

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAŞLANGIÇ VE NONPROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİDE**  
**KALSİYUM DOBESİLAT KULLANIMININ OKÜLER KAN AKIMI**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Neslihan TÜREDİ**

**TRABZON-2013**

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAŞLANGIÇ VE NONPROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİDE**  
**KALSİYUM DOBESİLAT KULLANIMININ OKÜLER KAN AKIMI**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Neslihan TÜREDİ**

**Tez Danışmanları**  
**Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU**  
**Prof. Dr. Hidayet ERDÖL**

**TRABZON-2013**

## ONAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Araştırma Görevlisi **Dr.Neslihan TÜREDİ'nin** hazırladığı “**Başlangıç ve nonproliferatif diyabetik retinopatide kalsiyum dobesilat kullanımının oküler kan akımı üzerine etkisi**” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Danışman Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU**

---

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

**Prof. Dr. Nurettin AKYOL**

---

**Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU**

---

**Prof. Dr. Hidayet ERDÖL**

---

**Prof. Dr. Osman BAHADIR**

---

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet KOLA**

---

Tarih: ....../.../201... Bu tez KTÜ Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun ....../.../.... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır. ....

## ÖNSÖZ

Öncelikle uzmanlık tezim “Başlangıç ve nonproliferatif diyabetik retinopatide kalsiyum dobesilat kullanımının oküler kan akımı üzerine etkisi” isimli tez çalışmasının tüm aşamalarında bana destek ve yardımını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok kıymetli bilgiler öğrendiğim değerli tez danışmanlarım Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU ve Prof. Dr. Hidayet ERDÖL’e, KTÜ Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nın değerli hocaları Prof. Dr. Nurettin AKYOL, Doç. Dr. Adem TÜRK ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet KOLA’ya iyi bir eğitim alabilmem için harcamış oldukları gayret ve sabırlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim. Birlikte görev yaptığım tüm asistan arkadaşlarım, anabilim dalı hemşireleri ve diğer personelimize de teşekkür ederim. Son olarak beni yetiştiren ve bir iyi bir doktor olabilmem için her türlü maddi ve manevi fedakarlığı yapan kıymetli annem ve babama, kardeşlerime ve elbette sevgili eşim Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ’ye, yorgunluğumu bana bir çırpıda unutturan biricik kızım Ela’ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Neslihan TÜREDİ

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
TABLolar LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
RESİMLER LİSTESİ .....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ .....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
3. MATERYAL VE METOD .....	29
4. BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	44
6. ÖZET .....	51
7. SUMMARY .....	53
8. KAYNAKLAR .....	55

**TABLolar LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Grup I ve grup II Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 2.</b> Grup I ve grup II SKB, DKB, görme düzeyi, GİB, POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR bazal değerleri.....	36
<b>Tablo 3.</b> Ara değerlendirme dönemi olan 3. ayda grup I ve grup II SKB, DKB, görme düzeyi, GİB, POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR değerleri.....	37
<b>Tablo 4.</b> Son değerlendirme dönemi olan 6. ayda grup I ve grup II SKB, DKB, görme düzeyi, GİB, POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR değerleri .....	38
<b>Tablo 5.</b> Grup I ve grup II 'ye ait bazal ve 6.ay retinal mikroanevrizma alanlarının miktarları .....	42

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 1.</b> Grup I ve II’de sağ ve sol gözlerde ortalama görme düzeyi değişimleri.....	39
<b>Şekil 2.</b> Grup I ve II’de sağ ve sol gözlerde ortalama göz tansiyonu değişimleri .....	39
<b>Şekil 3.</b> Grup I ve II’de sağ ve sol gözlerde ortalama POKA değişimleri .....	39
<b>Şekil 4.</b> Grup I ve II’de sağ ve sol gözlerde ortalama PA ölçümü değişimleri .....	40
<b>Şekil 5.</b> Grup I ve II’de sağ ve sol gözlerde ortalama PV ölçümü değişimleri .....	40
<b>Şekil 6.</b> Grup I ve II’de sağ ve sol gözlerde ortalama MNI ölçümü değişimleri.....	40
<b>Şekil 7.</b> Grup I ve II’de sağ ve sol gözlerde ortalama PEQ ölçümü değişimleri .....	41
<b>Şekil 8.</b> Grup I ve II’de sağ ve sol gözlerde ortalama IDR ölçümü değişimleri.....	41
<b>Şekil 9.</b> Çalışmanın başlangıcında (Bazal) ve son değerlendirme dönemi olan altıncı ayda grup I ve grup II’ye ait retinal mikroanevrizma alanlarının miktarları .....	43

**RESİMLER LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Resim 1.</b> FFA görüntüsü ve mikroanevrizma alanlarının boyanması.....	30
<b>Resim 2.</b> Manuel segmentasyon metodu ile lezyon alanının hesaplanması .....	31
<b>Resim 3.</b> Çalışmada kullanılan ‘Paradigm Dicon’ marka pulsatil oküler kan akımı Analizatörü.....	32
<b>Resim 4.</b> Bir olguda pulsatil oküler kan akımı analizatörü ile oküler kan akımının Ölçümü .....	32
<b>Resim 5.</b> Çalışmadaki bir olguya ait pulsatil oküler kan akımı analizatörü çıktısı .....	33



## KISALTMALAR LİSTESİ

AGEs	İleri Glikozilasyon Son Ürünleri (Advanced Glycation End Products)
AMD	Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (Age Related Macular Degeneration)
BDR	Başlangıç Diyabetik Retinopati (Background Diabetic Rethynopathy)
CDI	Renkli Doppler Görüntüleme (Color Doppler Imaging)
CRA	Santral Retinal Arter (Central Retinal Artery)
CSME	Klinik Anlamlı Maküler Ödem (Clinically Significant Macular Edema)
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DMÖ	Diyabetik Maküler Ödem
DR	Diyabetik Retinopati
DRS	Diyabetik Retinopati Çalışması (Diabetic Rethynopathy Study)
EDV	Diyastol Donu Hız (End diastolic velocity)
ETDRS	Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışma Grubu (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group)
FFA	Fundus Flöreseyn Anjiografi
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
GİB	Göz İçi Basıncı
HbA1c	Glikolize hemoglobin
ICG	İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi
IDR	İçe Akım Süresi (Inflow Duration Ratio)
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu
İVTA	İntravitreal Triamsinolon Asetonid
KD	Kalsiyum Dobesilat
KMÖ	Kistoid Maküler Ödem
LDF	Lazer Doppler Akım Ölçer (Laser Doppler Flowmetry)
LDV	Lazer Doppler Velosimetri

MA	Mikroanevrizma
MFV	Mean flow velocity
MNI	En Yüksek Net İçe Akım (Maximum Net Inflow)
ml	Mililitre
mv	Milivolt
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NPDR	Non Proliferatif Diyabetik Retinopati
NVD	Disk Neovaskülarizasyonu
NVE	Optik Disk Dışında Retinanın Herhangi Bir Yerinde Neovaskülarizasyon (Neovascularisation Elsewhere)
NV	Neovaskülarizasyon
OKA	Oküler Kan Akımı
OKT	Optik Koherens Tomografi
OPB	Oküler Perfüzyon Basıncı
PA	Atım Amplitüdü (Pulse Amplitude)
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PEQ	Pulsatilite Denklik İndeksi (Pulsatility Equivalence Index)
PKC	Protein Kinaz C
POKA	Pulsatil Oküler Kan Akımı
PPDR	Preproliferatif Diyabetik Retinopati
PRP	Panretinal Fotokoagülasyon
PV	Atım Hacmi (Pulse Volume)
PVD	Posterior Vitre Dekolmanı
RI	Resistive İndex
RPE	Retina Pigment Epiteli
SKB	Sistolik Kan Basıncı
sn	Saniye
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WESDR	Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'unda görülmektedir (1). Diyabetes Mellitusun akut ve kronik komplikasyonları bulunmaktadır. Kronik komplikasyonlar mortalite ve morbiditeden sorumludur. Diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biri de diyabetik retinopatidir (DR). DR, perisit kaybı, endotel ve bazal membran hasarı ile seyreden bir mikroanjiopatidir. DR günümüzde en fazla körlüğe neden olan hastalıktır (2).

Diyabetik retinopati, gelişim evresine göre başlangıç, non-proliferatif, preproliferatif ve proliferatif evre olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (3,4). Diyabetik retinopati gelişimini önlemek veya geciktirmek için, özellikle hastalığın ilk evrelerinde kan glukoz düzeyi ve kan basıncı kontrolünün önemli olduğu belirtilmektedir (5). DR tedavisinde ileri evre komplikasyonlarda lazer fotokoagülasyon ve vitreoretinal cerrahi uygulanmaktadır. Bunun yanında son yıllarda medikal tedavide gelişmeler sağlanmıştır. Antioksidanlar, aldoz redüktaz ve ileri glikolizasyon son ürün inhibitörleri, protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ve intravitreal kortikosteroid enjeksiyonları DR'nin önlenmesi amacıyla tedavide kullanılan ajanlardır. Bu tedavilerle DR gelişimi ve komplikasyonlarının engellenmesi sağlanabilmektedir (6).

Oküler kan akımı (OKA), değişik tekniklerle non-invaziv olarak ölçülebilir (7). Bu tekniklerden biri de her kalp atımı sırasında göz içi basınç değişimlerini ölçerek retina, koroid ve uveya giren toplam kan miktarını belirleyen pulsatil oküler kan akımı (POKA) yöntemidir. Gerçek zamanlı bir pnömotometre yardımıyla kan akımının pulsatil komponentinin hacimsel ölçümleri yapılır (8).

Diyabetik retinopatide mikrovasküler geçirgenliği azalttığı ve antioksidan özelliği ile kullanılmakta olan Kalsiyum dobesilat'ın (KD) Tip II diyabetli olgularda glisemik kontrolden bağımsız olarak kan-retina bariyerinin korunmasında etkin olduğu tespit edilmiştir (9,10). KD günümüzde kronik venöz yetmezlik gibi mikrovasküler dolaşım

bozuklukları, diyabetik retinopati ve hemoroidal atakların semptomatik tedavisi gibi alanlarda kullanılmaktadır.

Çalışmamızda başlangıç ve nonproliferatif diyabetik retinopati tedavisinde mikrovasküler permeabilite bozukluğunu azaltarak kan-retina bariyerinin korunmasında etkin olduğu düşünölen Kalsiyum dobesilat'ın retinanın beslenmesi için önemli bir belirteç olan oküler kan akımı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabet ve Diyabetik Retinopati

#### 2.1.1. Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), genetik ve immün yapının sebep olduğu bir dizi patolojik olaylar sonucu, beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun; etkisizliği, kısmi azlığı veya kesin yokluğu sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hemen hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan kronik, metabolik bir hastalıktır (2).

Diyabet, genel olarak iki klinik şekilde görülmektedir (11):

- Tip 1 DM: %5-10 oranında görülür. Pankreas adacık beta hücrelerinin tahribatı sonucu gelişen insülin yetmezliği asıl nedendir.
- Tip 2 DM: Tüm DM vakalarının %90-95'inden sorumludur ve asıl neden insülin direncidir.

Diyabetes Mellitus'da hiperglisemi süresi ve şiddetiyle doğru orantılı olarak kronik tahrip edici mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon oranı artmaktadır (12). Diyabetes Mellitus'un makrovasküler komplikasyonları; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonlardır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise DR, nöropati ve nefropatidir (13).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü, şu anda dünya üzerinde yaklaşık 170 milyon DM hastası olduğunu ve 2030 yılında bu rakamın 360 milyona çıkacağını tahmin etmektedir (14). Amerikan Diyabet Birliği tarafından yapılan yeni bir çalışmada ABD nüfusunun yaklaşık

%8'inin (17 milyon kişi) diyabetten etkilendiği ve yakın gelecekte bu oranın daha da artacağı belirtilmektedir (15).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-64 yaş arası yeni tanı almış körlük olgularının en sık sebebi DR'dir. Her yıl yeni körlük olgularının %10'undan, 45 yaşın üzerinde ise %20'sinden sorumludur. DR, diyabetli hastalarda görme kaybının en önemli nedenidir ve diyabetik komplikasyonlara sahip hastaların yaklaşık %49'unda görülmektedir. Bu oran Amerika Birleşik Devletlerinde %47, gelişmiş Avrupa ülkelerinde %39'dur. Diyabetik hastalarının yaklaşık %25'de herhangi bir evrede DR olduğu düşünülmektedir (16, 17).

Diyabetin süresi arttıkça retinopati prevalansı da artmaktadır. Beş yıldan daha az süre ile tip 1 diyabete sahip hastalarda retinopati prevalansı %17 iken bu oran 15 yıl ve daha fazla diyabetli hastalarda % 97.5'lere varmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda ise insülin kullanan grupta retinopati prevalansı 15 yıldan sonra %80'lerin üzerine çıkmaktadır (18).

## 2.2. Retina Anatomisi

Retina, sklera ve koroidden sonra göz küresinin en içteki üçüncü tabakasıdır. Ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,5 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi retina pigment epiteli (RPE) ile komşudur ve retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile RPE'den ayrılmıştır.

Retina komşu pigment epiteli ve altındaki skleranın şeklini alsa bile pigment epiteline sadece iki bölgede; optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır. Pigment epiteliyle sensoriyel retina birbirlerine sadece yaslanmış olup aralarında anatomik bağ yoktur. Retina dekolmanı, santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda sensoriyel retina, pigment epitelinden kolaylıkla ayrılır. Retina, arka kutup (maküla), ekvator ve ora serrata olarak üç bölgeye ayrılır. Histolojik olarak retina on katmandan oluşur (19). Dıştan içe doğru:

1. Retina pigment epiteli
2. Fotoreseptör tabakası
3. Dış limitans zarı
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka

6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Gangliyon hücreleri katı
9. Siner lifleri tabakası
10. İç limitans zarı

### **2.2.1. Retina Pigment Epiteli**

Retina pigment epiteli tek sıralı, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler Bruch zarına yapışık olup, küboid yapıda melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu bağlantılar sıvının ve iyonların serbest geçişini engellediğinden sıvının subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanılır. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte, pigment epitelinin kan-retina bariyerini oluşturmasına yol açar.

Pigment epiteli fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur. RPE hücreleri retinanın farklı bölgelerinde şekil ve boyut farklılıkları göstermektedir. Maküla bölgesindeki hücreler daha küçük çapta iken (10-14mikron), periferde hücreler düz ve daha geniş çaptadır (60 mikron). Pigment epiteli hücreleri foveada, periferdekilere göre daha yüksek, dar ve pigmentlidirler. Bu nedenle fluoresein anjiyografisinde fovea, koroid fluorensasının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür.

### **2.2.2. Fotoreseptör Tabakası**

Fotoreseptör hücreleri gözün arka segmentine ulaşan görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada koni ve basil olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır.

Basiller karanlıkta, koniler aydınlıkta işlev yaparlar. Foveada hiç basil bulunmazken koniler en yüksek konsantrasyona sahiptir. İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler ışıkta renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Konilerin toplam sayısı yaklaşık 6,5 milyondur. Konilerin sayısında merkezden periferiye doğru hızlı bir düşüş gözlenir. Basil hücreleri

foveoladan 0,5 mm uzaklıktan itibaren bulunurlar. 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Retinada toplam basil sayısı yaklaşık 120 milyondur. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

### **2.2.3. Dış Limitans Zarı**

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer.

### **2.2.4. Dış Nükleer Tabaka**

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

### **2.2.5. Dış Pleksiform Tabaka**

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Normal retinada kalınlığı 2 mikron olmasına karşılık, fovea çukurluğunun kenarında clivusta 50 mikronu bulur. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek Henle katını oluştururlar.

### **2.2.6. İç Nükleer Tabaka**

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

### **2.2.7. İç Pleksiform Tabaka**

Foveolada bulunmayan iç pleksiform kat ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.



### 2.2.8. Gangliyon Hücreleri Katı

Üçüncü nöron olan gangliyon hücreleri katıdır. İç pleksiform kat gibi foveolada bulunmaz.

### 2.2.9. Sinir Lifleri Tabakası

1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur ve korpus genikulatum lateralede sonlanır. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır.

### 2.2.10. İç Limitans Zarı

Retinanın en iç katı olan iç limitans zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürüklüdür (19).

## 2.3. Retinanın Topografik Anatomisi

Retina topografik olarak iki bölümde incelenir: Santral retina (maküla) ve periferik retina.

### 2.3.1. Maküla

Santral retina ya da maküla bölgesi, histolojik olarak gangliyon hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur (19).

**a) Foveola:** Foveola 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir ve avaskülerdir. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmenin olduğu umbo yer alır (19).

**b) Fovea:** Fovea, santral retinanın iç, yani vitreusa bakan yüzünde hafif bir çöküklük veya ekskavasyondur. Fovea, optik sinir başı merkezinin 4,0 mm temporalinde

ve 0,8 mm aşağısında olup yaklaşık 1,5 mm çapındadır.. Foveanın derinliği kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur. Foveanın santral 0,57 mm çaplı bölgesi fotoreseptör olarak sadece konileri içerir (19).

**c) Parafovea:** Parafovea foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir (19).

**d) Perifovea:** Perifovea 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir (19).

### 2.3.2. Periferik Retina

Periferik retina yakın perifer ve uzak perifer olarak iki bölge halinde incelenmektedir (19).

**a) Ekvator:** Yakın periferde perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3mm genişlikteki bölgedir. Koroidin drenajını sağlayan vorteks venleri ekvatorunda, saat 1, 5, 7 ve 11 kadrantları hizasında retina altında konumlanmıştır. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada 60 mm'dir (19).

