

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

**DIYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA PANRETİNAL
FOTOKOAGÜLASYONUN PULSATİL OKÜLER KAN AKIMINA
ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cenap Mahmut ESENÜLKÜ

Trabzon - 2010

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

**DIYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA PANRETİNAL
FOTOKOAGÜLASYONUN PULSATİL OKÜLER KAN AKIMINA ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cenap Mahmut ESENÜLKÜ

Tez Danışmanları:
Yrd. Doç. Dr. Adem TÜRK
Prof. Dr. Nurettin AKYOL

Trabzon - 2010

ÖNSÖZ

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Nurettin Akyol'a, Sayın Prof. Dr. H. İbrahim İmamoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Hidayet Erdöl'e, Sayın Doç. Dr. Avni M. Avunduk'a, SayınYrd. Doç. Dr. Mehmet Kola'ya;

Tez çalışmamda çok emeği geçen, eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, tezimin her bölümünde çok emeği olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Adem Türk'e;

Asistanlık sürecinin acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım tüm hastane personeline ve hemşire arkadaşlara teşekkürü bir borç bilirim.

Beni sürekli destekleyen aileme ve eşime en içten teşekkürlerimle...

Dr. Cenap Mahmut ESENÜLKÜ

Trabzon, 2010

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Diyabetik Retinopati.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Patofizyoloji.....	3
2.1.4 Diyabetik Retinopati Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	6
2.1.5 Sınıflandırma.....	7
2.1.6 Ayırıcı Tanı.....	11
2.1.7 Tedavi.....	11
2.2 Oküler Kan Akımı.....	16
2.2.1 Oküler Kan Akımı Ölçme Teknikleri.....	18
2.2.1.a Renkli Doppler Görüntüleme (CDI) Yöntemi.....	18
2.2.1.b Anjiyografik Teknikler.....	19
2.2.1.c Mavi Alan Entoptik Tekniği.....	19
2.2.1.d Lazer Doppler Velosimetri (LDV) Yöntemi.....	20
2.2.1.e Retinal Damar Çaplarının Ölçülmesi.....	20
2.2.1.f Lazer Noktası Yöntemi (LST).....	20
2.2.1.g Lazer Doppler Flowmetry (LDF) Yöntemi.....	21
2.2.1.h Optik Doppler Tomography (ODT) Yöntemi.....	21
2.2.1.i Pulsatil Oküler Kan Akımı (POKA).....	21
3. MATERYAL VE METOD.....	23
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. ÖZET.....	46
8. SUMMARY.....	47
9. KISALTMALAR.....	48
10. KAYNAKLAR.....	49

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus, en sık rastlanan endokrin bozukluk olup, günümüzde bir çok ülkede epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1).

Diyabetes Mellitusun akut ve kronik komplikasyonları bulunmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleriyle insülin ihtiyacını karşılamak ve akut komplikasyonları önlemek mümkün olsa da kronik komplikasyonların gelişimi maalesef kaçınılmazdır.

Kronik komplikasyonlar mortalite ve morbiditeden sorumludur. Diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biri de diyabetik retinopatidir. Diyabetik retinopati, diyabetin en sık rastlanan ve körlüğe neden olan komplikasyonudur. Panretinal fotokoagülasyon (PRP) proliferatif diyabetik retinopatide iskemi sonucu gelişen komplikasyonları önlemeye yönelik en etkili yöntemlerden biridir. İskemik alanların ısıyla yakılması sonucu bu alanlardan vazoproliferatif maddelerin salgılanmasını durdurarak etki gösteren argon lazer fotokoagülasyon oftalmolojide oldukça sık kullanılır.

Oküler kan akımı değişik teknikler kullanılarak ölçülebilir. Bu tekniklerden biri de her kalp atımı sırasında göz içi basınç değişimlerini ölçerek retina, koroid ve uveyaya giren toplam kan miktarını belirleyen pulsatil oküler kan akımı yöntemidir. Gerçek zamanlı bir pnömotometre yardımıyla kan akımının pulsatil komponentinin hacimsel ölçümleri yapılır. Bu teknik başlıca koroidal kan akımını yansıtır çünkü ölçümün %85'i koroidal kan akımından kaynaklanır.

Bu çalışmaya katılan hastalar, 2008-2010 yılları arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Bölümü Retina Birimine başvuran proliferatif diyabetik retinopatisi olup panretinal fotokoagülasyon uygulanan hastalardan seçilmiştir. Hastaların 3 kez yapılan PRP seanslarından önce ve PRP sonrası birinci ayda pulsatil oküler kan akımları ölçülmüştür.

