoagulasyonun çok dikkatli yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Proliferatif retinopatide panretinal fotokoagulasyon ilk seçenek iken yüksek riskli nonproliferatif retinopati tedavisinde iki çeşit görüş vardır. Birinci görüş bekleyip proliferatif evrede panretinal lazer uygulamak, diğer görüş ise erken lazer tedavisi uygulamak şeklindedir. ETDRS' nin 9 nolu raporu erken fotokoagulasyon yapılan grupta görme kaybının %2,6 olduğunu gösterirken geç fotokoagulasyon grubunda bu oranı %3,7 olarak bilirmiştir (28).

Bizim çalışmamıza başlangıçta maküler ödemi olmayan ciddi non proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar alındı. Hastaların 30' unda (%45) ciddi nonproliferatif retinopati, 36 'sında (%56) proliferatif retinopati vardı. Hastalara sırası ile nazal, inferior,superior ve temporal kadranslara birer hafta aralıklarla dört seansta bitecek şekilde panretinal fotokoagulasyon tedavisi uygulandı. ETDRS raporlarında önerildiği gibi tek seansda 900 şuttan fazla lazer yapılmadı. Lazer tedavisi öncesi, tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği bakıldı ve OCT ile santral makula ve parafoveal alan kalınlıkları ölçüldü. Sağ gözler ve tüm gözler için istatistiksel hesaplama yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda görme düzeyi lazer tedavisi sonrasındaki 3. ayda azalmasına rağmen 6. ayda tekrar artış gösterdi. Altıncı aydaki nihai görme başlangıç düzeyinden daha düşüktü ancak başlangıç görme düzeyi ile arasında anlamlı fark yoktu. Santral makula kalınlığı ve parafoveal alan kalınlığı ise görme azalmasına paralel olacak şekilde lazer tedavisi sonrası 3. ayda artış gösterdikten sonra 6. ayda tekrar azalma serine girdi ancak 6. ve 3. aylardaki değerler arasında anlamlı fark yoktu. Nihai makula ve parafoveal alan kalınlığı başlangıç seviyesinden anlamlı olarak fazlaydı. Anatomik iyileşme ve fonksiyonel iyileşme 6. ayda paralel değildi. Ancak Browning ve arkadaşlarının bazı maküler ödemi olan gözlerde görmenin iyi olması ve bazı ödemi olmayan gözlerde görmenin kötü olmasından yola çıkarak yaptıkları çalışmada maküler kalınlık değişimi ve fonksiyonel değişimin korele olamayabileceğini göstererek, görme fonksiyonunun henüz tam bilinmeyen kompleks faktörlerden etkilendiğini ve makula kalınlığının bunlardan sadece biri olduğunu savunmuşlardır (17).

Lee ve arkadaşlarının ciddi nonproliferatif ve proliferatif retinopatisi olan 30 hastanın 60 gözü ile yaptığı çalışmada hastalara 2 haftalık aralıklarla 4 seansda panretinal fotokoagulasyon uygulandı. Tedavi sonrasında üç aylık periyotlarla görme keskinliği bakılarak ve OCT çekilerek hastalar 12 ay boyunca takip edildi. Hastalarda

görme düzeyindeki değişim anlamsızken, makula ödemindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (47). Bizim çalışmamızda görme 3. ayda azalmasına rağmen 6. ayda artarak tekrar tedavi öncesi düzeye yaklaştı. Makula kalınlığı ise Lee ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi artış gösterdi. Ancak bizim çalışmamızda takip süresi 6 aydı. Lee ve arkadaşları panretinal fotokoagulasyonu 2 haftalık aralıklarla yapmış ve görmenin stabil kalmasını buna bağlamışlardır. Bizim hastalarımızda panretinal 1' er hafta aralıklarla 4 seansda yapıldı. Lee ve arkadaşları argon lazer ve büyük lazer spotları ile (500µm) fotokoagulasyonu tamamlarken, bizim hasta grubumuzda 'double frequency' lazer kullanıldı.