**b) Ora Serrata:** Ora serrata nöral retinanın sonlandığı, silyer cisim ile retinanın birleştiği yerdir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada RPE silyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitans membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1mm'dir. Limbustan ora serrataya olan uzaklık temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir (19).

**c) Pars Plana:** Retinanın ora serratası ile silyer cismin pars plikatası arasında bulunur (19).

## 2.4. Diyabetik Retinopati Gelişimini Etkileyen Faktörler

### 2.4.1. Yaş ve Diyabetin Süresi

Diyabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesi açısından en önemli risk faktörü diyabet süresidir. Artan diyabet süresi, artmış diyabetik retinopati prevalansı ve şiddeti ile birlikte. WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy)'de 30 yaş altında diyabet tanısı konulanlarda proliferatif diyabetik retinopati (PDR) sıklığı 3 yıllık diyabetlilerde %0 iken, diyabet süresi 35 yılın üstüne çıktığında bu oran %67'ye yükselmektedir. 30 yaş ve üstünde diyabet tanısı konulanlarda ise PDR sıklığı diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda %2, buna karşılık diyabet süresi 15 yıl ve üstünde olanlarda %15.5 olarak bildirilmiştir. (20).

### 2.4.2. Kan Glukoz Düzeyi

Uzun süreli yüksek glukoz düzeylerine maruziyet, önce hücre metabolizmasında akut ve geri dönüşümlü değişikliklere, sonrasında ise makromoleküllerde geri dönüşümsüz değişikliklere neden olur. Hiperglisemi sonucu retinal hücrelerde pek çok biyokimyasal değişiklik görülür. Nöral hücreler ve müller hücrelerinde apoptoz artışı, endotelial hücre ve perisit kaybı sonucu aselüler damar ve hayalet perisit gelişimi bu değişikliklere örnek gösterilebilir (21, 22).

Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyredir. Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış için maküler ödem görülmesinde 1.44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir (23).

Hipergliseminin kontrolü, DR gelişimini önlemek veya geciktirmek için en iyi tedavi stratejisidir. Ancak sıkı glisemik kontrol, hayat boyu devam eden bu hastalıkta hipoglisemi gelişimi açısından tehlike arz edebilir. DM'da gebelik, puberte ve hipertansiyon DR gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir (24). Kötü glisemik kontrole sahip hastalarda PDR daha erken geliştiği belirtilmektedir (25).

### **2.4.3. Genetik Faktörler**

Diyabetik retinopati ile Gly482Ser ve MTHFR gen polimorfizminin ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Yine PDR'de; HLA-DR ve DR4 arasında pozitif korelasyon olduğu ileri sürülmektedir.

### **2.4.4. Sistemik Faktörler**

Diyabetik nefropati, retinopatinin bir göstergesi olabilir. Sistemik hipertansiyonla da retinopati arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (26). Retinopatisi olmayan diyabetik hastalar gebe kaldığında, başlangıç diyabetik retinopati (BDR) gelişme ihtimali yaklaşık %10'dur. Gebeliğin başında BDR'si olanlarda ise retinopatide ilerleme izlenebilir. Doğum sonrası bir miktar kendiliğinden gerileme olabilir (27).

### **2.4.5. Oküler Faktörler**

Yüksek miyopide diyabetik retinopati yavaş seyretmektedir. Asteroid hyalozis gibi vitreus dejenerasyonlarında, travma ve inflamatuvar hastalık gibi nedenlerle koryoretinal skar gelişen gözlerde DR'nin daha az şiddetli seyrettiği gözlenmiştir. Bu etkinin, retinal metabolizmanın yavaşlamasına bağlı olduğu iddia edilmektedir (28).

## **2.5. Diyabetik Retinopatide Patofizyoloji**

Diyabette, süregelen hiperglisemik çevre nedeniyle, kan retina bariyeri bozulur. Bu durum diyabetik retinopati gelişim sürecindeki en erken değişikliklerden biridir. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar çözülür ve bunun sonucunda makromoleküller damar dışına sızar. Kapiller bazal membran kalınlaşır ve kan damarlarında yapısal sertlik gelişir (29). Damar duvarının iç tarafındaki endotel hücreleri çoğalarak hasarlı alanı onarmaya çalışır. Bunun sonucunda kapiller blokaj gelişir ve küçük hemoraji odakları ve sarı birikintiler (sert esküdalar) meydana gelir. Perisit kaybı klinik olarak saptanamaz, ancak eksikliğinde oluşan mikroanevrizma DR'de en erken gözlenen bulgudur. Mikroanevrizmalar, retinal damar yapılarındaki tüm hücresel elemanların kaybı sonucu aselüler damar oluşumu neticesi ortaya çıkar. Bu bulgular, background (başlangıç)

retinopati olarak adlandırılır. Daha sonra, kapiller kan akımının olmadığı ve iskemi gelişen alanların kenarlarında anormal dilate kapillerlerin görülmesiyle karakterize non proliferatif evre meydana gelir. Non proliferatif retinopatinin şiddeti zamanla artar ve önce pre-proliferatif ve sonra proliferatif evreye geçilir. Proliferatif retinopatinin göstergesi retinal iskemi ve hipoksi sonucu gelişen neovaskülarizasyondur. Oluşan bu yeni retina damarları hayli fragil ve vitreye doğru büyüme eğilimindedir. İleri dönem komplikasyonlarından olan retinada fibröz proliferasyon ve vitreusda skar oluşumu, traksiyonel retina dekolmanına ve nihayetinde körlüğe yol açar (30).

### 2.5.1. Diyabetik Mikroanjiopatide Biyokimyasal Mekanizmalar

Diyabetik retinopati retinal prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres, sorbitol yolu aktivitesinde artma, miyoinozitol metabolizmasının değişmesi, protein Kinaz C sistemi, hemodinamik anormallikler başlıkları altında açıklanmaktadır (31).

**a) Non-enzimatik Glikozilasyon:** Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts)' lerin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE'ler ve sonuçta yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Bu gibi maddeler serbest radikal oluşumunu arttırırlar.

**b) Oksidatif Stres:** Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu durumda mikrotromboz oluşumlarına neden olur.

**c) Sorbitol Yolu:** Vücutta glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sobitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glikoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glikoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve miyoinozitol ortaya çıkar. Miyoinozitol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktarda glikoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve miyoinozitol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla ortaya çıkan yaygın vasküler disfonksiyondur (31).

**d) Miyoinozitol Metabolizmasının Değişmesi:** Diyabetiklerde glikoz, miyoinozitolün hem tübüluslardan reabsorpsiyonu hem de hücre içine alınmasını sağlayan Na-K ATPaz enzim transport sistemini yarışmalı olarak inhibe eder. Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının çalışmasını ve Na-K ATPaz enziminin etkisini uzatır. Buna bağlı olarak hücre içi miyoinozitol azalması sorbitol dehidrogenaz enzimini yavaşlatır ve poliol yoluna giren glikozdan fruktoz oluşumu yerine sorbitol miktarı artar. Sorbitol özellikle sinir iletimi ve diğer hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Normalde sinir hücrelerindeki miyoinozitol konsantrasyonu plazmadakinin 90-100 katıdır ve diyabetik hastalarda bu oranın azaldığı tespit edilmiştir (32).

**e) Protein Kinaz C Sistemi:** Serin-treonin protein kinaz ailesinin bir üyesidir. Protein kinaz C (PKC) hücrede uygun stimulan sonra sitozolden plazma membranına geçerek aktive olur. PKC'ın ciddi hücre fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glikoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini artırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden olmaktadır. Protein kinaz C aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücre proliferasyonu, bazal membran sentezi, hormon vesitokine cevabı düzenler. Renal mezankimal hücre kültürlerinde, retinal endotel ve aortik endotelde hiperglisemiye cevap olarak 1-2 diaçilgliserol seviyesi yükselir. Yükselmiş intrasellüler diaçilgliserol düzeyi PKC aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır (33, 34).

**f) Hemodinamik Anormallikler:** Yükselmiş hidrostatik basınç sonucu potansiyel zararlı etkiye sahip moleküllerin, immün komplekslerin ve proteinlerin damar duvarı ve bağ dokusu içine infiltrasyonlarında artış meydana gelir. Bazal membran kalınlaşmasında bu mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (35).

## 2.6. Diabetik Retinopati Sınıflaması

Diabetik retinopati genel olarak 4 evrede sınıflandırılır (4).

1. Preretinopati
2. Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)
3. Preproliferatif diyabetik retinopati (PPDR)
4. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

### 2.6.1. Preretinopati

Karakteristik özelliği oftalmoskopi ile görülebilen fundus lezyonlarının olmamasıdır. Tanı ancak, FFA, psikofizik ve elektrofizyolojik testlerle konabilir.

### 2.6.2. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

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

**a) Mikroanevrizmalar (MA):** Oftalmoskopik olarak gözlenebilen ilk değişikliklerdir. Esas olarak iç nükleer tabakada bulunurlar. Oftalmoskopik muayenede küçük kırmızı spotlar şeklinde görülürler. FFA'da erken venöz fazda ve ven tarafında görülürler. FFA'da oftalmoskopik muayeneden daha fazla sayıda MA gözlenir. Maküla temporalinde görülmeleri daha sıktır. Mikroanevrizma sayısındaki değişim, progresyon hakkında bilgi verir. Perisit kaybının kapiller duvarı zayıflatması ve progresif retinal hipoksiye karşı proliferatif hücrel cevap, MA oluşumunu açıklayıcı teorilerdir. Çapları 12-200 µm arasında değişir. Hem retinal kapillerlerde hem de koryokapillariste izlenirler. Perisit kaybının olduğu kapiller duvar bölgelerinde, kese şeklinde genişlemelerle başlarlar.

Bazal laminası bulunmasına rağmen, su ve büyük moleküllere geçirgendirler. Mikroanevrizmanın duvarı yeterince zayıfladığında, ruptüre olup intraretinal hemoraji veya retinal ödeme yol açabilir.

**b) İntraretinal Hemorajiler:** Retinadaki derinliklerine bağlı olarak çeşitli şekillerde görülebilirler. Hemorajiler orta ve derin tabakalarda lokalizeyse, nokta veya oval şekilli; yüzeysel tabakalarda lokalize ise, mum alevi veya iğ şeklinde görülürler. Kırılğan kapillerler veya mikroanevrizmalardan kaynaklanabilirler.

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

**d) Retinal Ödem:** İç kan retina bariyerinin bozulması sonucu oluşan retinal kalınlaşmayla karakterizedir. Retina saydamlığını bozarak, alttaki pigment epitel ve koroidin seçilmesini zorlaştırır.

**e) Maküler Ödem:** Diyabetik retinopatide, hangi evre olursa olsun, en yaygın görme kaybı sebebidir. Diyabette prevalansı %10 civarındadır. Maküler ödem, fokal veya diffüz olabilir.

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

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

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

Bu klasik sınıflandırmanın dışında; ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group) tarafından, KAMÖ (klinik anlamlı maküler ödem = clinically significant macular edema) kavramı tanımlanmıştır (5). KAMÖ tanımının kapsadığı lezyonlar:



- Fovea merkezinden itibaren 500 µm mesafe içinde kalan alandaki retinal kalınlaşma
- Fovea merkezinden itibaren 500 µm mesafe içinde kalan alanda sert eksudalar ve komşu retinada kalınlaşma
- Fovea merkezinden itibaren bir disk çapı alan içinde, en az bir disk çapı büyüklüğünde retinal kalınlaşma olarak tanımlanır.

### 2.6.3. Preproliferatif Diyabetik Retinopati

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

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

**b) Yumuşak Eksüdalar:** Sinir lifi tabakası infarktlarıdır. Prekapiller arteriyoller oklüzyona bağlı, aksonal iskemi neticesi görülürler.

**c) İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler:** Retinal kapillerlerdeki irregüler, segmental dilatasyonu tanımlamak için kullanılır. İntraretinal neovaskülarizasyon (NV) olarak da, şant damarı olarak da niteleyenler vardır. Oftalmoskopide NV'dan ayırt edilmeleri zordur. Ancak FFA'da NV bol miktarda sızdırırken, IRMA'da sızıntı çok hafiftir veya yoktur. Etraflarında geniş kapiller hipoperfüzyon alanları bulunur. IRMA'lar ana retinal kan damarlarını çaprazlamazlar ve sızıntı sonucu retinal ödeme sebep olabilirler (5).

### 2.6.4. Proliferatif Diyabetik Retinopati

Preproliferatif diyabetik retinopati 'li gözlerin yaklaşık yarısı, 12-24 ay içinde proliferatif safhaya geçer. Karakteristik bulgusu retina ve optik disk NV'udur. Yeni damar oluşumları, vitreoretinal ara yüzeye doğru büyüyerek, preretinal fibrozis, vitre içine ve

subhyaloid boşluğa kanama, traksiyonel retina dekolmanı ve körlüğe neden olurlar. PDR, rubeosis iridis ve neovasküler glokomla komplike olabilir.

Tüm diyabetiklerin yaklaşık %5-10'unu etkiler. Proliferatif damarlar genellikle venöz kökenlidir. Optik diskten veya optik diskin bir disk çapı yakınındaki alandan köken aldıklarında disk neovaskülarizasyonu (neovascularization of the disk: NVD), kalan diğer retina alanlarından köken aldıklarında ise diğer alanların neovaskülarizasyonu (neovascularization elsewhere: NVE) olarak isimlendirilirler. NV'ler, retinal hipoksi sonucu endotelial hücre proliferasyonu ve vitre kontraksiyonunu stimüle eden faktörlerin salınımı sonucu oluşur. Bu faktörler, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme hormonu (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olarak sıralanabilir. Bu faktörler arasında üzerinde en fazla çalışılanı VEGF'dir. PDR'li hastalardan alınan vitre örneklerinde, NPDR'li hastalara göre VEGF konsantrasyonunun anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir.

Vitreusun, proliferasyon gelişiminde mekanik etkisinin olduğu belirtilmektedir. Arka vitreus yüzeyi, proliferasyon sahalarında retinal damarlara yapışmış halde bulunur ve proliferatif dokunun tutunabileceği bir iskelet oluşturur ve bunun sonucunda traksiyonel kuvvetlere bağlı olarak traksiyonel retina dekolmanı gelişir. Daha önce gelişmiş arka vitre dekolmanı (PVD), traksiyonel retina dekolmanı gelişimini önler ya da en azından geciktirir.

NV, en sık optik sinir yakınında görülür. NVE'ler ise, nonperfüze retina alanlarına komşu olmaya meyillidir. NV, vitre içine veya ILM (iç limitan membran) altına kanamaya, fibrovasküler dokunun traksiyonuna sekonder, makülanın mekanik deformasyonu sonucu veya direkt olarak görme kaybına sebep olabilir.

**a) Vitreus Hemorajisi:** Vitreus kontraksiyonu sonucu, arka vitreye yapışık durumdaki frajil damarların yırtılması sonucu oluşur. Diyabetik vitre kanamalarının, %62-83'ü uyku esnasında meydana gelir. Bunun sebebi, kan glukoz düzeylerinde değişimler ve uyku esnasında hızlı göz hareketleri olabilir.

**b) Retina Dekolmanı:** Traksiyonel tiptedir. Regmatojen retina dekolmanının aksine, konkav ve hareketsizdir. Traksiyonlar sonucu, retinal yırtıklar da gelişebilir. Tanjansiyel traksiyon neticesi maküla distorsiyonu ortaya çıkabilir (36).

## 2.7. Ayırıcı Tanı

Oküler iskemik sendrom, Coats hastalığı, retinal ven tıkanıklıkları, hipertansif retinopati, retinal telenjektaziler, orak hücreli retinopati ve radyasyon retinopatisi, diyabetik retinopatiye benzer bulgular gösterebilirler (36).

## 2.8. Tedavi

Diyabetik retinopati gelişimini önlemek veya geciktirmek için, kan glukoz düzeyi ve kan basıncı kontrolünün insidans ve progresyonu azaltılabileceği belirtilmektedir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), tüm diyabetiklerde, diyabetik retinopatinin de dahil olduğu uzun süreli komplikasyonların, HbA1c miktarının %7'nin altında olması durumunda azaltılabileceğini belirtmiştir. Diyet ve egzersiz, kan glukoz regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu için, diyabetik hastalarda komplikasyon gelişimi açısından önemli role sahiptir (5).

Diabetik retinopati tedavisinde lazer fotokoagülasyon ve vitreoretinal cerrahinin yanı sıra son yıllarda medikal tedavide gelişmeler sağlanmıştır. Medikal tedavideki gelişmeler ile DR gelişimi ve ilerleyişinin yavaşlatılması amaçlanmaktadır.

### 2.8.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavi şu şekilde gruplandırılabilir (6).

#### 1. Antioksidanlar

-E vitamini

-C vitamini

#### 2. Aldoz Redüktaz İnhibitörleri

-Sorbiniil

-Ponalrestat

#### 3. İleri Glikolizasyon Son Ürün İnhibitörleri

-Aminoguanidin

-Pimagedin

#### 4. Protein Kinaz C İnhibitörleri

-Ruboksitaurin (LY333531)

-PKC412

## 5. Diğer Tedaviler

- Kalsiyum dobesilat, Aspirin, Provastatin, Danaproid sodyum, Lisinopril, Octreotid

### 2.9. Kalsiyum Dobesilat

Kalsiyum dobesilat (kalsiyum 2,5 dihidroksibenzen sülfonat) 40 yıl öncesinde tanımlanmış, yaklaşık 20'nin üzerinde ülkede kronik venöz yetmezlik, diabetik retinopati ve hemoroidal atakların semptomatik tedavisi olmak üzere 3 major endikasyon için kullanılan bir ilaçtır.

Diyabetik retinopati tedavisinde mikrovasküler geçirgenliği azalttığı ve antioksidan özelliği ile kullanılmakta olan KD Tip II diabetli olgularda glisemik kontrolden bağımsız olarak kan-retina bariyerinin korunmasında etkin olduğu tespit edilmiştir (9). Bu nedenlerle KD diyabetik retinopati tedavisinde ek bir ilaç tedavisi olabilme potansiyeline sahiptir. Ülkemizde Doxium® 500mg kapsül (Abdi İbrahim ilaç sanayi) ticari adıyla satılmaktadır.

#### 2.9.1. Farmakolojik Etkileri

**a) Kapiller Üzerine Etkisi ve Antioksidan Kapasiteleri:** Deneysel klinik çalışmalarda kalsiyum dobesilatın özellikle küçük damarlarda olmak üzere vasküler protektif özellikleri olduğu gözlenmiştir. KD kapiller damarlar üzerine selektif etki göstererek; histamin, serotonin, bradikinin, hyaluronidaz ve prostaglandinler gibi vazoaktif maddelerle indüklenmiş olan kapiller permeabilityi azaltır ve kapiller damarların direncini artırır. Reaktif oksijen türleri üzerinde temizleyici özellikleri olup antioksidan kapasiteleri mevcuttur. Ayrıca makro ve mikrovasküler endotelial hücrelerde NOS (nitrik oksit sentaz) aktivitesini artırır ve NO sentez ve salınımını etkileyerek kapiller endotelial hücre deskuamasyonunu azaltır. Bazal membranın bozulmuş kollagen biosentezini düzenler ve kapiller damarlara bu etkileri sonucu çeşitli nedenlerle oluşan kapiller alan harabiyetini önler. Ayrıca klinik çalışmalarla vasküler intima üzerinde koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir.

**b) Mikrosirkülasyondaki Etkileri:** Kalsiyum dobesilat prostaglandin F1-alfa, prostaglandin F2-alfa ve tromboksan B2 sentezini kısmi ya da doza bağımlı inhibe eder. Böylece kan seviyesinde trombosit agregasyonu ve trombogenezi inhibe eder, kan hiperviskozitesini düşürür, eritrositlerin agregasyonunu ve rijiditesini azaltır. Bu etkileri sonucu kan stazı, vasküler tıkanıklık ve iskemiye önler. Kan ve plazma viskozitesindeki azalmaya ilaveten bazı biyolojik parametrelerde de (fibrinojen, alfa1 ve alfa 2 globulinler) azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (37).

Bazı klinik çalışmalarında KD'nin PMNL'leri apoptozisten koruyucu özellikleri olduğu, PMNL ve eritrositlerde antioksidan türlerinde artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Çok iyi bilinmesede etkin bir antiagregandır ve bu özelliği ile neointimal hiperplazinin belirgin ölçüde azaldığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Kalsiyum dobesilatın plateletlerdeki serotonin salınımını antagonize ettiği, damar duvarında platelet birikintilerini yok ettiği ve böylece trombüs formasyonunu inhibe ettiği klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Farklı dozlarda yapılan çalışmalarda kalsiyum dobesilatın mikrosirkülasyondaki platelet agregasyonunu ve trombüs formasyonunu inhibe ederek antitrombotik etkilerinin olduğunu gösterilmiştir (37).

**c) Lenfatik Sistem Üzerine Etkisi:** Deneysel çalışmalarda lenfagog etkisi sonucu lenfödemi azalttığı, intralenfatik basıncı düşürüp sıvı girişini artırdığı ve torasik seviyede lenfatik akımı azalttığı görülmüştür. Lenfagog etkisi ile koroner arter oklüzyonu sonrasında myokardial infarktın boyutunu azalttığı ve akut myokard infarktüs biyomarkırlarını azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca kalsiyum dobesilatın uygulandığı deneklerde kardiyak lenfatik damarların sayısında da bir artış olduğu görülmüştür.

**d) Kollajen Değişikliğine Etkisi:** Transkapiller sızıntıdan ve kapiller bazal membranın kalınlaşmasından sorumlu olan kollajenin non-çapraz bağlarını azaltır ve kapiller bazal membranın kollajen çapraz bağlarını destekler (37).

### 2.9.2. Farmakokinetik Özellikleri

Ağız yoluyla alındığında, mide-barsak kanalından absorbe olur. Alınan dozun %50'si böbrek yoluyla, %50'si ise feçesle ilk 24 saat içinde atılır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %20-25'dir. Molekülün %90'ı değişmeden atılır. 500 mg kalsiyum dobesilat oral alımını takiben ilacın maksimum plazma konsantrasyonu (C max) düzeyleri 8 µg/ml ve gastrointestinal sistemden hızla emilim sonrası plazma zirve düzeyine (t max) 6

saatte ulaşır ve ilaç yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) 5 saattir. Serebrospinal sıvıya geçişi yoktur ve plasentadan geçmez. Emilimi sonrasında anne sütündeki konsantrasyonu çok düşüktür.

### **2.9.3. Yan Etkileri**

Güvenlik aralığı iyi olan bir ilaç olmasına rağmen nadir olsa da agranülositoz gibi ciddi yan etkiler rapor edilmiştir. Rapor edilen diğer nadir yan etkiler ise; 39-40°C'yi bulan ateş (eritematoz raş, artralji, fasiyal ödem, generalize ödem ve bukkal ülserasyonunda eşlik edebileceği), anafilaksi, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, baş ağrısı, vertigo, asteni, öfori, uykuya meyil, myalji, ürtiker, eritemotöz püstülozis, görme problemleri, taşikardi, aritmi, anjina pectoris, hematüri, akut karaciğer hasarı ve kilo artışıdır. (37)

### **2.10. Laser Tedavisi**

Fotokoagülasyon, harap edici bir tedavi yöntemidir. Işığın, oküler pigmentler (melanin, hemoglobin ve ksantofil) tarafından absorpsiyonu ve ısıya dönüştürülmesine dayanır. Fotokoagülasyonun etkinliği, ışığın oküler ortamları ne kadar penetre ettiğine ve hedefteki pigment tarafından ne kadar absorbe edildiğine bağlıdır. Yeterli miktarda enerji absorpsiyonunu takiben, dokularda enerjinin yaptığı primer hasar ve sonrasında da onarım başlar. Lazer, primer hasarı iyonizasyon, termal etki, termoakustik veya mekanik etki ya da fotoablasyon yoluyla oluşturur. RPE üzerine düşen lazer ışığı, melanin hücrelerinde ısınmaya ve sonuçta komşu RPE hücrelerinde, fotoreseptörlerin dış segmentlerinde ve koroidin yüzey elemanlarında ısı etkisiyle tahribata yol açar. Bu hasardan sonraki onarım sürecinde, glial skar dokusu gelişir (38).

#### **2.10.1. Panretinal Fotokoagülasyon (PRP)**

Panretinal fotokoagülasyonda, yaygın periferik nonperfüzyon alanlarına geniş yanıklar uygulanır. Yanıklar arasında, genelde bir yanık boyu boşluk bırakılır ve gri-beyaz bir yanık oluşturulur. Tedavi 1-4 seansta tamamlanır. PRP'nin birkaç seansta tamamlanması, PRP sonrası maküler ödem insidansını azaltır. Günümüzde PRP seanslarında Argon, Kripton, Diod Lazer olmak üzere üç farklı dalga boyuna sahip lazer çeşidi kullanılmaktadır.

PRP'nin en önemli komplikasyonları maküler hasar, (fovea yanığı, maküler ödem, maküler pucker) koroid ve retina hemorajisi, fibröz doku kontraksiyonu, gece körlüğü, renkli görmede bozulma, görme alanında daralma, iris yanıkları, koroidal efüzyon, vitreus hemorajisidir (38).

Tedavi edilmemiş PDR'nin prognozu son derece kötüdür. NV olan gözlerin yarısından fazlası, 5-6 yıl içinde, görme fonksiyonlarını kaybeder. PRP'nin diabetteki etkinliği, 1970'lerde ve 80'lerde yapılan 2 büyük randomize kontrollü çalışma ile DRS (Diabetic Retinopathy Study) ve ETDRS ile kanıtlanmıştır (5).

### **2.10.2. Fokal Lazer**

Diabetik maküler ödem (DMÖ) tedavisinde uygulanan bir yöntemdir. DMÖ için tedavi stratejisi, sızıntının nedenine ve yaygınlığına bağlıdır. Fokal sızıntı sonucu gelişen bir maküler ödemden bahsediliyorsa, mikroanevrizmalar direkt fotokoagüle edilirler. ETDRS çalışmasında, klinik anlamlı DMÖ'ü olan 1490 göze fokal lazer uygulanmış ya da lazersiz takip yapılmış, 3 yıl sonunda, lazer uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre, görme kaybının, belirgin biçimde az olduğu görülmüştür (39). Foveal yanık, santral görme alanı defekti, renkli görmede bozulma, retinal fibrozis ve lazer skarının genişlemesi, fokal lazerin yan etkileridir (40).

### **2.11. Diğer Tedaviler**

#### **2.11.1. İntravitreal Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler, potent antiinflamatuvar ve antianjiogenik etkilere sahiptir. İntravitreal triamsinolon (İVTA): triamsinolon asetonidin vitre boşluğuna enjeksiyonu), DMÖ'de etkinliği kanıtlanmış bir tedavi şeklidir. DMÖ' de belirgin etkinliğe sahip olmakla birlikte etkisi yaklaşık altı ay kadar sürmektedir. Ancak infeksiyon, glokom ve katarakt gelişimi gibi ciddi yan etkiler oluşturabilir (41).

### **2.11.2. İntraviteal Antianjiojenik ajanlar**

Günümüzde DMÖ tedavisinde VEGF baskılayıcı olarak 3 ajan kullanılmaktadır. Bu anti-VEGF ajanlardan Pegaptanib, Ranibizumab, Bevacizumab'ın DMÖ ve DRP'de de faydalı olduğu belirtilmektedir (42-44)

## **2.12. Cerrahi Tedavi**

### **2.12.1. Diyabetik Maküler Ödem'de Cerrahi**

Diffüz diyabetik maküler ödem, genellikle fokal lazere cevap vermemekte, ancak vitrektomiden yarar görebilmektedir Günümüzde, DMÖ hastalarında optik koherens tomografide vitreomaküler traksiyon varlığı vitrektomi için en önemli endikasyonu teşkil etmektedir (45).

### **2.12.2. Vitre Hemorajisi ve PDR'de Cerrahi**

Bir aydan uzun süren vitre hemorajisi varlığında veya traksiyonel retina dekolmanı gelişiminde vitreoretinal cerrahi düşünülmelidir (38).

## **2.13. Oküler Kan Akımı**

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



halkasını da oluştururlar. Bu arteryel halka optik sinirin ön kısmının bir bölümünü, peripapiller koroidi ve piamateri beslemektedir (7).

Koroidin dış tabakaları fenestrasız büyük damarlardan oluşmuş iken, iç tabakalarındaki damarlar nisbeten daha küçüktür. Koroidin en iç tabakası olan koriokapillaris, çok sayıda anastomoz yapan fenestralı kapillerlerden oluşur. Bu kapillerler, optik sinirin kapillerlerinden farklıdır. Kısa posterior silyer arterler optik sinir başının büyük kısmını ve koryokapillarisin ekvatora kadar olan bölümünü besler. Koryokapillarisin ekvatorun önündeki bölümü uzun arka silyer arterler ve ön silyer arterlerden beslenir. Uzun arka silyer arterler sklerayı deldikten sonra, suprakoroidal boşlukta öne doğru seyrederek ora serrata yakınlarında dal verirler. Ön silyer arter oftalmik arterin bir dalıdır. Oftalmik arterden çıktıktan sonra öne doğru seyrederek irisin büyük bir bölümünü beslemektedir. İrise ulaşmadan önce 8-12 dal verir ve bu dallar arkaya doğru yönelen uzun posterior silyer arterle birlikte ön koryokapillarisini besler. Ön koryokapillaris ile arka koryokapillaris arasında fonksiyonel anastomoz gösterilememiştir. Bunun sonucunda, periferik koroidal sınır bölgesi (peripheral choroidal watershed zone) denen bölge oluşmuştur.

Koryokapillarisin venöz drenajının büyük kısmı, vortex venlerine olur. Küçük bir bölümü ise ön silyer venlere olur. Vortex venleri, alt ve üst oftalmik venlere boşalırlar. Üst oftalmik ven, süperior orbital fissürden geçerek kavernoöz sinüse dökülür. Alt oftalmik ven, üst oftalmik vene bir dal verdikten sonra, alt orbital fissürden geçerek orbitayı terk eder ve pterigoid pleksusa dökülür (7).

Retinanın yaklaşık 2/3 iç kısmı, oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter (SRA) tarafından beslenir. SRA, globun yaklaşık 12 mm gerisinde optik siniri deler ve santral retinal venle beraber seyrederek optik sinirin ortasından ilerler ve globun içine ulaştığında 4 majör dala ayrılır. Retinanın 1/3 dış kısmını oluşturan fotoreseptörler ise koroidden beslenir (7).

Göze giren toplam kan miktarı, yaklaşık 1 ml/dk'dır ve büyük bir kısmı uveyaya giderken, ancak %2-5'lik kısmı retinaya gider (46). Oftalmik arter basıncı, brakial arter basıncının yaklaşık 2/3'üdür. Ortalama oküler perfüzyon basıncı aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$OPB = 2/3 (DKB + 1/3(SKB-DKB)) - GİB$$

OPB: Oküler Perfüzyon Basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, GİB: Göz içi basıncı

Oküler kan akımı pulsatildir ve göz içi basınç değişikliklerinden etkilenir. Yapılan bir çalışmada oküler kan akımı 0.724 ml/dk olarak bulunmuştur (47). Retinal kan akımı ise yaklaşık 0.033 ml/dk olarak bulunmuştur (48). Hızlı metabolik aktivite nedeniyle retina temporalı ve maküladaki kan akımı, nazale oranla daha fazladır (46).

Retinal damarlarda otonomik reseptörler gösterilemediği için otonom sinir sisteminin retinal kan akımına etkisinin olmadığı düşünülmektedir (49). Ancak uveal dokularda otonomik reseptörler mevcuttur ve uveal kan akımının otonom sinir sistemi değişikliklerinden etkilendiği belirtilmektedir. Örneğin, sempatik sistemin uyarılması uveal kan akımını azaltabilirken, servikal sempatektomi gibi denervasyon durumlarında kan akımı artabilir (50).

Damar anomalileri ve dolaşım bozukluğunun glokom, DRP ve AMD gibi hastalıklardaki rolü anlaşıldıkça, oküler dolaşım üzerine olan araştırmalar da artmıştır. Ancak gözün arka kutbundaki koroid ve retinanın iki farklı vasküler yatak oluşturması nedeniyle, oküler kan akımını ölçmek komplike bir işlemdir. Son zamanlarda, yeni aletlerin geliştirilmesi, fizyolojik ve patolojik durumlarda, oküler kan akımını ölçmeye imkan sağlamıştır (7).

## **2.14. Oküler Kan Akımı Ölçme Teknikleri**

### **2.14.1. Renkli Doppler Görüntüleme (CDI) Yöntemi**

Renkli Doppler, B-tarama görüntüleri ile hareket eden eritrositlerden gelen hız bilgilerini birleştiren bir ultrasonik tekniktir (51). CDI, sıklıkla kalp, karotid arter ve periferik damarlar için kullanılmakla beraber, retrobulber damarlardaki kan akım hızını ölçmede de kullanılabilir. Doppler görüntüsünde, renklerle kodlanmış hız bilgileri ile B-tarama görüntüsü birlikte gösterilir. Sistol ve diyastoldeki en yüksek hızlar olan zirve sistolik hız (PSV: peak systolic velocity) ve end diyastolik hız (EDV: end diastolic velocity) kaydedilir. Ortalama akım hızı (MFV: mean flow velocity) hesaplanır. Direnç indeksi (RI:resistive index), akım yönündeki vasküler direnç olarak ifade edilir ve  $RI = (PSV - EDV) / PSV$  formülüyle hesaplanır. Ancak RI'nin, retinal vasküler rezistansı tam olarak yansıtıp yansıtmadığı halen tartışmalıdır. CDI tekniğinin önemli bir eksikliği, damar çapına

ait bir bilgi verememesidir. Bundan dolayı total kan akımını bu yöntemle ölçmek olanaksızdır.

### **2.14.2. Anjiografik Teknikler**

Sodyum floresein kullanılarak çekilen anjiografilerle retinal kan akımını ölçme esasına dayanır. Boyanın retinal dolaşıma geçmesi için geçen sürenin ölçülmesi esasına dayanır. Arteryel ve venöz faz süreleri arasındaki fark olarak tanımlanan ortalama retinal dolaşım zamanı, retinal kan akım hızını gösteren bir parametredir. Alternatif olarak, bir retinal arterde boyanın ilk görüldüğü zaman ile o artere eş vende görüldüğü zaman arasındaki süre olarak tanımlanan arteryovenöz geçiş zamanı da retinal kan akım hızını ölçmek için kullanılmaktadır. Bu parametreler, bir videoanjiografiye ve taramalı lazer oftalmoskopiye (SLO:scanning laser ophthalmoscopy) aktarılır. Tekniğin en önemli dezavantajlarından biri, bir retina sahasının bir arter ve buna eşlik eden ven tarafından drene edildiğini varsaydığı için vasküler hastalıklar gibi bazı durumlarda doğru sonuç vermemesidir. Maküler kan akım hızı, perifoveal kapillerlerdeki lökosit ve eritrositlerden kaynaklandığı varsayılan hiper ve hipofloresan noktaların takip edilmesiyle hesaplanır. Ancak bu noktaları saptayabilmek için yüksek kaliteli görüntüler almak gerekir .