Panretinal fotokoagulasyonda argon lazer kullanımı son zamanlarda yerini daha çok double-frequency lazer ve çok atımlı sistemlere bırakmıştır. Nagpal ve arkadaşlarının 60 diyabetik retinopati hastasının bir gözüne 532 nm standart lazer, diğer gözlere multispot patern lazer (PASCAL) ile panretinal fotokoagulasyon yaptığı çalışmasında multispot patern lazer yapılan hastalarda tedavi süresinin yaklaşık 4 kat kısaldığı ve ağrının daha az olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası 3.ve 6.aylarda OCT ile ölçülen maküla kalınlığında ve görme düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiş ancak santral 15° ve 15°-30°lik alandaki retinal sensitivite PASCAL ile fotokoagulasyon yapılan grupta daha fazla bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (57).

Argon lazer ve double frequency lazerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, argon lazer yapılan hastalarda spot genişlemesinin daha fazla görüldüğü ancak uzun dönem tedavi etkinliğinin benzer olduğu gösterilmiştir (13).

Shimura ve arkadaşları ciddi non proliferatif ve proliferatif retinopatisi olan 64 göz ile yaptıkları bir çalışmada parafoveal kalınlık değişiminin görme üzerindeki etkisini incelediler. Lazer tedavisi sonrası 24 hafta boyunca takip edilen hastaların %80'den fazlasında görme düzeyinde değişiklik gözlenmedi. Görme düzeyi azalan hastalar geriye dönük olarak incelendiğinde, bu hastalarda tedavi öncesi parafoveal alan kalınlığının 300µm den fazla olduğu görüldü. Yine bu çalışmada panretinal fotokoagulasyon sonrası 1. yılda maküler ve parafoveal ödemin artmış olduğu ancak görmenin etkilenmediği görüldü (65). Bizim çalışmamızda da parafoveal alan kalınlığı ve maküla kalınlığı 3. ayda artarken, 3. ve 6. aylar arasında anlamlı değişiklik olmadı. Altıncı aydaki santral maküla kalınlığı ve parafoveal kalınlık başlangıç düzeyine göre

istatistiksel anlamlı olacak şekilde fazlaydı. Altıncı aydaki artmış maküla kalınlığına rağmen görme düzeyinde başlangıca göre anlamlı değişim yoktu. Ancak uzun dönemdeki sonuçları incelemek faydalı olabilir.

Fong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada panretinal fotokoagülasyon sonrası en sık görme azlığı nedeninin maküler ödem gelişimi olduğunu söyleyerek maküler ödem gelişiminde en önemli faktör olarak tedavi öncesindeki maküla ödem varlığını göstermiştir. Bunun dışında yüksek enerji ve fazla lazer şütünun da maküler ödem gelişimini tetikleyen ilave etkenler olduğunu belirtmişlerdir (33). Bizim hastalarımızın hiçbirinde tedavi öncesi OCT ile ölçülen santral makula kalınlığı 300µm den fazla değildi ve tek seansda 900 şütün üzerine çıkılmadı.

Shimura ve arkadaşlarının görme düzeyi tam olan 36 ciddi non proliferatif diyabetik retinopati hastasının 72 gözü ile yaptığı çalışmada, hastaların bir gözüne haftalık, diğer gözüne iki haftalık periyotlarla toplamda dört seansda bitecek şekilde panretinal fotokoagülasyon uygulandı. Tedavi sonrası 16. haftada yapılan değerlendirmede, %10 hastada görme düzeyinde azalma ve OCT ile bakılan makula kalınlığında artış tespit edildi. Haftalık tedavi edilen gözlerdeki makula kalınlık artışı daha fazlaydı ve takiplerde bu gözlerde iyileşme süresi daha uzundu.(64) .

Diyabetik retinopati ve maküler ödem gelişiminde sistemik faktörlerin önemi bilinmektedir. Diyabetin tipi retinopati gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus geç yaşlarda (40-50) başlar ve retinopati daha sakin seyrederek. İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus ise erken yaşlarda başlar ve agresif seyrederek (61). Bizim olgularımızın 2' si (%3) IDDM, 64'ü (%97) IDDM idi. Bu nedenle bu iki grup arasında diyabetik retinopati gelişim açısından karşılaştırma yapılamadı.