Koroidal damarları iyi gösterdiği için, indosiyanin yeşili (ICG) anjiyografisi koroidal kan akımını değerlendirmede kullanılabilir. SLO (tarama lazer oftalmoskopisi) ile kombine edildiğinde ICG, bilgisayarlı görüntüleme analizleri ile koroidal dolum paternlerini ve koroidal kan akımını hesaplayabilir (52).

### **2.14.3. Mavi Alan Entoptik Tekniği (Blue Field Entoptic Technique)**

Retinal perifoveal damarlardaki lökositlerin hareketlerini incelemek için, optik mavi alan entoptik fenomenine dayalı bir yöntemdir. Mavi alan entoptik fenomeni, en iyi biçimde, yaklaşık 430 nm dalga boyundaki mavi ışığa bakarken gözlenir. Bu şartlarda, kişinin fovea merkezinin etrafında bir çok küçük cisimcik görülür. Bu fenomen, retina mavi ışıkla aydınlatıldığında kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin farklı absorpsiyon özelliklerinden kaynaklanır. Kırmızı kan hücreleri kısa dalga boylu ışığı absorbe ederken lökositler absorbe etmez. Bu nedenle lökositlerin hareketi, uçsarı cisimcikler şeklinde algılanır. Perimaküler beyaz kan hücrelerinin hareketi, parçacık alan simülatorüne

aktarılarak elde edilen sayısal değerler, kan akım hızını yansıtır. Ancak bu yöntem, testin uygulandığı kişinin algılamasına bağlı olduğu için, subjektiftir ve kişinin kooperasyonunu gerektirir. Ayrıca, lökosit akışının hangi klinik durumlarda ve ne miktarda retinal kan akımını yansıttığı net değildir (53).

#### **2.14.4. Lazer Doppler Velosimetri (LDV) Yöntemi**

Retinal arteryol ve venüllerdeki kan akım hızını ölçmeye dayalı bir yöntemdir. Damarlar lazer ışını altındayken, ışığın yer değiştirmesine bağlı bir optik doppler sistemi kullanır. Yansıyan lazer ışınının güç spektrumu test edilen damardaki akım hızlarını gösteren frekans sapmalarından meydana gelir. Frekans sapmalarının şiddeti ile damardaki akım hızı doğru orantılıdır. Beraberinde damar çapının ölçülmesi, bir çapraz kesitteki retinal kan akımını saptar (54).

#### **2.14.5. Retinal Damar Çaplarının Ölçülmesi**

Yukarıda bahsedilen yöntemler dolaylı olarak kan akım hızı hakkında bilgi vermekle birlikte, hiçbiri direkt kan akımını ölçmemektedir. Bu nedenle, bu teknikler kan akım hızındaki artışın, kan akımı artışına mı, yoksa vasküler yataktaki vazokonstriksiyona mı bağlı olduğunu saptayamazlar. Sonuçta kan akımını ölçmek için damar çapını bilmek gerekir. Damar çapına bağlı oküler kan akımı ölçme yöntemleri, fotoğraflama ve görüntü analizleri kullanan fundus kamera tabanlı yöntemlerdir. Canon Lazer Doppler kan akımmetre (CLDF; Canon, Tokyo, Japonya), LDV ile retinal damar çaplarının ölçülmesini birleştiren bir sistemdir. Seçilen damarda kan akım hızını Poiseuille prensibine göre,  $\mu\text{l}/\text{dk}$  olarak hesaplar (55).

#### **2.14.6. Lazer Noktası Yöntemi (Laser Speckle Technique)**

Lazer noktası fenomenine dayanır. Lazer noktası fenomeni, fundus bir ışık yardımıyla aydınlatıldığında, düzensiz fundus yüzeyinden kaynaklanan dağılmış ışık nedeniyle bir hızlı değişim paterni görülmesi esasına dayanır. Değişim paterni, kan hücrelerinin tahmini hızlarını ve sonuçta retinal kan akımını gösterir. Bu bulgulara göre, koroidal ve optik sinir başı kan akımı saptanabilir ve retinal kan akım haritaları

oluşturulabilir. Bu yöntem aynı zamanda, retinal damar çapları bilinmeden kan akım hızlarını ölçebilen bir yöntemdir (55).

#### **2.14.7. Laser Doppler Flowmetry (Lazer Doppler Akımölçer; LDF) Yöntemi**

LDF, lazer ışınının, direkt bir retinal damara değil de, görülebilen büyük bir damarı olmayan vaskülarize bir dokuya yönlendirilmesi ile ölçülebilen bir tekniktir. Bonner ve Nassal tarafından ortaya atılan, ışığın dokuda saçılmasıyla ilgili bir teori köken alınarak; “Rasgele gelip eritrositlere çarpan ışınlar, eritrositlerin ve kan akım hızını dolaylı olarak gösterir” ilkesinden hareketle geliştirilmiş bir yöntemdir (56). LDF'nin örneklediği dokunun göreceli olarak küçük olması sebebiyle kişiler arasındaki vasküler oryantasyon ve yoğunluk farklılığı hesaba katıldığında, elde edilen verilerin kişiden kişiye değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. Papilla ve retinaya ait iki boyutlu akım haritası çıkaran HRF (Heidelberg Retina Flowmetry), LDF ile lazer tomografi yöntemlerinin birleştiren bir cihazdır.

#### **2.14.8. Optik Doppler Tomografi (ODT) Yöntemi**

Oküler hemodinamiklerin ölçülmesinde, umut vadeden bir yöntemdir. Lazer Doppler ve Optik Koherens Tomografi (OKT) prensiplerini birleştiren bir uygulamadır. Zaman alanı ve frekans alanı kullanılarak, büyük retinal arter ve venlerdeki hız profilleri saptanır (55).

#### **2.14.9 Pulsatil Oküler Kan Akımı (POKA; Pulsatile Ocular Blood Flow; POBF) Ölçümü**

Kardiyak siklus esnasındaki göz içi basıncı değişiklikleriyle oküler volüm arasındaki ilişki ilk kez 1962 yılında rapor edilmiştir (57). Langham ve ark. eşzamanlı ölçülen göz içi basıncı sırasında oküler volüm değişikliklerini hesaplayabilen bir aygıt geliştirdiler (8). Bu aygıt, modifiye bir pnömotometre ve göz atımlarını kaydeden bir mikroişlemciden oluşuyordu. Kardiyak siklus sırasında göz içi basıncında 2 mmHg'ya kadar ritmik değişiklikler atım dalgaları (pulse wave) olarak adlandırılıyor ve dalgalar pnömotometre tarafından analog sinyaller şeklinde bilgisayara gönderiliyor ve burada

dijital bilgiye çevriliyordu. Günümüzde kullanılan POKA cihazı (OBF Labs Ltd., İngiltere), Langham'ın oküler kan akımı sistemine benzetilebilir.

POKA yönteminde de direkt olarak kan akımı ölçülememekte, kardiyak siklus esnasındaki göz içi basıncı değişikliklerine bağlı tahmini oküler volüm hesaplanmaktadır. POKA ölçümü kalp hızı, sistemik kan basıncı, göz içi basıncı ve skleral rijiditeden etkilenir. Örneğin, skleral rijiditesi düşük ve oküler volümü nisbeten fazla olan miyoplarda POKA ölçümleri, normal ve hipermetroplara göre daha düşük bulunacaktır. Bu nedenle POKA ölçümleri, bireyler arası ölçümlerin karşılaştırılmasından çok aynı bireylerde farklı zamanlardaki ölçümlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda daha değerlidir.

POKA cihazında ölçülen önemli parametreler; PA (pulse amplitude; atım amplitüdü; her kalp atımında göz içi basıncının en düşük ve en yüksek değerleri arasındaki fark), PV (pulse volume; atım hacmi; her kalp atımı esnasında en yüksek ve en düşük oküler hacim arasındaki fark), POBF (pulsatile ocular blood flow; pulsatil oküler kan akımı; POKA), MNI (maximum net inflow; maksimum net içe akım; zamanın bir fonksiyonu olarak pulsatil oküler kan akımı eğrisinin en yüksek değeri), PEQ (pulsatility equivalence index; pulsatile denklik indeksi; iki tepe ölçümü arasındaki kan akımı farkının pulsatil oküler kan akımına oranı), IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı; sistol süresinin atım süresine oranı) şeklindedir (55).

Bizde çalışmamızda bu cihazı oküler kan akımı değişikliklerini belirlemede kullandık.

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu prospektif çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina biriminde Ekim 2011- Haziran 2012 tarihleri arasında yapıldı. Retina birimine ilk kez başvuran veya bu bölümde takipli olan nonproliferatif diabetik retinopati tanılı ve çalışma kriterlerine uygun hastalardan 36 tanesi (72 göz) kontrol grubu (grup I) ve 40 tanesi (80 göz) ilaç grubu (grup II- kalsiyum dobesilat verilen grup) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12 Mart 2012 gün ve 19 sayılı onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara, araştırma hakkında bilgi verilerek hastalardan aydınlatılmış onamları alındı.

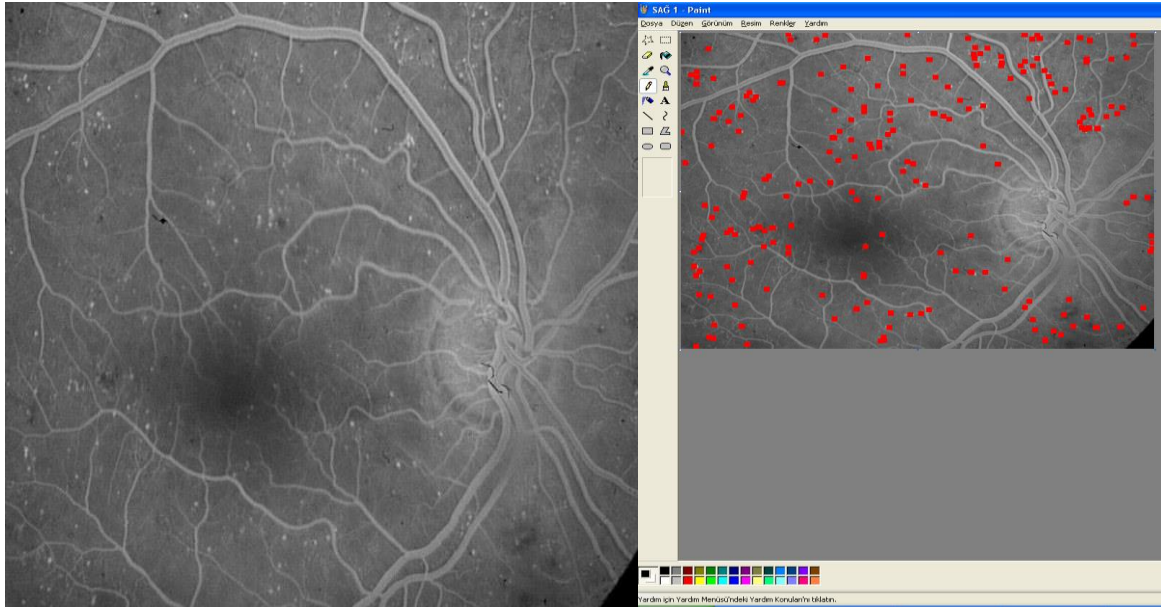
Çalışmaya 40-65 yaş arası Tip II Diyabeti olan ve başlangıç veya non-proliferatif diyabetik retinopatiye sahip olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Kontrolsüz diyabet (HbA1C>10) olması
2. Glokom olması
3. Geçirilmiş serebrovasküler olay anamnezi
4. Geçirilmiş akut koroner sendrom anemnezi
5. Oküler ilaç kullanımı anemnezi
6. Katarakt, üveit olması
7. Oküler kan akımını ölçmeyi engelleyecek düzeyde pitoz
8. Geçirilmiş oküler cerrahi
9. Diğer gözün sağlam olmaması
10. Görme düzeyi düşük olan hastalar
11. 3 dioptriden fazla miyop veya hipermetrop olanlar
12. Kornea patolojileri olanlar.

Çalışmaya alınan hastalardan başlangıçta tıbbi geçmişi sorgulandı. Diyabetin başlangıç yaşı ve süresi, hipertansiyon ve diğer sistemik hastalıkların varlığı, kullanılan ilaçları içeren detaylı bir anamnez alındı. İlaç allerjisi değerlendirildi.

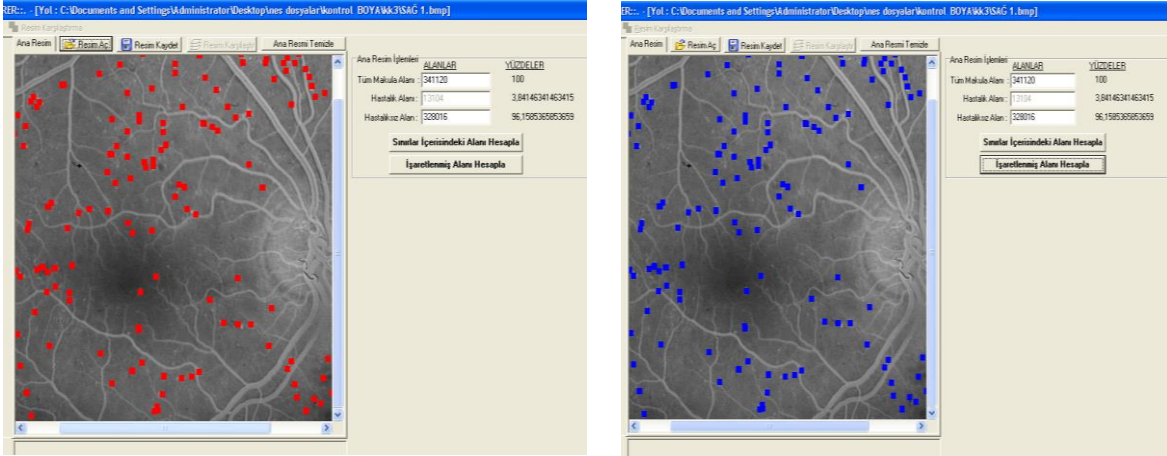
Hastaların tümüne başlangıç (0. ay), 3., ve 6. ayda ayrıntılı göz muayenesi yapıldı. Muayenede: görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ölçüldü. Her iki göze %1'lik tropikamid (Tropamid Forte; Bilim) ve %2,5'luk fenilefrin HCl (Mydfrin; Alcon) damlaları birer damla damlatılıp en az yarım saatlik sürede midriazis elde edildikten sonra Nikon FS-3 slit lamb biomikroskop ile 90 D'lik volk lens kullanılarak fundus muayenesi yapıldı ve bulgular kaydedildi. Hastaların her kontrolünde fundus kamera (Canon 60 UVi, Japon) ve Eyecap programı kullanılarak hastaların normal, red-free fundus ve fundus floresyn anjiografi (FFA) görüntüleri çekildi. Resimler 760x570 piksel çözünürlükte çekildi ve bmp formatında kaydedildi.

Hastaların başlangıç ve son kontrollerindeki FFA görüntülerindeki mikroanevrizma alanları değerlendirilmeye alındı. FFA'daki mikroanevrizma alanları KTÜ Bilgisayar bölümünde geliştirilen program kullanılarak manuel segmentasyon yöntemi ile hesaplandı. FFA görüntülerinde papilla ve makulayı içine alan fotoğraflar kullanıldı. Bu fotoğraflardaki mikroanevrizma alanları RGB olarak (255 kırmızı, 0 mavi, 0 yeşil) kırmızı renkle dolduruldu ve ölçülen mikroanevrizma alanının toplam alana oranı parametre olarak kullanıldı (Resim 1, 2).



**Resim 1:** FFA görüntüsü ve mikroanevrizma alanlarının boyanması





**Resim 2:** Manuel segmentasyon yöntemi ile lezyon alanının hesaplanması

Çalışma grubuna başvuru anından itibaren 6 ay süreyle aralıksız sabah- akşam 1'er tablet kullanmak üzere kalsiyum dobesilat ( Doxium 500 mg kapsül, Laboratories Om (İsviçre) lisanslı ile Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş) başlandı. Bu gruba başvuru anında 3 kutu ilaç teslim edildi ve 3 ay sonra kontrole çağırıldı. 2. kontrolde 3 kutu ilaç daha verilip 6. ayda kontrole çağırıldı.

Kontrol grubunda ise herhangi bir tedavi yapılmaksızın 0., 3. ve 6. aylarda muayene edildi. Bu muayenelerde pulsatil oküler kan akımı ölçüldü ,fundus fotoğrafı çekildi ve başlangıçta ve 6. ayda FFA çekilerek izlendi.

Başvuru anında ve takiplerde HbA1c değerleri bakılıp %10 üzerinde olan hastalar çalışma dışında tutuldu ve dahiliye polikliniğine yönlendirildi.

**Pulsatil Oküler Kan Akımı Ölçümleri:** Hastaların pulsatil kan akımı ölçümünden önce sistemik tansiyonları ölçüldü. Tansiyon ölçümü en az 10 dk süreyle dinlenme sonucunda hasta oturur pozisyonda iken hep aynı hemşire tarafından ve aynı koldan yapıldı. Sistolik ve diastolik basınçlar mmHg cinsinden kaydedildi.

Pulsatil oküler kan akımı vücut postüründen etkilendiği için tüm hastalara aynı şekilde oturur pozisyonda ölçüm yapıldı. Ölçüm yapılacak gözlerde konjonktival keseye birer damla topikal anestezi (%0,5 proparakain hidroklorür; Alcaine; Alcon Labs.) damlatıldı. Beş dakika beklenildikten sonra pulsatil oküler kan akımı (POKA) ölçümü yapıldı. POKA ölçümünde tüm gözlerde (Paradigm DICON Blood Flow Analyzer; Paradigm Medical Industries Inc.; Salt Lake City, Utah; USA [Resim 3]) kullanıldı ve tüm ölçümler aynı kişi (NT) tarafından yapıldı. Ölçümlerde POKA cihazının ucuna yerleştirilen problemler her hasta için değiştirildi.



**Resim 3.** Çalışmada kullanılan Paradigm Dicon marka pulsatil oküler kan akımı analizatörü

Cihazın ucundaki prob korneaya yaklaştırılırken hastalardan düz bir biçimde karşıya doğru bakmaları istenildi ve bu esnada prob korneaya dikkatli bir biçimde temas ettirildi (Resim 4).



**Resim 4.** Bir olguda pulsatil oküler kan akımı analizatörü ile oküler kan akımının ölçümü

Yaklaşık 20 sn süren ardışık beş POKA ölçümü makine tarafından kaydedildi ve detaylı cihaz çıktıları alındı (Resim 5). Bir cihaz çıktısından o ölçüme ait min IOP (en düşük göziçi basınç değeri; mmHg), max IOP (en yüksek göziçi basınç değeri; mmHg), ort IOP (ortalama göziçi basınç değeri; mmHg), PA (atım amplitüdü; mmHg), PV (atım volümü;  $\mu$ l), POBF (pulsatil oküler kan akımı;  $\mu$ l/sn), MNI (maximum net inflow; maksimum içe akım), PEQ (pulsatility equavalence index; pulsatilite denkli indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı) değerleri elde edildi.

```

D.o.B. : 01.01.1952
Gender : F
Ref. : 800284

Date : 20.2.2009
Time : 10:50
Test No: MC7012-180-617

Data recorded using Paradigm Medical BFA, Copyright 1992-2001
Measurements carried out with the patient sitting

Right Eye          Pulse:  1      2      3      4      5      Average
Minimum Intraocular Pressure [mmHg]  21.3  22.3  21.5  21.4  19.7  21.1
Maximum Intraocular Pressure [mmHg]  26.6  27.8  26.4  26.9  26.0  26.7
Average Intraocular Pressure [mmHg]  23.9  25.0  23.7  24.1  22.8  23.9
Pulse Amplitude [mmHg]  5.3  5.5  5.3  5.5  6.3  5.6
Pulse volume [μl]  7.8  7.9  7.9  8.0  9.7  8.3
Systolic Time [sec]  0.37  0.36  0.33  0.28  0.40  0.34
Diastolic Time [sec]  0.49  0.45  0.47  0.42  0.44  0.45
Pulse Rate [/min]  69  74  75  89  71  75
Pulsatile Ocular Blood flow [μl/sec]  21.3  22.8  22.0  25.5  28.9  24.1
OBF % Standard Deviation  12
MNI : 2444    PEQ : 2.7    IDR : 43

Left Eye          Pulse:  1      2      3      4      5      Average
Minimum Intraocular Pressure [mmHg]  17.8  19.2  18.5  18.4  20.2  18.8
Maximum Intraocular Pressure [mmHg]  23.1  24.6  24.6  24.4  25.6  24.4
Average Intraocular Pressure [mmHg]  20.5  21.9  21.5  21.4  22.9  21.6
Pulse Amplitude [mmHg]  5.2  5.3  6.1  6.0  5.3  5.6
Pulse volume [μl]  8.8  8.5  9.8  9.8  8.2  9.0
Systolic Time [sec]  0.36  0.33  0.39  0.34  0.32  0.34
Diastolic Time [sec]  0.50  0.49  0.47  0.52  0.42  0.47
Pulse Rate [/min]  69  76  69  69  81  74
Pulsatile Ocular Blood flow [μl/sec]  17.8  20.0  20.6  21.3  25.9  21.1
OBF % Standard Deviation  14
MNI : 2768    PEQ : 3.2    IDR : 41

Comments :-
The right eye recordings were repeated tests.
The right eye IOP seems to be high.
The right eye ocular blood flow seems to be high.

```

**Resim 5.** Çalışmadaki bir olguya ait pulsatil oküler kan akımı analizatörü çıktısı

**İstatistiksel analiz:** Çalışma sonucunda elde edilen verilerin analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı.

Tek ölçüm yapılan verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogrow Smirnov testi, farklı zaman dilimlerinde çoklu ölçüm yapılan verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Skewness-Kurtosis kriterlerine göre değerlendirildi.

İki grup arasında tek ölçüm yapılan nominal parametrelerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, sayısal verilerin karşılaştırılmasında student T testi kullanıldı. Farklı zaman aralıklarında aynı bireyler için yapılan tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında aynı grup içinde ise Repeated Measures Anova, farklı gruplar arası karşılaştırmalar için Mixed Repeated Measures Anova (Bonferroni düzeltmeli) yöntemi kullanıldı. p değeri 0.05'den küçük olan sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmanın gerçekleştirildiği ocak 2012- eylül 2012 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran hastalardan daha önce belirtildiği şekilde randomizasyon uygulanarak gruplar oluşturuldu. Bu süre içerisinde çalışmaya dahil edilmesi planlanan 76 hastadan 13 hasta (8 kontrol grubundan, 5 çalışma grubundan olmak üzere) daha önce belirtilen kriterleri karşılamadıkları veya çalışmaya katılmaya onay vermedikleri için çalışma dışında tutuldu. 10 hastanın hbA1c değerinin %10 üzerinde olması, 2 hastada geçirilmiş serobrovasküler olay hihayesi olması ve 1 hastada oküler ilaç kullanımı olduğundan bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan 63 kişi; ilaç verilmeksizin takip edilen 28 hasta; kontrol grubu-Grup I (%44.5) ve kalsiyum dobesilat verilen 35 hasta; ilaç grubunu-Grup II (%55) oluşturacak şekilde 2 gruba ayrıldı.

Grup I ve grup II'ye ait yaş, cinsiyet, tıbbi hastalık öyküsü, başlangıç HbA1C düzeylerine ait bilgiler Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** Grup I ve grup II Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Grup I (n=28)		Grup II (n=35)		p
Yaş (ort.±SD)	60.6±6.4		58.3±5.9		=0.13
Cinsiyet n, %					
Erkek	23	82.1	23	65.7	=0.16
Kadın	5	17.9	12	34.3	=0.16
Tıbbi hastalık öyküsü n, %					
HT	18	64.3	20	57.1	=0.61
HL	1	3.6	4	11.4	=0.12
ASKH	10	35.7	5	14.3	=0.07
HbA1C (ort.±SD)	7.6	1.1	7.5	1.2	=0.19
Diyabet süresi (ort.±SD)	13.3	6.4	12.9	5.7	=0.48

SD Standart sapma, HT Hipertansiyon, HL Hiperlipidemi, ASKH Aterosklerotik Kalp Hastalığı

Tablo 1'den de görüldüğü üzere çalışmamızın gerçekleştirildiği grup I ve grup II arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç başlangıçta her iki grubun benzer özelliklerde olduğu anlamına gelmektedir.

Grup I ve grup II’de ölçülen sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), görme düzeyi, göz içi basıncı (GİB) , pulsatil oküler kan akımı (POKA), atım amplitüdü (PA), atım hacmi (PV), maximum net inflow; maksimum net içe akım (MNI) , pulsatility equivalence index; pulsatilete denklik indeksi (PEQ) ve inflow duration ratio; içe akım süresi oranı (IDR) bazal değerleri Tablo 2’de sunuldu.

**Tablo 2.** Grup I ve grup II SKB, DKB, görme düzeyi, GİB, POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR bazal değerleri

	Grup I		Grup II		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	
SKB mmHg	133.9	19.3	141.1	22.9	=0.16
DKB mmHg	78.2	11.2	81.7	10.7	=0.21
Görme düzeyi					
Sağ	0.81	0.22	0.80	0.21	=0.88
Sol	0.75	0.27	0.76	0.28	=0.85
GİB mmHg					
Sağ	14.9	3.6	16.1	2.9	=0.21
Sol	14.6	3.3	16.1	2.7	=0.07
POKA (µl/sn)					
Sağ	16.2	5.1	15.9	3.7	=0.81
Sol	17.9	4.2	17.2	4.7	=0.54
PA (mmHg)					
Sağ	3.4	1.4	3.4	0.7	=0.81
Sol	3.7	1.2	3.6	1.1	=0.67
PV (µl)					
Sağ	5.9	2.2	5.5	1.4	=0.37
Sol	6.7	2.1	6.2	2.1	=0.42
MNI					
Sağ	1950.5	647.5	1843.5	432.9	=0.45
Sol	2160.6	599.7	2108.1	690.2	=0.74
PEQ					
Sağ	3.0	0.3	2.9	0.2	=0.44
Sol	2.9	0.3	3.1	0.3	=0.53
IDR					
Sağ	40.6	4.7	41.2	3.9	=0.56
Sol	40.8	4.5	40.5	3.7	=0.73

SKB Sistolik kan basıncı, DKB Diastolik kan basıncı, SD Standart sapma, POKA (pulsatil oküler kan akımı; µl/sn), PA (atım amplitüdü; mmHg), PV (atım hacmi; µl), MNI (maximum net inflow; maksimum net içe akım), PEQ (pulsatility equivalence index; pulsatilete denklik indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı)

Her iki grupta değerlendirilen parametrelerde başlangıç ölçümlerinde anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05)

3.ayda yapılan ölçümlerde de grup I ve grup II arasında değerlendirilen klinik parametreler açısından anlamlı fark olmadığı görülmektedir. (Tablo 3)

Çalışmanın son değerlendirme noktası olarak belirlediğimiz 6. ayda saptadığımız SKB, DKB, görme düzeyi, GİB, POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR değerleri Tablo 4'te sunuldu.

6. aya ait verileri yansıtan Tablo 4 incelendiğinde grup I ve grup II arasında değerlendirilen klinik parametreler açısından anlamlı fark olmadığı görülmektedir.

Değerlendirilen bu parametrelerin zamana bağlı olarak değişimleri Şekil 1-8'de gösterildi.

**Tablo 3.** Ara değerlendirme dönemi olan 3. ayda grup I ve grup II SKB, DKB, görme düzeyi, GİB, POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR değerleri

	Grup I		Grup II		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	
SKB mmHg	140.7	19.1	140.8	22.6	=0.97
DKB mmHg	80.3	9.9	83.1	11.5	=0.33
Görme düzeyi					
Sağ	0.85	0.20	0.79	=0.32	=0.32
Sol	0.74	0.25	0.75	=0.91	=0.91
GİB mmHg					
Sağ	15.2	3.2	15.7	2.8	=0.56
Sol	14.8	3.1	16.1	2.9	=0.12
POKA (µl/sn)					
Sağ	17.1	4.1	15.8	4.1	=0.25
Sol	18.5	4.1	17.5	5.9	=0.46
PA (mmHg)					
Sağ	3.4	1.1	3.5	0.8	=0.73
Sol	3.6	1.1	3.6	1.1	=0.82
PV (µl)					
Sağ	5.8	1.6	5.7	1.8	=0.82
Sol	6.4	1.6	6.2	1.8	=0.59
MNI					
Sağ	1961.2	567.5	1859.2	524.9	=0.46
Sol	2134.1	463.2	2000.4	518.7	=0.28
PEQ					
Sağ	2.9	0.3	2.9	0.2	=0.72
Sol	2.9	0.2	2.9	0.3	=0.94
IDR					
Sağ	42.4	5.4	41.6	4.1	=0.50
Sol	40.9	3.3	41.3	4.2	=0.67

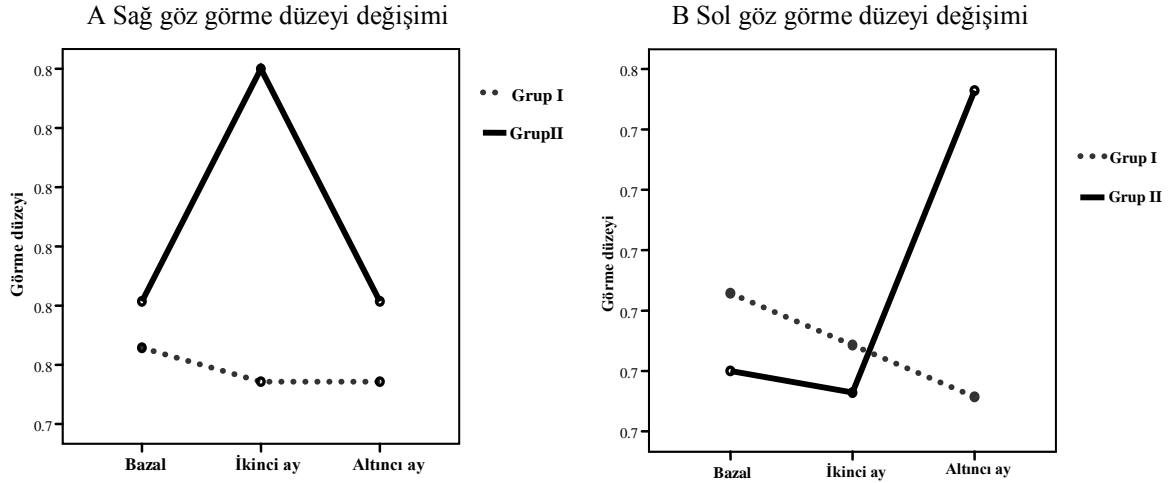
SKB Sistolik kan basıncı, DKB Diyastolik kan basıncı, SD Standart sapma, POKA (pulsatil oküler kan akımı; µl/sn), PA (atım amplitüdü; mmHg), PV (atım hacmi; µl), MNI (maximum net inflow; maksimum net içe akım), PEQ (pulsatility equivalence index; pulsatilite denklik indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı)

**Tablo 4.** Son değerlendirme dönemi olan 6. ayda grup I ve grup II SKB, DKB, görme düzeyi, GIB, POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR değerleri

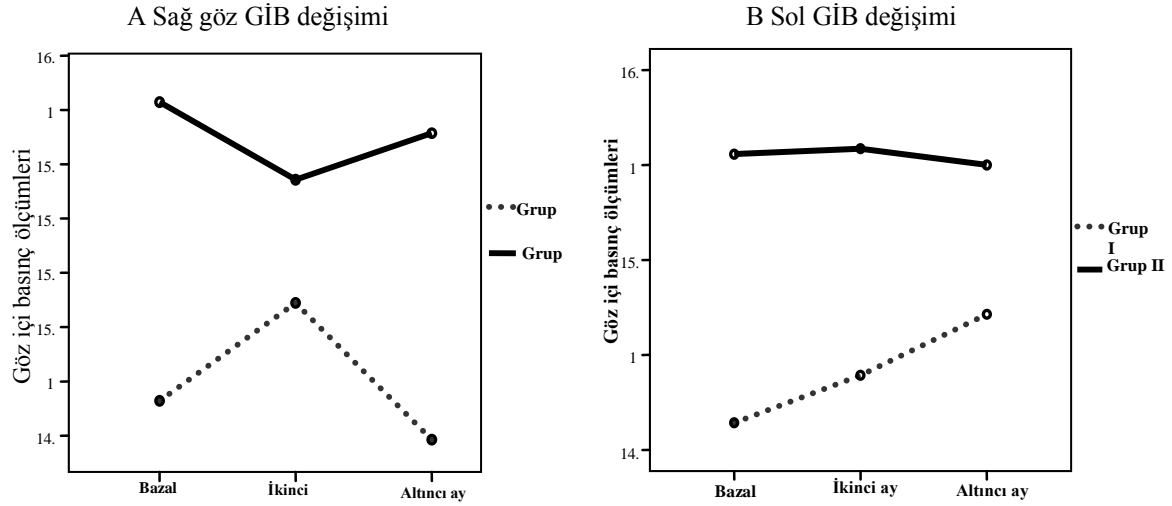
	Grup I		Grup II		p
	Mean (ort.±SD)		Mean (ort.±SD)		
SKB mmHg	131.7	17.2	136.5	18.9	=0.29
DKB mmHg	77.1	8.5	80.8	8.8	=0.09
Gorme düzeyi					
Sağ	0.81	0.22	0.79	=0.81	=0.81
Sol	0.79	0.23	0.74	=0.44	=0.44
GIB mmHg					
Sağ	14.7	2.9	15.9	=0.15	=0.15
Sol	15.2	3.2	16.1	=0.31	=0.31
POKA (µl/sn)					
Sağ	16.1	4.5	15.9	4.1	=0.93
Sol	16.9	3.7	16.6	5.1	=0.80
PA (mmhg)					
Sağ	3.3	1.1	3.3	0.8	=0.87
Sol	3.5	1.1	3.5	1.1	=0.91
PV (µl)					
Sağ	5.8	1.7	5.5	1.9	=0.63
Sol	6.1	1.6	6.2	2.9	=0.81
MNI					
Sağ	2505.6	589.9	1786.6	567.5	=0.33
Sol	1955.1	439.1	2318.6	545.7	=0.47
PEQ					
Sağ	2.9	0.2	2.8	0.2	=0.52
Sol	2.9	0.2	3.0	0.3	=0.47
IDR					
Sağ	41.2	3.1	42.1	4.3	=0.39
Sol	41.1	3.1	40.5	3.3	=0.47

SKB Sistolik kan basıncı, DKB Diyastolik kan basıncı, SD Standart sapma, POKA (pulsatil oküler kan akımı; µl/sn), PA (atım amplitüdü; mmHg), PV (atım hacmi; µl), MNI (maximum net inflow; maksimum net ie akım), PEQ (pulsatility equivalence index; pulsatilite denklik indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; ie akım süresi oranı)