Hastanın yaşı retinopati gelişiminde bir diğer önemli risk faktörüdür. İlerleyen yaş ile vasküler sahadaki değişiklikler, kan-retina bariyerindeki hasar ve retina pigment epitelinin pompa fonksiyonunun bozulması ile retinopati insidansı artar ve retinopati kliniği daha hızlı ilerler (42) . Bizim hastalarımız en az 24, en fazla 80 ve ortalama 57 ± 10 yaşında idi.

Diyabetin süresi de önemli bir risk faktörüdür. Diyabet süresi arttıkça retinopati görülme sıklığı da artmaktadır. Bizim hastalarımızda diyabet süresi minimum 3 yıl,

maksimum 32 yıl ve ortalama 15 ± 6 yıl idi. Bazı hastalarda diyabet tanısı anında retinopatinin varlığı diyabet tanısının konulmasında geikme olabileceğini gösterirken, tip-2 diyabetli hastaların % 5’inde tanı anında retinopati olabilmektedir. Diyabetin süresi maklopatiden çok proliferatif hastalığa geçişle ilişkilidir.

Retinopati gelişiminde hiperglisemi ve HbA1c düzeyleri de önemli risk faktörleri arasındadır. Glikolize hemoglobin düzeyini gösteren HbA1c yaklaşık 3 aylık glisemik kontrolü gösterdiği için metabolik kontrol göstergesi olarak kan glukoz düzeyinden daha değerlidir. Düşük HbA1C düzeyi iyi metabolik kontrol göstergesidir. Artmış HbA1c düzeyi insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabette retinopati gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (59). Engerman ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada iyi metabolik kontrolün erken dönemde mikroanevrizmaları önlediği ancak daha ciddi retinopati olan olgularda retinopatiyi geri döndüremediği gözlemlenmiştir (32). Bizim hasta grubumuzda HbA1c düzeyi en düşük 5 mg/dl, en yüksek 10,0 mg/dl ve ortalama 7 mg/dl idi. Hastalar HbA1c düzeyi <6,5 mg/dl, 6,5 mg/dl -7,5 mg/dl ve >7,5 mg/dl olarak 3 gruba bölündüğünde gruplar arasında HbA1c düzeyi ile görme düzeyi değişimi, santral makula kalınlığı değişimi ve parafoveal alan kalınlığı değişimi arasında fark bulunmadı.

Hipertansiyonun, hiperlipideminin, anemi ve renal yetmezliğin diyabetik retinopati ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. ETDRS 2 ve 4 nolu raporlarında tokluk kan şekerinin 140 mg/dl ve altında, HbA1c düzeyinin 7mg/dl ve altında, diastolik kan basıncının 90 mmHg ve altında olmasının ve renal yetmezlik bulgularının olmamasının tedaviye cevabı arttırdığını rapor etmiştir (29). Bizim alışmamızda renal yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı ve hastaların hiçbirinin anemisi yoktu.

Diyabetik hastalarda yükselmiş arteriyel basınç düzeyinde retina kan akımı otoregölasyonu olamamaktadır. Hipertansiyon retina vasküler yapılarda endotelial hasar yapmakla birlikte, gerilen retina endotelinde VEGF ve reseptörlerini arttırmaktadır (2). UKPDS sistolik kan basıncındaki her 10 mm Hg düşmenin mikrovasküler komplikasyonları %13 azalttığını vurgulamıştır (71). Wisconsin epidemiyoloji çalışması göstermiştir ki; tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında, sistemik kan basıncı kontrolü diyabetik retinopatinin başlamasını azalttığı gibi mevcut retinopati progresyonu da yavaşlatmaktadır. (42). Bizim hastalarımızın 54’ü (%82) hipertansiyon hastasıydı ve hepsi antihipertansif kullanmaktaydı. Hipertansiyonu olmayan grupla karşılaştırıldığında, hipertansiyonu olan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ve 6.

ayda ölçülen görme düzeyi daha azdı. Ancak görme düzeyinin lazer tedavisi ile değişiminde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Maküla ve parafoveal alan kalınlık ortalama değerleri ve değişimleri arasında anlamlı fark yoktu. Hipertansif gruptaki ortalama görme düzeylerinin daha düşük olması mikrovasküler dolaşımın bu hasta grubunda daha bozuk olma eğiliminde olmasına ve maküler iskemi gelişimine daha yatkın olmalarına bağlanabilir. İki grup arasında lazer etkileri bakımından fark olmaması tüm hipertansiflerin düzenli antihipertansif kullanmasına bağlı olabilir.