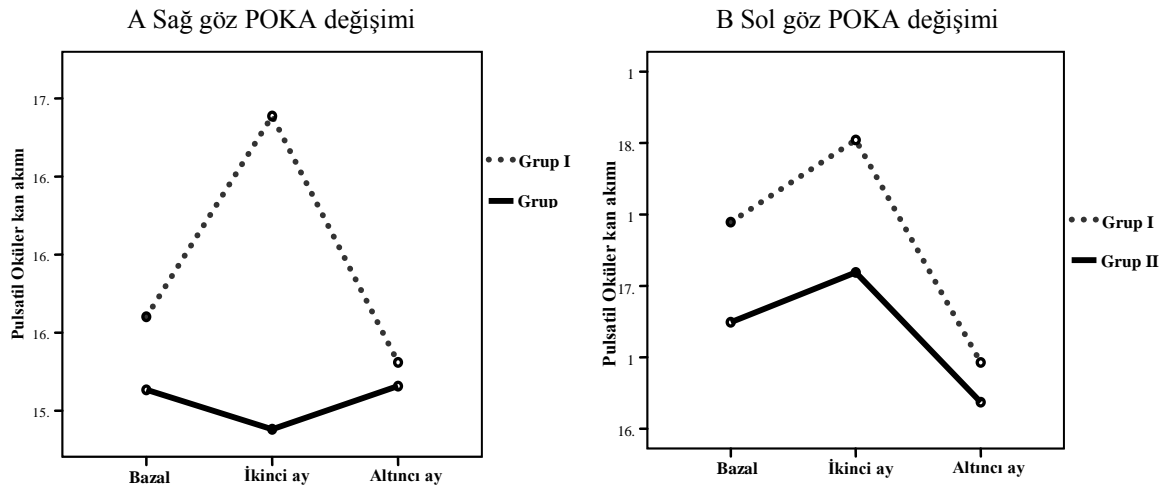




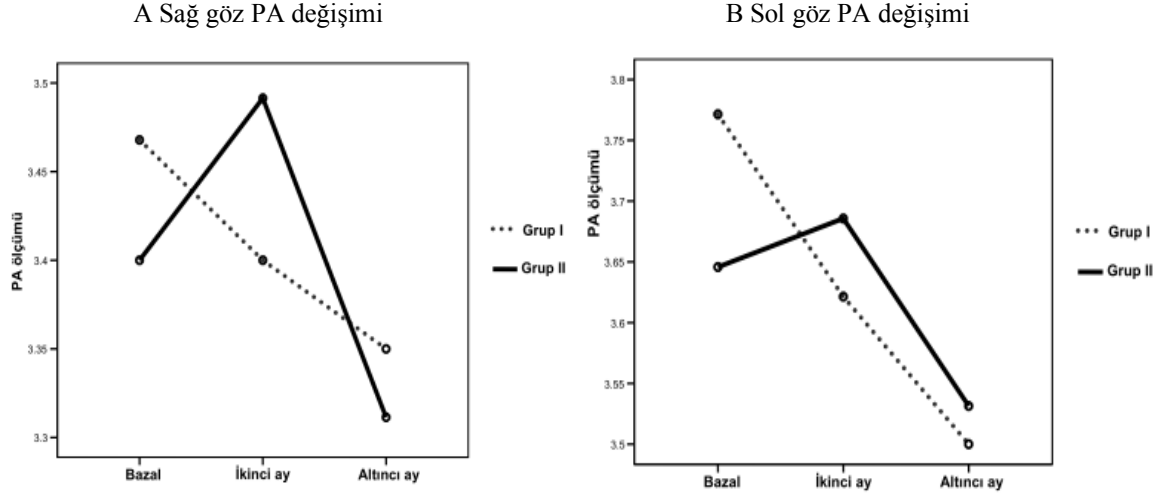
Şekil 1. Grup I ve II'de sağ ve sol gözlerde ortalama görme düzeyi değişimleri



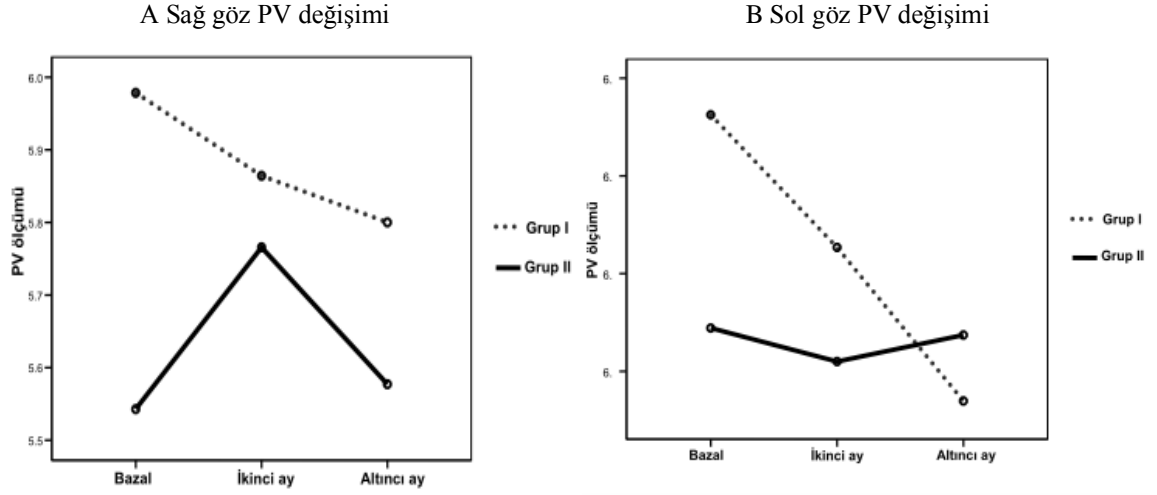
Şekil 2. Grup I ve II'de sağ ve sol gözlerde ortalama göz tansiyonu değişimleri



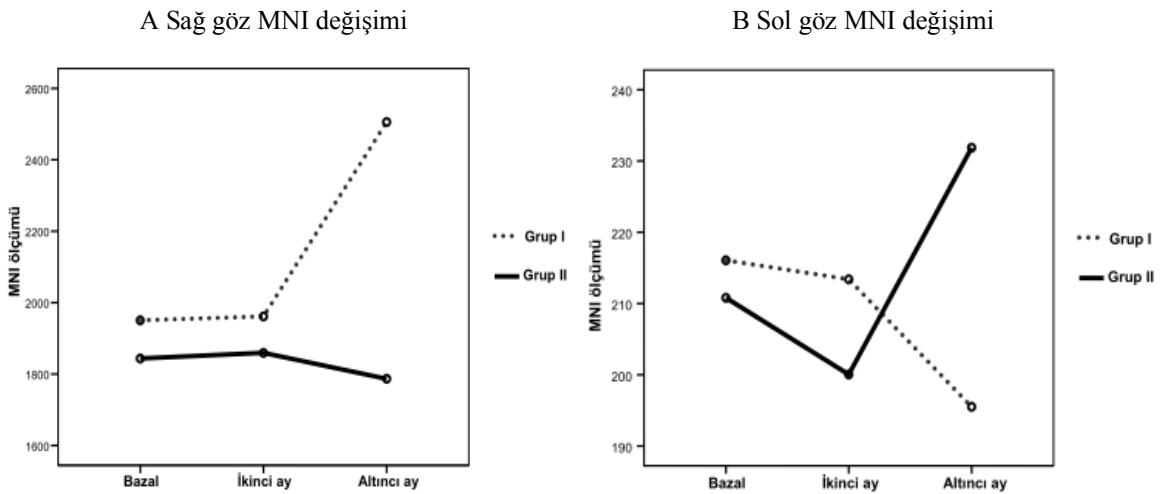
Şekil 3. Grup I ve II'de sağ ve sol gözlerde ortalama POKA değişimleri



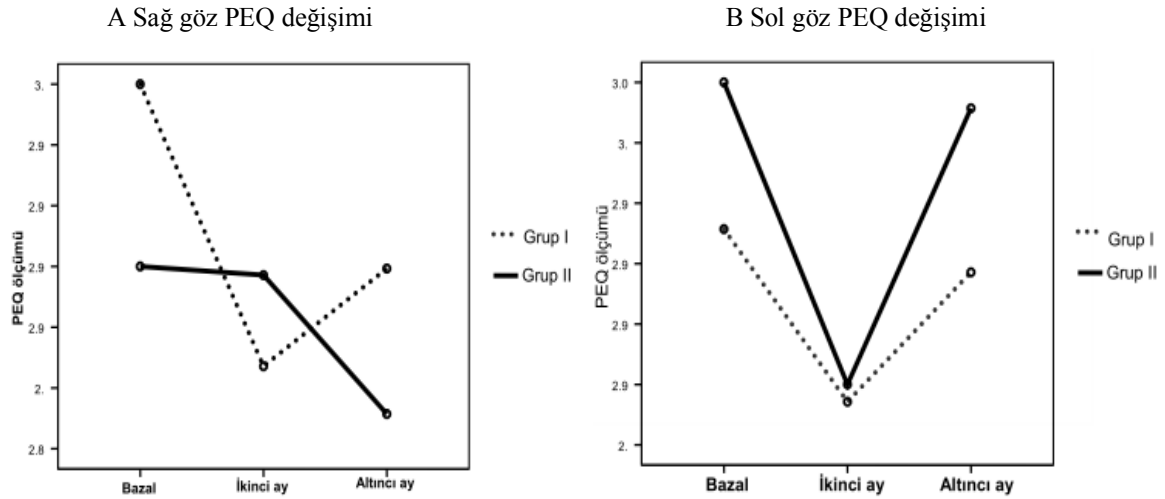
Şekil 4. Grup I ve II'de sağ ve sol gözlerde ortalama PA ölçümü değişimleri



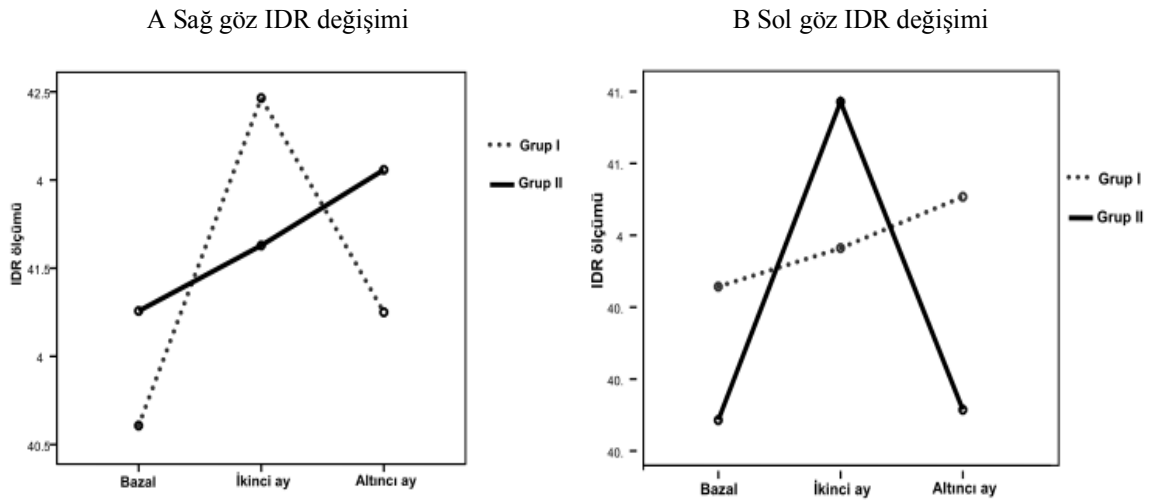
Şekil 5. Grup I ve II'de sağ ve sol gözlerde ortalama PV ölçümü değişimleri



Şekil 6. Grup I ve II'de sağ ve sol gözlerde ortalama MNI ölçümü değişimleri



**Şekil 7.** Grup I ve II'de sağ ve sol gözlerde ortalama PEQ ölçümü değişimleri



**Şekil 8.** Grup I ve II'de sağ ve sol gözlerde ortalama IDR ölçümü değişimleri

Yukarıda ayrıntısı ile gösterildiği üzere değerlendirilen klinik parametrelerde zamana bağlı olarak bazı değişiklikler olmasına rağmen, bu değişikliklerden sadece grup I'de sol göz POKA 3. ay ve 6. ay arası ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.003$ ). Hem grup I hem de grup II'de zamana bağlı meydana gelen diğer değişiklikler anlamlı değildi (Tüm parametreler için yapılan generalized linear model repeated measures ölçümlerinde elde edilen  $p$  değerleri  $>0.05$ ). Yukarıda belirtilen parametreler üzerinde geçen zaman farkının etkisi olmadığı gibi ilaç uygulanıp uygulanmamasının da herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edildi (Tüm parametreler için yapılan generalized linear model repeated measures ölçümlerinde elde edilen  $p$  değerleri  $>0.05$ ).

Çalışmamızın bir diğer önemli parametresi olan FFA görüntülerindeki mikroanevrizma (MA) alanlarının miktarındaki değişimi değerlendirmek üzere yaptığımız ölçüm sonuçları Tablo 5’de sunuldu.

**Tablo 5.** Grup I ve grup II ‘ye ait bazal ve 6.ay retinal mikroanevrizma alanlarının miktarları (%)

		Grup I	Grup II	p
Bazal	Sağ göz (ort. %±SD)	1.39±1.13	2.07±1.36	<b>=0.03</b>
	Sol göz (ort. %±SD)	1.55±1.38	1.98±1.33	=0.21
6.ay	Sağ göz (ort. %±SD)	1.04±0.95	1.66±1.08	<b>=0.02</b>
	Sol göz (ort. %±SD)	1.41±1.33	1.56±1.11	=0.62

Tablo 5’de görüldüğü üzere çalışmamıza başladığımız anda ilaç verilmeden önce yapılan bazal ölçümlere göre grup I’de hem sağ göz hem de sol gözde ki MA oranları grup II’ye göre daha düşüktü ve bu fark sağ gözde istatistiksel olarak anlamlıydı.

FFA görüntülerindeki MA alanlarının miktarındaki değişimi değerlendirmek üzere yaptığımız 6. aydaki ölçümlerde grup I’de hem sağ göz hem de sol gözde ki MA oranları grup II’ye göre daha düşüktü ve bu fark sağ gözde istatistiksel olarak anlamlıydı.

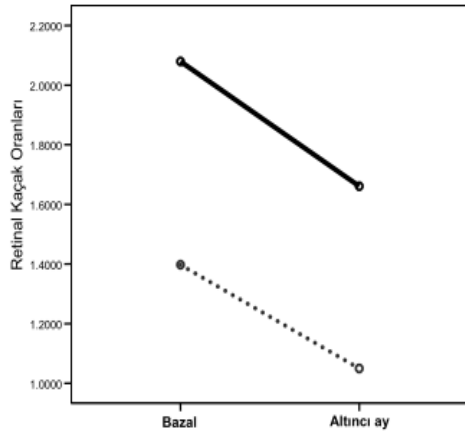
Çalışmamızda her iki grupta FFA görüntülerinde ölçülen MA oranları her iki grupta başlangıç değerlerine göre azalma belirlendi. Bu azalma sağ gözde her iki grupta anlamlı iken sol gözde sadece grup II’de anlamlılık göstermekteydi. (p=0.001)

Çalışmanın başlangıcında ve son değerlendirme dönemi olan 6. ayda grup I ve grup II’ye ait retinal MA alanlarının miktarlarının değişimi şekil 9’da sunulmuştur.

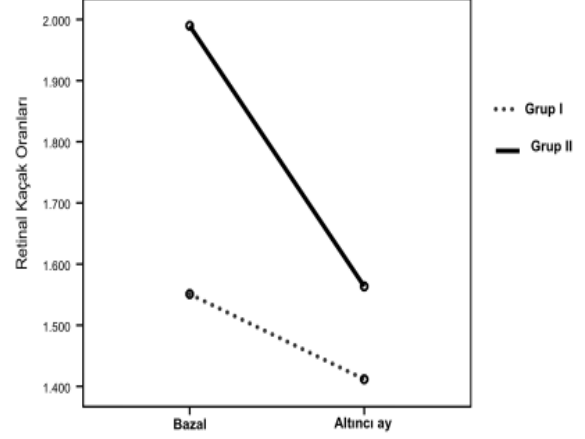
Yukarıda ayrıntısı ile verilen sonuçlarımıza göre hem grup I hemde grup II’de ölçülen parametrelerde anlamlı değişiklikler olmamasına karşın FFA görüntülerindeki retinal MA alanlarının miktarları her iki grupta da azalma göstermiştir. Ancak, bu azalma miktarları iki grup arasında ölçümler neticesinde (Mixed generalized linear model) anlamlı fark göstermemiştir ( p=0.632).

Bu sonuç kullanılan ilacın mikroanevrizma azalmasında önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

A. Sağ göz retinal MA alan değişimi



B. Sol göz retinal MA alan değişimi



**şekil 9.** alışmanın başlangıcında (Bazal) ve son değerlendirme dönemi olan altıncı ayda grup I ve grup II'ye ait retinal mikroanevrizma alanlarının miktarları

## 5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitusta gelişen retinopati patofizyolojisinden perisitlerdeki sorbitol düzeyi artışı, damarlarda bazal membran kalınlaşması, hemoglobin glikolizasyonu, kan viskozitesindeki ve trombosit aktivitesindeki artış sorumlu tutulmaktadır (58-60). Hastalığın ilk yıllarında iyi bir glukoz regülasyonunun diyabetik retinopatinin gelişmesini ve ilerlemesini azalttığı, buna karşılık ileri retinopati evrelerinde progresyon üzerine olumlu etkisinin çok az olduğu belirtilmektedir (60, 61). Retinopatinin proliferatif evresinde iskemik alanların yok edilmesi için kullanılan laser fotokoagulasyon retinopatinin patofizyolojisine etki etmemekte ve her hastada progresyonu önleyememektedir (61-63). Retinopatinin progresyonunu engellemek amacıyla uzun yıllardan beri çeşitli ilaçlar denenmiştir. Bir kısmının yararlı olduğu bildiren çalışmaların yanında olumlu etkilerinin olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur.