ETRDS çalışması yüksek düzeydeki serum lipidlerinin (trigiserid, düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein) mevcudiyetinde makülada eksuda gelişim riskinde artma ve görmede azalma bildirmiştir. Bizim hastalarımızın 13'ünde (%19,70) hiperkolesterolemi tespit edildi. Bizim hastalarımızda serum kolesterol düzey yüksekliği ile makula kalınlığı, parafoveal alan kalınlığı ve görme düzeyi ortalama değerleri ve bunların tedavi ile değişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bu durum hiperkolesterolemisi olan tüm hastalarımızın kolesterol düşürücü medikasyon alıyor olmasına bağlanabilir. Wright ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hiperkolesterolemisi ve retinopatisi olan diyabetik hastalarda, fenofibrat ile lazer tedavi gereksiniminin plaseboya göre %34 azaldığını göstermişlerdir (73).

Bütün tedavi yöntemlerinde olduğu gibi lazer fotokoagulasyonun da komplikasyonları mevcuttur. Maküler ödem, görme alanında daralma, gece görme güçlüğü, kontrast duyarlılıkta azalma gibi sorunlar hekimleri alternatif lazer tedavilerine ve lazer dışı tedavi arayışına itmiştir. Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki panretinal fotokoagulasyonun dört seansa tamamladığı hasta grubuyla karşılaştırıldığında, tek seansa tamamlanan hastalarda maküler ödem, görme azalması, koroid dekolmanı, miyopiye kayma ve göziçi basıncı artışı gibi komplikasyonlar daha fazladır. Lazer fotokoagulasyonun bazı hastalarda çok ağırlı olması da tedaviyi kısıtlayabilen faktörler arasındadır. Çok atımlı lazer sistemleri ile bu sorun azaltılmaya çalışılmıştır. Alternatif tedavi seçeneği olarak yapılan intravitreal enjeksiyonların erken dönemde retinal vasküler sızıntıları azaltabileceği gösterilmiş olsa da ciddi nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatinin uzun dönem tedavisinde panretinal fotokoagulasyon halen altın standart olan tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda ciddi non proliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatisi olup, başlangıçta maküla ödemi olmayan gözlerde 1'er hafta arayla 4 seansta yapılan panretinal fotokoagulasyonun görme üzerinde 6. ayda anlamlı

etkisinin olmadığını gördük. Tedavi öncesi maküler ödem varlığının OCT ile objektif olarak tespit edilip bu hasta grubunda dikkatli olunması ve gerekirse intravitreal anjeksiyon yapılması, tedavinin birer hafta aralıklarla ve 3-4 seansda uygulanmasının, tek seansda 900 şutdan fazla lazer uygulamaktan kaçınmanın maküler ödem ve bazı diğer komplikasyonların gelişimi için koruyucu olabileceği unutulmamalıdır. Son dönemde kullanımı yaygınlaşan mikropulse diod lazer (810 nm) retina pigment epiteli ve koryokapillarisini daha az etkileyerek kısa süreli yanıklar oluşturmaktadır. Mikropulse diod lazer ile yapılan panretinal fotokoagülasyon yapılan çalışmalarda maküla ödemi ve görme azalması gibi komplikasyonların daha az olduğu gösterilmiştir (49). Bu lazerlerin kullanımının yaygınlaşması ile ideal tedavi parametreleri belirlenerek komplikasyonlar azaltılabilir.

6. SONUÇ:

Ciddi nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatide, panretinal fotokoagulasyon 3.ayda maküla ödeminde artış ve görme düzeyinde azalmaya neden olmuştur. Santral maküla kalınlığındaki artış 6. ayda devam ederken görme 6.ayda başlangıç seviyesine yaklaşmıştır. Hipertansiyon ve proliferatif retinopatisi olan hastaların tüm aylardaki ortalama görme düzeyinin, hipertansiyonu olmayan ve ciddi non-proliferatif retinopatisi olan gruba göre düşük olmasına rağmen, tedavi ile olan değişim gruplar arasında farklı değildir. Tedavi altındaki hipertansiyon ve hiperkolesterolemi, retinopatinin tipi santral maküla kalınlığının ve parafoveal alan kalınlığının tüm aylardaki ortalama değerlerini ve lazer tedavisi ile olan değişimi etkilememiştir. HbA1c düzeyi, diyabet süresi ve toplamda atılan lazer şut sayısı lazer tedavisinin görme düzeyine, maküla ve parafoveal alan kalınlığına etkisini değiştirmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Aiello L.M., (1994), Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. *Principles and practice of ophthalmology* (Albert and Jakobiec principles), Saunders Co .Philadelphia, pp: 747-782.
2. Aiello, L. P., Avery, R. L., Arrigg, P. G., Keyt, B. A., Jampel, H. D., Shah, S. T., et al. (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331(22), 1480-1487.
3. Aiello, L. P., Cahill, M. T., & Wong, J. S. (2001). Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 132(5), 760-776.
4. American Academy of Ophtalmology, (2008-2009), Retinanın Vasküler hastalıkları, *Retina Vitreus*, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, s:109-128.
5. American Academy of Ophtalmology, (2008-2009), Retina Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım, *Retina Vitreus*, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, s:20-31.
6. American Academy of Ophthalmology, (2003). *Preferred Practice Pattern: Diabetic Retinopathy*. American Academy of Ophthalmology, Education library, pp:11-16.
7. Amirika A., Puliafato C.,(1999), Lasers for vitreoretinal diseases.In:Regiello C.D., Brown G.J., Flynn Hw, *Vitreoretinal disease:The Essentials*, New York pp:609-629.
8. Ansquer, J. C., Crimet, D., & Foucher, C.(2011). Fibrates and statins in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol*, 12(3), 396-405.
9. Atmaca, L.S., Batioğlu F., İdil A. (1997). Tip 2 Diabetes Mellitusda rubeosis iritis ve neovasküler glokom. *MN Oftalmoloji*,4:222-4.
10. Atmaca, L.S., Sönmez P.A. (2002). Nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatide ışık koagülasyonu. *Ret-Vit*;10:103-112.
11. Aydın, P., Akova P.,(2010). Retina Hastalıkları, *Temel Göz Hastalıkları*, Güneş kitapevi 2. Baskı. Ankara s:524-543.
12. Aydın, P., Akova P.,(2010). Görüntüleme Yöntemleri, *Temel Göz Hastalıkları*, Güneş kitapevi 2. Baskı. . Ankara s:70-74.
13. Bandello, F., Brancato, R., Lattanzio, R., Trabucchi, G., Azzolini, C., & Malegori, A. (1996). Double-frequency Nd:YAG laser vs. argon-green laser in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: randomized study with long-term follow-up. *Lasers Surg Med*, 19(2), 173-176.
14. Bayraktar, M.Z.,(2000). Diabetik Retinopatinin epidemiyolojisi. *Diabetik retinopati* . (Editörler :Özkan Ş., Akar S.), Dilek Ofset, İstanbul, s:2000:23-36.
15. Bhagat, N., Grigorian, R. A., Tutela, A., & Zarbin, M. A. (2009). Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*, 54(1), 1-32.