Antioksidanların hiperglisemi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu mikrovasküler hasarı engellediği gösterilmiştir. Bursell ve ark. yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 yıldan az süreli tip 1 diabeti olan hastalarda dört ay yüksek doz E vitamini kullanımı ile retinal kan akımı ve renal fonksiyonlarda anlamlı düzelme saptamışlardır (64). Karşılaştırmalı başka bir çalışmada ise streptozotosin ile indüklenmiş diyabeti olan hayvan modellerine dört ay süreyle %2 taurin, %5 taurin, 200 IU vitamin E+8 mg selenyum/kg , 500 IU vitamin E+8 mg selenyum/kg diyeti verilerek takip edilmiştir. Zayıf glisemik kontrole rağmen taurinin lipid hidroperoksitlerini azaltmada daha etkin ve %5 taurinin daha uzun süre etkili olduğu tespit edilmiştir (65).

Hiperglisemi sonucu aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve hücre içi sorbitol konsantrasyonu artar ve sorbitolün osmotik etkisi ile hücre hasarı oluşur. Sorbinil, aldoz redüktaz enzim inhibitörüdür. 'Sorbinil Retinopathy Trial' çalışma grubu insülin bağımlı diabeti olan 497 hastada yapılan çalışmada oral sorbinil ve plasebo kullanan kontrol grubu hastalar karşılaştırılmışlar. Sonuçta sorbinil kullanan olgularda mikroanevrizma

gelişiminin anlamlı olarak daha yavaş ilerlediğini rapor edilmişlerdir. Bununla birlikte ilk 3 ayda olguların %7'sinde sorbinile bağlı hipersensitivite reaksiyonu geliştiğini ifade etmişlerdir (66).

Hiperglisemi durumunda glikoz, proteinlerin yan zincirlerine bağlanarak fonksiyonu az olan veya hiç olmayan ileri glikolizasyon son ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu ürünlerin oluşmasını engellemek amacıyla kullanılan aminoguanidin'in deneysel çalışmalarda perisit kaybını ve mikroanevrizma oluşumunu engellediği gösterilmiştir (67-69). İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise retinopati ilerleyişini yavaşlattığı ancak anemiye neden olduğu saptanmıştır (70).

Protein kinaz C (PKC) kompleks enzim grubudur ve birçok izoformu mevcuttur. Diabetik retinopati patogenezinde beta izoformu sorumludur. Oluşan doku hipoksisi nedeniyle PKC aktivasyonu ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışı meydana gelir ve histolojik olarak bazal membranda kalınlaşma ve damar geçirgenliğinde artış oluşur.

PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajan olan Ruboksitaurin (RBX) ile son yıllarda yapılan güncel çalışmalarda etkinliği konusunda araştırmalar devam etmektedir. Faz 3 klinik çalışmaları tamamlanan Ruboksitaurinin FDA onayı ile diabetik retinopati tedavisinde kullanılması amaçlanmaktadır. Yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada (Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study) 252 hastaya plasebo yada günlük 8, 16 ve 32 mg/g oral RBX verilmiş ve 36-48 ay boyunca takip edilmiştir. Sonuçta günlük 32 mg RBX ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gecikmiş hafif görme kaybı tespit edilmiştir (71). Randomize, plasebo kontrollü, çift kör başka bir çalışmada ise diabetik makula ödemi olan 41 hastaya 4, 16 ayda 32 mg/g RBX veya plasebo 18 ay süreyle uygulanmıştır. 30 hasta (42 göz) RBX grubu, 11 hasta (13 göz) plasebo grubu olarak gruplandırılmıştır. Vitröz florometri ile 3,12 ve 18. aylarda retinadan damar sızıntısı ölçümü yapılmış ve RBX tedavisi ile retinal vasküler sızıntıda %30 azalma tespit edilmiştir (72). Diabetik hastalarda 28 gün boyunca günde 2 kez 16 mg RBX kullanımı ile retina dolaşımında düzelme saptanmıştır (73).

Diyabetes mellitusun önemli bir komplikasyonu olan diabetik makulopatide, makulada ödem ve lipit eksudasyonu gelişmektedir. Yapılan vaka kontrol çalışmasında (n=26) 7 yıllık takip ile yüksek serum lipitleri olanlarda makulopati riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (74). Bu bilgiler ışığında ETDRS'nin yaptığı bir diğer çalışmada 2709 hastada yüksek serum kolesterolü ile sert eksudalar oluşmakta, görme kaybı riskinde %50 artış

meydana gelmektedir (75). Eksüdatif diabetik makulopati ve antihiperlipidemik tedavi ile ilgili yapılan bir pilot çalışmada eksüdatif makulopatisi olan 6 olgu Pravastatin ile tedavi edilmiş ve sonuçta total ve LDL kolesterolde %40 azalma, 1 yılda tüm olgularda sert eksüdalarda azalma, 4 olguda mikroanevrizmalarda azalma, 1 olguda görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir (76).

Diabetes mellitusa bağlı mikrovasküler hasar nedeniyle, retinal damarlarda bazal membrandan negatif proteoglikan kaybı (heparan sülfat) ve damar geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir. Proteoglikan bir molekül olan Danaproid sodyum 6 hafta süreyle uygulandığında, retrospektif incelemede maküler sert eksüdalarda anlamlı azalma sağladığı görülmüştür (77).

Diabetik nefropatiye bağlı anemi tedavisinde kullanılan Eritropoetin uygulaması ile hastalarda retinal sert eksüdalarda azalma tespit edilmiştir (78). Yapılan güncel çalışmalarda ise proliferatif diabetik retinopatide iskemiye bağlı olarak intravitreal Eritropoetin seviyelerinin arttığı ve yeni damar oluşumuna yol açtığı belirlenmiştir (79). Kronik renal yetmezliğe bağlı ekstrakorporeal dialize alınan hastalarda heparin etkisi ile yine sert eksüdalarda azalma görülmüştür (80). Bu etkinin, azalmış renal fonksiyonlara bağlı makulada sert eksüda depolanmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (81).

Aspirin ile yapılan bir çalışmada 9 yıl süreyle 650 mg/g kullanımı sonrasında plasebo ile karşılaştırıldığında görme kaybını önlemede etkisiz olduğu, ayrıca vitreus kanaması riskinde artışa neden olmadığı tespit edilmiştir (82). Son dönemlerde yapılan güncel çalışmalarda Lisinopril'in (anjiotensin converting inhibitör) 2 yıl süreyle kullanımı, diabetik retinopati ilerlemesini engellemede etkili olmuştur. Ancak antihipertansif tedavi ile aynı etkinin elde edilip edilmeyeceği ve bu grup ilaçlara spesifik olup olmadığı konusunda şüpheler bulunmaktadır (83).Yine güncel olarak Octreotid (somatostatin sentetik analogu) ile yapılan 23 olguluk bir çalışmada 15 ay süreyle tedavi verilmiştir. Sonuçta yararlı etkisinin izlendiği, ancak dozların toksik olduğu bildirilmiştir (84).

Pegvisomant (büyüme hormonu reseptör blokörü) ile yapılan 24 olguluk bir çalışmada 3 ay süreyle tedavi verilmiştir. IGF-1 düzeylerinde %50 azalma saptanmıştır, ancak retinopatide etkisiz olduğu belirtilmiştir (85).

Üzerinde araştırmalar yapılan bir başka preparat Kalsiyum dobesilatı (KD). KD kapiller damarlar üzerine selektif etki göstererek; histamin, serotonin, bradikinin, hyaluronidaz ve prostaglandinler gibi vazoaaktif maddelerle indüklenmiş olan kapiller permeabilityyi azalttığı ve kapiller damarların direncini arttırdığı çeşitli çalışmalarda



gösterilmiştir (86-88). Ayrıca makro ve mikrovasküler endotelial hücrelerde NOS aktivitesini artırdığı ve NO sentez ve salınımını etkileyerek kapiller endotelial hücre deskuamasyonunu azalttığı belirtilmektedir (88). Bazal membranın bozulmuş kollagen biosentezini düzenlediği ve kapiller damarlara bu etkileri sonucu çeşitli nedenlerle oluşan kapiller alan harabiyetini önlediği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (87-89).

Geçen son 20-25 yıl içerisinde KD'nin diyabetik retinopati progresyonunun yavaşlatılması veya önlenmesinde ki etkinliğini değerlendiren daha bir çok çalışmalar yapılmıştır. Ancak bunların bir çoğu küçük kohort çalışmaları, düşük dozaj, kısa takip süreleri ve inceledikleri parametreler kısıtlı olan çalışmalardır.

Kalsiyum dobesilatın retinopatide ki etkinliği hakkında Leite ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kalsiyum dobesilatın kan-retina bariyeri üzerine olan etkisi florofotometri ve FFA ile değerlendirilmiştir (90). Çalışmalarında tip II diyabetli 20 hastaya 12 ay süreyle 2 x 500 mg/gün KD ve kontrol grubunda ise 20 hastaya plasebo verilerek takip edilmiş ve izlem süresi sonunda permeabilitede belirgin bir düzelmeye olduğu ve zamanla iki grup arasındaki farkın arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada mikroanevrizma ve kapiller tıkanıklık değerlendirildiğinde; KD kullanılan grupta mikroanevrizma 5 olguda (%25) artmış, 2 olguda (%10) azalmış ve kapiller tıkanıklık 1 hastada (%5) artmış; buna karşılık plasebo kullanılan grupta mikroanevrizma 8 hastada (%40) artmış, 1 (%5) hastada azalmış ve kapiller tıkanıklık 4 hastada (%20) artmıştır.

Lerche ve ark başlangıç retinopatili 30 hastaya 3 x 500 mg/gün KD verirken, benzer özellikteki 26 hastaya 3 x 1 plasebo vermişler ve 12 aylık takip sonunda ilaç kullanılan grupta belirgin bir FFA ve oftalmoskopik düzelmeye gözlemişlerdir (91). Beyer ve ark permeabilite ve transkapiller sızıntı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, 10 yıllık diyabetli hastalara 6 ay süreyle 750 mg / gün KD kullanılmasını takiben intravenöz albümin vermiş ve bir müddet sonra yaptıkları ölçümlerde serumda total protein, albümin ve globülin fraksiyonlarını kalsiyum dobesilat kullanılmayan gruba göre daha yüksek bularak, ilacın permeabilite üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir (58).

Adank ve ark 650 mg /gün dozunda KD verdikleri hastaları 18 ay sonra değerlendirdiklerinde FFA' da olumlu bulgular gözlerken, makülopati ve görme keskinliğinde düzelmeye olmadığını belirtmişlerdir (92).

Benzer şekilde verileri yayınlanmamış bir başka çalışmada Tip II diyabetli nonproliferatif retinopatili olan hasta grubunda; bir gruba 2x500 mg KD verilmiş, diğer grup ilaç verilmeden takip edilmiş ve ortalama 17 aylık takip süreci sonunda KD'nin Tip II

diabetli nonproliferatif retinopatili hastalarda özellikle permeabilite bozukluğunu düzeltici etki gösterdiği bulunmuştur (93).

Yakın zamanda tip 2 DRP'li 137 hasta (69 kalsiyum dobesilat, 68 plasebo ) üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada; 24 ay boyunca ilaç grubuna 2 gr KD verilerek hastalarda fundus flurofotometre kullanılarak posterior vitreus penetration ratio (PVPR) değişimi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada bazal değerlere göre 24 ay sonunda kalsiyum dobesilat alan grupta metabolik kontrolden bağımsız olarak PVPR değerinde azalma yani kan retina bariyerinde geçirgenlikte azalma olduğu görülmüştür (9).

Kalsiyum dobesilatın diyabetik retinopatide çeşitli yararları olduğunu belirten bu çalışmalara karşılık, aksi görüş bildiren ve ilacın etkin olmadığını söyleyen çalışmalarda mevcuttur. Haas ve arkadaşlarının 2 yıldan uzun süre 3x500 mg KD verilerek ve ilaç verilmeden takip edilen iki grubu karşılaştırdıkları araştırmalarında ilacın etkin olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada her ne kadar sadece fleurosan anjiyografi sonuçları karşılaştırılmış olsa da, kalsiyum dobesilat kullanımının olumlu bir etkisinin olmadığını gösterilmiştir (94).

Benzer şekilde Stamper ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri araştırma sonuçlarına göre nonproliferatif DR'li 42 hasta ve 36 hastada günlük 750 mg veya 1000 mg KD alanlarda, plaseboya göre klinik muayene, FFA ve fundus fotoğraflarında herhangi bir olumlu etki saptanmamıştır (95). Yakın bir dönem içinde gerçekleştirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli olarak gerçekleştirdikleri CALDİRET isimli çalışmalarında Haritoglou ve arkadaşları Tip 2 DR'ye sahip hastalara 1500 mg/gün KD verilerek 5 yıl boyunca takip etmişler ve KD'ın kistoid maküler ödem gelişim riskini azaltmadığını göstermişlerdir (96).

Diyabetes mellitusta oküler kan akımını değerlendiren birçok çalışma rapor edilmiştir. Son yıllarda geliştirilen çeşitli cihazlarla birlikte çoğu araştırmacı oküler kan akımıyla ilgili araştırmalar yürütmüşlerdir (97-103). Literatürde DM'li olgulardaki Pulsatil Oküler Kan Akımı (POKA) değerleri ile ilgili yapılan ve farklı sonuçlara ulaşan çeşitli araştırmalar mevcuttur. Diyabetli olgulardaki oküler kan akımı değişiklikleri olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiş olmasına rağmen bu değişikliklerin kesin mekanizması bilinmemektedir. Langham ve ark. DR'si bulunmayan DM'li olgulardaki POKA değerlerinin diyabetik olmayan kontrol grubuna kıyasla %12 oranında daha düşük çıktığını ifade etmişlerdir (103). Savage ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada erken dönem diyabetik retinopatili olgularda POKA değerinde normal popülasyona göre belirgin bir

değişikliğin gelişmediği, ancak orta ve ileri dönem NPDR'li olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde POKA değerlerinde artışın geliştiği bulunmuştur (97).

Geyer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada normal olgulara kıyasla diyabetik retinopatinin erken evrelerinde PA ve POKA değerlerinde azalma tespit edilmişken, retinopatinin ilerleyen evrelerinde ise PA'da anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte POKA değerlerinde artış tespit edilmiştir (101).

MacKinnon ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada ortalama POKA değerleri retinopatisi bulunmayan diyabetli olgularda 818  $\mu\text{l/dk}$ , başlangıç DR'li olgularda 1015  $\mu\text{l/dk}$ , pre-proliferatif/proliferatif olgularda 1097  $\mu\text{l/dk}$ , sağlıklı kontrol grubunda ise 644  $\mu\text{l/dk}$  olarak bulunmuştur (104). Perrot ve arkadaşları diyabeti olmayan 72 ve NPDR'si mevcut olan 26 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ortalama POKA'yı diyabeti olmayan grupta 893  $\mu\text{l/dk}$ , NPDR grubunda 953 $\mu\text{l/dk}$  olarak bulmuşlardır (105).

Bizim çalışmamızda ise başlangıç ve non-proliferatif DR'ye sahip hastalar dahil edilmiş ve bazal ortalama POKA değerleri kontrol grubunda 1050  $\mu\text{l/dk}$  (17.5  $\mu\text{l/sn}$ ), ilaç grubunda 1090  $\mu\text{l/dk}$  (16.5 $\mu\text{l/sn}$ ) ölçüldü ve bu değerlerin literatür ile benzerlik gösterdiği tespit edildi.

Toplam 63 kişiden oluşan çalışma grubunda kalsiyum dobesilat verilmeksizin takip edilen 28 hasta ve 1 gr KD verilerek takip edilen 35 hasta üzerinde gerçekleştirdiğimiz ve 6 aylık tedavi ve takip sürecini yansıtan çalışmamız sonucunda; KD uygulamasının SKB, DKB, görme düzeyi, göz tansiyonu, POKA, PA, PV, MNI, PEQ, IDR ölçümleri ve FFA MA oranlarına kontrol grubuna göre anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızda KD'nin özellikle POKA üzerindeki etkisi başta olmak üzere PA, PV, MNI, PEQ, IDR ölçümleri ve retinal FFA mikroanevrizma oranları üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu parametrelerden POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR ölçümleri üzerinde geçen zaman farkının etkisi olmadığı gibi ilaç uygulanıp uygulanmamasının da herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edildi. Bir diğer önemli parametre olan FFA görüntülerindeki retinal mikroanevrizma miktarları her iki grupta da azalmaktaydı. Fakat, bu azalma miktarları arasında ilaç verilen grup lehine veya aleyhine olacak şekilde ilaç grubu ve kontrol grubu arasında bir fark olmadığı saptandı.