16. Brown, J. C., Solomon, S. D., Bressler, S. B., Schachat, A. P., DiBernardo, C., & Bressler, N. M. (2004). Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 122(3), 330-335.
17. Browning, D. J., Glassman, A. R., Aiello, L. P., Beck, R. W., Brown, D. M., Fong, D. S., et al. (2007). Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 114(3), 525-536.
18. Browning, D. J. (2010). Interpreting thickness changes in the diabetic macula: the problem of short-term variation in optical coherence tomography-measured macular thickening (an american ophthalmological society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*, 108, 62-76.
19. Buabud, J. C., Al-latayfeh, M. M., & Sun, J. K. (2010). Optical coherence tomography imaging for diabetic retinopathy and macular edema. *Curr Diab Rep*, 10(4), 264-269.
20. Centers for disease control and prevention: Blindness caused by diabetes--Massachusetts, 1987-1994. (1996). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 45(43), 937-941.
21. Ceriello, A., Ihnat, M. A., & Thorpe, J. E. (2009). Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*, 94(2), 410-415.
22. Chappelow, A. V., Tan, K., Waheed, N. K., & Kaiser, P. K. (2012). Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol*, 153(1), 137-142 e132.
23. Chew, E. Y., Klein, M. L., Ferris, F. L., 3rd, Remaley, N. A., Murphy, R. P., Chantry, K., et al. (1996). Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*, 114(9), 1079-1084.
24. Chew F.Y., Ferris F.L., 2006. Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Retina* (Stephan j Ryan). Elsevier inc., fourth edition, China 1271-1284.
25. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329(14), 977-986.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. (1991). ETDRS report number 7. *Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 741-756.
27. Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1981). Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical applications of DRS findings. DRS report no:8 *Ophthalmology*, 88:583-600.
28. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 766-785.

29. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1987). Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report number 2. *Ophthalmology*, 94(7), 761-774.
30. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. (1985). Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol*, 103(12), 1796-1806.
31. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 823-833.
32. Engerman, R. L., & Colquhoun, P. J. (1982). Epithelial and mesothelial basement membranes in diabetic patients and dogs. *Diabetologia*, 23(6), 521-524.
33. Fong, D. S., Girach, A., & Boney, A. (2007). Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina*, 27(7), 816-824.
34. Frank, R. N. (1991). On the pathogenesis of diabetic retinopathy. A 1990 update. *Ophthalmology*, 98(5), 586-593.
35. Gaucher, D., Fortunato, P., LeCleire-Collet, A., Bourcier, T., Speeg-Schatz, C., Tadayoni, R., et al. (2009). Spontaneous resolution of macular edema after panretinal photocoagulation in florid proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 29(9), 1282-1288.
36. Giusti, C. (2001). Retinopathy in juvenile diabetes: a 10-year (1990-2000) review. *Pediatr Diabetes*, 2(2), 83-93.
37. Hattori, T., Matsubara, A., Taniguchi, K., & Ogura, Y. (2010). Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo. *Curr Eye Res*, 35(2), 146-154.
38. Idris, I., & Donnelly, R. (2006). Protein kinase C beta inhibition: A novel therapeutic strategy for diabetic microangiopathy. *Diab Vasc Dis Res*, 3(3), 172-178.
39. J.J Kanski. (2011). Akkiz maküla hastalıkları, *Klinik oftalmoloji*. Güneş tıp kitapevi, 7. Baskı, Ankara, s:601-611
40. Karadeniz, Z. S., Yılmaz, M.T., (2007). Duration of diabetes and prevalence of diabetic retinopathy: Istanbul diabetic retinopathy study-IDRS results 1. *Diabetes & metabolic syndrome: Clinical Research & Reviews* 1(1), 43-48.
41. Kim JW, Ai E, (1999). Diabetic retinopathy. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW *Vitreoretinal disease, The Essentials*, New York 133-159.
42. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 102, 520-532.
43. Kohner, E. M. (1993). Diabetic retinopathy. *BMJ*, 307(6913), 1195-1199.
44. Kowluru, R. A., & Chan, P. S. (2010). Metabolic memory in diabetes - from in vitro oddity to in vivo problem: role of apoptosis. *Brain Res Bull*, 81(2-3), 297-302.

45. Kowluru, R. A., & Chan, P. S. (2007). Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*, 2007, 43603.
46. Kuwabara, T., & Cogan, D. G. (1963). Retinal vascular patterns. VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol*, 69, 492-502
47. Lee, S. B., Yun, Y. J., Kim, S. H., & Kim, J. Y. (2010). Changes in macular thickness after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and no macular edema. *Retina*, 30(5), 756-760.
48. Liwei, Z., Chen, B., & Tang, L. (2011). Metabolic memory: mechanisms and implications for diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 96(3), 286-293.
49. Luttrull, J. K., Musch, D. C., & Spink, C. A. (2008). Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*, 22(5), 607-612.
50. Massin, P., Audren, F., Haouchine, B., Erginay, A., Bergmann, J. F., Benosman, R., et al. (2004). Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*, 111(2), 218-224; discussion 224-215.
51. McDonald, H. R., & Schatz, H. (1985). Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina*, 5(1), 5-10.
52. Mendivil, A., & Cuartero, V. (1996). Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after scatter photocoagulation. Two years of follow-up. *Retina*, 16(3), 222-227.
53. Meyers, S. M. (1980). Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 90(2), 210-216.
54. Michaelson, I.C., (1948). The mode of development of vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 68:137-180.
55. Midena, E., & Vujosevic, S. (2012). Diagnosing and monitoring diabetic macular edema: structural and functional tests. *Int Ophthalmol*.
56. Motiejunaite, R., & Kazlauskas, A. (2008). Pericytes and ocular diseases. *Exp Eye Res*, 86(2), 171-177.
57. Nagpal, M., Marlecha, S., & Nagpal, K. (2010). Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retina*, 30(3), 452-458.
58. Nguyen, Q. D., Tatlipinar, S., Shah, S. M., Haller, J. A., Quinlan, E., Sung, J., et al. (2006). Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 142(6), 961-969.
59. Orhan, Y., (2001). Endokrinoloji metabolizma ve beslenme hastalıkları. *Diabetes mellitus*. Sencer E(editör) , Nobel Tıp Kitapevi, s:246-285.
60. Patel, J. I., Hykin, P. G., Schadt, M., Luong, V., Fitzke, F., & Gregor, Z. J. (2006). Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina*, 26(1), 5-13.

61. Platnick, LP. (1999). Diabetes Mellitus. In: Oski's Pediatric Principles and Practice, McMillian JA, De Angelis CD, Feign RD, Warshaw JB, *Lippincott Williams & Wilkins*, Philadelphia, 1793-1803.
62. Sander, B., Mogensen, M., Jorgensen, T. M., & Andersen, P. E. (2011). Optical coherence tomography-current technology and applications in clinical and biomedical research. *Anal Bioanal Chem*, 400(9), 2699-2720.
63. Shimura, M., Yasuda, K., Nakazawa, T., Abe, T., Shiono, T., Iida, T., et al. (2009). Panretinal photocoagulation induces pro-inflammatory cytokines and macular thickening in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247(12), 1617-1624.
64. Shimura, M., Yasuda, K., Nakazawa, T., Kano, T., Ohta, S., & Tamai, M. (2003). Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*, 110(12), 2386-2394.
65. Shimura, M., Yasuda, K., Nakazawa, T., & Tamai, M. (2005). Visual dysfunction after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Am J Ophthalmol*, 140(1), 8-15.
66. Sidikaro, Y. (1993). Laser photocoagulation in diabetic retinopathy. *Ophthalmol Clin North Am* 6:473-477.
67. Simo, R., & Hernandez, C. (2008). Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*, 51(9), 1574-1580.
68. Singh, A., & Stewart, J. M. (2009). Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*, 49(2), 1-11.
69. Tapp, R., Sicree, R., Shaw, J., Zimmet, P. (2006). Complications of diabetes. 3rd. Ed. *Diabetes Atlas*, Delice Gan. Hoorens printing, Belgium, pp:111-149.
70. Tıbbi Retina. (2009). Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Patogenezi, Türk oftalmoloji derneği eğitim yayınları no:10, 1. Baskı, s:151-173.
71. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131), 837-853.
72. Weiwei, Z., & Hu, R. (2009). Targeting carbonic anhydrase to treat diabetic retinopathy: emerging evidences and encouraging results. *Biochem Biophys Res Commun*, 390(3), 368-371.
73. Wright, A. D., & Dodson, P. M. (2011). Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye (Lond)*, 25(7), 843-849.