Sonuçta diyabetik retinopatili hastalara 6 ay süre ile kalsiyum dobesilat verilmesinin başta pulsatil oküler kan akımı olmak üzere PA, PV, PEQ, MNI ve IDR değerlerine etki etmediği, retinal mikroanevrizma alanlarında ise azalmaya neden olduğu ancak bu azalmanın kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

bulundu. Bu çalışma bize şunu göstermiştir ki; en az 6 ay süreli bir kalsiyum dobesilat tedavisinin diyabetik retinopati progresyonu üzerine yeterince olumlu katkı sağlamadığı ancak mikroanevrizma alanlarında kontrol grubuna göre, anlamlı olmasada bir azalmaya yol açması dolayısıyla ilacın daha uzun süreli ve daha yüksek dozlu tedavisi durumunda giderek artan bir fayda elde edilebileceğine işaret etmektedir.

## 6. ÖZET

### **Başlangıç Ve Nonproliferatif Diyabetik Retinopatide Kalsiyum Dobesilat Kullanımının Oküler Kan Akımı Üzerine Etkisi**

**Giriş ve amaç:** Oküler kan akımı (OKA) değişiklikleri diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati (DR) progresyonu için önem taşımaktadır. Bu çalışmamızda DR tedavisinde mikrovasküler permeabilite bozukluğunu azaltarak kan-retina bariyerinin korunmasında etkin olduğu için kullanılmakta olan Kalsiyum dobesilat'ın (KD) retinanın beslenmesi için önemli bir belirteç olan OKA ve fundus floresein anjiyografide (FFA) retinal mikroanevrizma alanları üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Ekim 2011- Haziran 2012 tarihleri arasında Göz Hastalıkları retina birimine ilk kez başvuran veya bu bölümde takipli olan nonproliferatif diyabetik retinopati tanılı hastalardan 28 tanesi (56 göz) kontrol grubu (grup I-ilaç verilmeyen grup) ve 35 tanesi (70 göz) ilaç grubu (grup II-kalsiyum dobesilat verilen grup) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. İlaç grubuna başvuru anından itibaren 6 ay süreyle aralıksız sabah-akşam 1'er tablet kullanmak üzere KD (500 mg kapsül) verildi. Kontrol grubuna herhangi bir ilaç tedavisi verilmedi. Tüm hastalarda 0., 3. ve 6. aylarda SKB, DKB, POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR ölçümleri gerçekleştirildi ve 0. ve 6. aylarda FFA çekilerek retinal mikroanevrizma miktarındaki değişim belirlendi. Her iki grupta elde edilen veriler karşılaştırılarak, farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** İncelenen parametrelerde 0., 3. ve 6. aylarda grup I ve grup II arasında (SKB, DKB, POKA, PA, PV, MNI, PEQ ve IDR ölçümleri) anlamlı fark olmadığı görüldü. FFA görüntülerinde her iki grupta bazal ölçümlere göre 6. aydaki retinal mikroanevrizma alanlarında bazal muayeneye göre azalma görüldü. Grup I ve grup II'de FFA'da mikroanevrizma alan oranlarında sağ gözde 6. ayda anlamlı şekilde azalma gözlenirken ( $p<0.0001$ ), sol gözde ise sadece ilaç grubunda anlamlı azalma bulundu ( $p=0.001$ ). Bu azalma miktarları arasında iki grup arasında anlamlılık görülmedi. ( $p=0.632$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak bu çalışmada kalsiyum dobesilat'ın DRP'li hastalarda başta POKA olmak üzere PA, PV, PEQ, MNI ve IDR değerlerinde ve retinal mikroanevrizma alanlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik retinopati, Oküler kan akımı, Kalsiyum dobesilat

## 7. SUMMARY

### Effect of Calcium Dobesilate On Ocular Blood Flow In Background And Nonproliferative Diabetic Retinopathy

**Introduction and aim:** Changes in ocular blood flow (OBF) are important for the progression of diabetic retinopathy (DR), one of the chronic microvascular complications of diabetes. The purpose of this study was to investigate the effect on OBF, an important marker of retinal nutrition, and areas of retinal microaneurysm at fundus fluorescein angiography (FFA) of calcium dobesilate, effectively used in protection of the blood-retina barrier by reducing microvascular permeability disorder, in the treatment of DR.

**Materials and Methods:** Patients applying to the Eye Diseases retina unit for the first time or being monitored by the unit with a diagnosis of non-proliferative diabetic retinopathy between October 2011 and June 2012 were divided into two groups; 28 (56 eyes) were included in the control group (Group I – no drug administered) and 35 (70 eyes) in the drug group (Group II – given calcium dobesilate). The drug group was given uninterrupted calcium dobesilate (500 mg capsules) for 6 months from time of application in the form of 1 tablet morning and evening. The control group was not given any drug. SBP, DBP, POBF, PA, PV, MNI, PEQ and IDR measurements were performed for all patients, at months 0, 3 and 6, and changes in retinal microaneurysm levels were determined using FFA at months 0 and 6. Data for both groups were compared and differences statistically analyzed.

**Results:** No significant difference was determined between groups I and II in terms of the parameters examined (SBP, DBP, POBF, PA, PV, MNI, PEQ and IDR measurements) at months 0, 3 and 6. FFA images revealed a decrease in areas of retinal microaneurysm in both groups at the 6<sup>th</sup> month compared to basal examination values. Areas of microaneurysm at FFA decreased significantly in the right eye in both groups I and II ( $p < 0.0001$ ), while in the left eye the only significant decrease was in the drug group ( $p = 0.001$ ). The difference in the levels of this decrease between the groups was not significant. ( $p = 0.632$ ).

**Conclusion:** This study concluded that calcium dobesilate did not cause a significant change in PA, PV, PEQ, MNI, IDR and, particularly, POBF values and areas of retinal microaneurysm in patients with DR compared to the control group.

**Key Words:** Diabetic retinopathy, Ocular blood flow, Calcium dobesilate



## 8. KAYNAKLAR

1. İmamoğlu Ő. Diabetes mellitus 2009: multidisipliner yaklaşımla tedavi ve izlem. Deomed medikal yayıncılık, İstanbul, Ağustos 2009; bölüm 2:sayfa:20.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition; pp:2109-2143.
3. Benson WE, Tasman W, Duane TD: Diabetes Mellitus and the eye. In : Tasman W, Jaeger EA, editors. Clinical Ophthalmology. Revised ed. Philadelphia: Lippincott, 1993: vol.3: chapter 30;pp:324-26
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group: Classification of diabetic retinopathy from florescein angiograms. The 11th report of early treatment diabetic retinopathy study. Ophthalmol. 1991;98:807-22.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7. Ophthalmology. 1981;98:741-56.
6. Polat B, Batioğlu F. Diabetik retinopatide g¼ncel tıbbi tedavi yaklaşımları: Retina Vitreus. 2007;1:153-59.
7. Choplin NT, Lundy DC. The Atlas of Glaucoma, second edition. Informa Healthcare, 2007: Ch 13; pp:183-188.
8. Langham ME, Farrell RA. Non-invasive measurement of pulsatile blood flow in the eye.Ocular Blood Flow in Glaucoma. Berkeley: Kugler&Ghedini. 1989;pp:93-99.
9. Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006;9.
10. Szabo ME, Haines D, Garay E, et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic/reperfused diabetic rat retina. Eur J Pharm 2001;428:277-86.
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States 2005. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health; 2005.

12. Fisher EB, Thorpe CT, Devellis BM, Devellis RF. Healthy coping, negative emotions, and diabetes management: a systematic review and appraisal. *Diabetes Educ.* 2007;33:1080–103.
13. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–69.
14. Wild S, Roglic G, Green A, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care.* 2004;27:1047-53.
15. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care.* 2008;31:596-615.
16. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease drugs. 1997;54:32-40.
17. Klein R, Klein BEK. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy diabetes care. 1992;15:1875-91.
18. Akduman L, Öz Ö. Diyabetik maküla ödeminde medikal tedavi. *Ret - Vit* 2002;10:203-208.
19. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara, 1989; sayfa:161-166.
20. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch. Ophthalmol.* 1984;102:520-26.
21. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest.* 1996;97:2883–90.
22. Kern TS, Tang J, Mizutani M, Kowluru R, Nagraj R, Lorenzi M. Response of capillary cell death to aminoguanidine predicts the development of retinopathy: comparison of diabetes and galactosemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3972–78.
23. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1487–95.
24. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC. Prevalence and 15 year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol.* 1983;67:759-76.
25. Friberg TR, Rosenstock J, Sanborn G. The effect of long term near normal glycemic control on mild diabetic retinopathy. *Ophthalmol.* 1985;92:1051-58.
26. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol.* 2003;75:95–108.

27. Ohrt V. The influence of pregnancy on diabetic retinopathy with special regard to the reversible changes shown in 100 pregnancies. *Acta Ophthalmol.* 1984;62: 603-07.
28. Durukan H. Diabetik Retinopati Göz İçi Basınç İlişkileri; Uzmanlık Tezi. Ankara, 1995.
29. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:48–58.
30. D'Amico DJ. Diseases of the retina. *N Engl J Med.* 1994;331:95–106.
31. Türkseven Kumral E. Diffüz diyabetik maküla ödeminde triamsinolon asetonidin etkinlik ve komplikasyonları.Uzmanlık tezi, Şişli Etfal eğitim ve araştırma hastanesi göz hastalıkları kliniği, İstanbul, 2008.
32. Yenigün M. Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diabetes mellitus kitabından. Editör: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001;sayfa:315-375.
33. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complacations in diabetes. *J Mol Med* 1998;76:21-23.
34. Brownlec M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus, *Annu Rev Biochem.* 1981;50:385-432.
35. Unger RH. Foster DV. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DV, Kronenberg HM,Larsen Pd(ed). *Williams Textbook of Endocrinology.* USA W:B. Saunders company.1998;21:1014-1024
36. Esenülkü CM. Diyabetik retinopatili hastalarda panretinal fotokoagülasyonun pulsatil oküler kan akımına etkisi.Uzmanlık tezi, KTÜ Göz hastalıkları AD, Trabzon,2009.
37. Koç A. Ratlarda böbrek iskemi reperfüzyon hasarında proflaktik kalsiyum dobesilatın etkinliği.Uzmanlık tezi, İzet Baysal üniv. Üroloji AD, Bolu, 2010.
38. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji.* Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. Dördüncü Baskı, 2001; pp:464-65.
39. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group . Photocoagulation for diabetic macular edema : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch. Ophthalmol.* 1985;103:1796-1806.
40. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:122-135.
41. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2005;140:695-702.
42. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. *Ophthalmology.* 2005;112:1747-57.

43. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS. A pilot study of multiple intravitreal injections ranibizumab in patients with center involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113:1706-12.
44. Avery RL. Regression of retina and iris neovascularization after intravitreal bvacizumab treatment. *Retina*. 2006;26:352-54.
45. Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs U. Vitrectomy for diffuse persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:295-301.
46. Hill DW. Measurement of retinal blood flow. *Trans. Ophthalmol. Soc.* 1976; pp:199-201.
47. Langham ME, Farrell RA. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989;191:9-13.
48. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:1124-32.
49. Bill A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye* 4. 1990;319-25.
50. Weiter JJ, Schachar RA, Ernest JT. Control of intraocular blood flow. II. Effects of sympathetic tone. *Invest Ophthalmol*. 1973;12:332-34.
51. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:527-31.
52. Scheider A, Nasemann JE, Lund OE. Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:50-6.
53. Riva CE, Petrig B. Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *J Opt Soc Am*. 1980;70:1234-38.
54. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, O'Keefe K. Fundus camera based retinal LDV. *Appl Opt*. 1981;20:117-20.
55. Williamson TH, Harris A. Ocular blood flow measurement. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:939-945.
56. Riva CE, Cranstoun SD, Grunwald JE, Petrig BL. Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:4273-81.
57. Eisenlohr JE, Langham ME, Maumenee AE. Manametric studies of the pressure-volume relationship in living and enucleated eyes of individual human subjects. *Br J Ophthalmol*. 1962;46:536-48.
58. Beyer J, Meissner KO, Happ J, Cordes U. Calcium dobesilate reduces microvascular permeability to plasma proteins in diabetes mellitus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1980;1-7.

59. Müftüoğlu G. Kan retina bariyeri ve işlevleri. TOD XXX. Ulusal Kongresi, Panel 1996.
60. Özkan SS. Kan retina bariyerinin bozulduğu hastalıklar. TOD XXX Ulusal Kongresi Panel 1996.
61. MKDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1985;92:388-393.
62. McMillan DE. Hemorheology and blood viscosity in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Focus on Diabetic Retinopathy*. 1995;2:62.
63. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A Randomized trial of Sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234-1244
64. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1245-1251.
65. Di Leo MA, Ghirlanda G: Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations. *Fren Radic Res*. 2003;37:323-330.
66. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:1234-1244.
67. Hammes HP, Martin S, Federlin K et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:11555-11558.
68. Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*. 2001;50:1636-1642.
69. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials*. 1999;20:493-510.
70. Ishii H, Jirousek MR, Koya D et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*. 1996;272:728-731.
71. The PKC-DRS Study Group: The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*. 2005;54:2188-2297.
72. Strom C, Sander B, Klemp K et al. Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3855-3858.

73. Aiello LP, Clermont A, Arora V, et al.: Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:86-92.
74. Dodson PM, Gibson JM. Long term follow-up of and underlying medical conditions in patients with diabetic exudative maculopathy. *Eye.* 1991;5:699-703.
75. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1079-1084.
76. Dale J, Farmer J, Jones AF, et al.: Diabetic ischaemic and exudative maculopathy: are their risk factors different? *Diab Med.* 2000;17:47.
77. Van der Pijl JW, Van der Woude FJ, Swart W et al. Effect of danaparoid sodium on hard exudates in diabetic retinopathy. *Lancet.* 1997;350:1743-1745.
78. Berman DH, Friedman DH. Partial absorption of hard exudates in patients with diabetic end-stage renal disease and severe anemia after treatment with erythropoietin. *Retina.* 1994;14:1-5.
79. Hernández C, Fonollosa A, Garcia-Ramirez M et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes Care.* 2006;29:2028-2033.
80. Janknecht P, Schumann P, Hansen LL. Reduction of retinal exudates in diabetic retinopathy after heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation (HELP). A case report. *Eur J Ophthalmol.* 1996;6:340-342.
81. Matsuo T. Disappearance of diabetic macular hard exudates after hemodialysis introduction. *Acta Med Okayama.* 2006;60:201- 205.
82. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Effects of Aspirin Treatment on Diabetic Retinopathy. ETDRS Report Number 8. *Ophthalmology.* 1991;98:757-765.
83. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet.* 1998;351:28-31.
84. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy; a randomized controlled study. *Diabetes Care.* 2000;23:504-509.
85. Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group.: The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2001;108:2266-2272.
86. Hannaert P, Brunet J, Farine JC, Garay RP. Antioxidant-Angioprotective Actions of Calcium Dobesilate in Diabetic Rats. *Int J Angiol* 1999;8:2-4.

87. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:205-212.
88. Suschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V: Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1997;122:1502-1508.
89. Ruiz E, Lorente R, Tejerina T: Effects of calcium dobesilate on the synthesis of endothelium-dependent relaxing factors in rabbit isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1997;121:711-716.
90. Leite EB, Mota MC, Faria JR, Cunha-Vaz JG. Effect of calcium dobesilate on the blood- retinal barrier in early diabetic retinopathy. *International Ophthalmology* 1990;14:81-88.
91. Lerche W. Diabetic Retinopathy. Symposium in Cannes, September 1984; s:15-23.
92. Adank C, Koerner F. Calcium dobesilate in diabetic retinopathy. A Retrospective controlled study. *Ophthalmologica* 1985;190:102-111.
93. Uğurlu Ş. Diabetik retinopatide kalsiyum dobesilatın yeri. Uzmanlık tezi, KTÜ Göz hastalıkları AD, Trabzon, 1998.
94. Haas A, Trummer G, Eckhardt M, Schmut O. Diabetic retinopathy. *Klinmonatsbl Augenheilkd*, 1995;207:17-21.
95. Stamper RL, Smith ME, Aronson SB, Cavender JC, Cleasby GW, Fung WE, Becker B. The effect of calcium dobesilate on nonproliferative diabetic retinopathy: a controlled study. *Ophthalmology* 1978;85:594-606.
96. Haritoglu C, Gerss J, Sauerland C, Kampik A, Ulbig MW. Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2009;363:1364-1371.
97. Savage HI, Hendrix JW, Peterson DC, Young H, Wilkinson CP. Differences in Pulsatile Ocular Blood Flow among three classifications of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:4504-9.
98. Kim SK, Cho BJ, Hong S, Kang SY, Kim JS, Kim CY, Seong GJ. Pulsatile Ocular Blood Flow in Healthy Koreans. *Korean Journal of Ophthalmology* 2008;22:6-9.
99. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, Matthiessen ET, Richard G, Klemm M: Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1245-48.
100. Geyer O, Man O, Weintraub M, Silver DM. Acute effect of latanoprost on pulsatile ocular blood flow in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:198-202.

101. Fuchsjager-Mayrl G, Wally B, Rainer G, Buehl W, Aggermann T, Kolodjaschna J, Weigert G, Polska E, Eichler HG, Vass C, Schmetterer L. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1293-97.
102. Takahashi A, Nagaoka T, Sato E, Yoshida A. Effect of panretinal photocoagulation on choroidal circulation in the foveal region in patients with severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1369-73.
103. Langham ME, Grebe R, Hopkins S. Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res.* 1991;52:167-73.
104. MacKinnon JR, O'Brien C, Swa K, Aspinall P, Butt Z, Cameron D. Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:661-4.
105. Perott RL, Drasdo N, Owens DR, North RV. Can pulsatile ocular blood flow distinguish between patients with and without diabetic retinopathy? *Clin Exp Optom.* 2007;90:445-50.