Bu çalışmanın amacı diabetik hastalarda PRP'nin oküler kan akımına etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETİK RETİNOPATİ

2.1.1 Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), genetik ve immün yapının sebep olduğu bir dizi patolojik olaylar sonucu, beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, kesin yokluğu, kısmi azlığı veya etkisizliği sonucu, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hemen hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan kronik, metabolik bir hastalıktır (1,2).

Diyabetin en sık körlüğe yol açan oftalmik komplikasyonu ise diyabetik retinopatidir (DRP) (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-64 yaş arası yeni tanı almış körlük olgularının en sık sebebi diyabetik retinopatidir. Her yıl yeni körlük olgularının %10'undan, 45 yaşın üzerinde ise %20'sinden sorumludur (4). Tanı anında diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde diyabetik retinopatinin herhangi bir formu mevcuttur. İnsidansı ve şiddeti zamanla artar. Sonuç olarak tüm diyabetiklerin %90'ından fazlasında hayatlarının herhangi bir döneminde diyabetik retinopati gelişir (4).

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(5). DM prevalansında dünyada ilk üç sıradaki ülke sırasıyla Hindistan, Çin ve ABD'dir. Amerikan Diyabet Birliği tarafından yapılan yeni bir çalışmada ABD nüfusunun yaklaşık %8'inin (17 milyon) diyabetten etkilendiği belirtilmektedir (6). ABD'de 2007 yılında DM'a yapılan toplam harcama 174 milyar doları bulmuştur. Buna rağmen yine 2007'de diyabete bağlı komplikasyonlar nedeniyle 77000 kişi hayatını kaybetmiştir (6).

Diyabetik retinopati edinsel körlük nedenlerinin başında gelir. Diyabeti olan hastalar, olmayanlara göre 50-80 kat fazla körlük riski taşımaktadır (6). DM'da DRP dışında glokom ve katarakt gibi diğer göz komplikasyonlarının görülme sıklığı da artmıştır. DRP'ye bağlı komplikasyonlar oftalmik harcamaların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır

(6). Diyabetes Mellitus tanısı konulduktan sonraki ilk birkaç yıl içinde DRP görülme riski düşükken, 25 yıl sonra yaklaşık %90 oranında DRP görülmektedir (6). ABD’de yılda 65000 proliferatif DRP (PDR) vakası görülmekte ve bunların da 12000- 24000’inde körlük gelişmektedir (6).

Diyabet, genel olarak iki klinik formda görülmektedir (7):

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

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

2.1.3. Patofizyoloji

2.1.3.a Retina Yapısı ve Fizyolojisi ve Retinal hücrelerin diyabetteki akıbeti

Retina Yapısı ve Fizyolojisi

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

gibi stres durumlarında uyarılarak proinflamatuvar sitokinler salgırlar. Ayrıca apoptotik ve nekrotik hücreleri fagositoz yoluyla ortamdaki uzaklaştırırlar (11).

Retinal hücrelerin Diyabetteki akıbeti

Diyabette, süregelen hiperglisemik çevre nedeniyle, kan retina bariyeri bozulur. Bu durum diyabetik retinopati gelişim sürecindeki en erken değışikliklerden biridir. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar çözülür ve bunun sonucunda makromoleküller damar dışına sızar. Kapiller bazal membran kalınlaşır ve kan damarlarında yapısal sertlik gelişir (12). 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, bu nedenle diyabetik retinopatide en erken gözlenen klinik bulgu mikroanevrizmalardır. Mikroanevrizmalar, retinal damar yapılarındaki tüm hücresel elemanların kaybı sonucu aselüler damar oluşumu neticesi ortaya çıkar. Bu bulgular, background (başlangıç) retinopati olarak adlandırılır. Daha sonra, kapiller kan akımının olmadığı ve iskemi gelişen alanların kenarlarında anormal dilate kapillerlerin görülmesiyle karakterize non proliferatif evre meydana gelir. Non proliferatif retinopatinin şiddeti zamanla artar ve önce pre-proliferatif ve sonra proliferatif evreye geçilir. Proliferatif retinopatinin göstergesi retinal iskemi ve hipoksi sonucu gelişen neovaskülarizasyondur (13). Oluşan bu yeni retina damarları hayli frajil ve vitreye doğru büyüme eğilimindedir. Retinada fibröz proliferasyon ve vitreusda skar oluşumu, traksiyonel retina dekolmanına ve nihayetinde körlüğe yol açar.

2.1.3.b Hipergliseminin rolü

Uzun süreli yüksek glukoz düzeylerine maruziyet, önce hücre metabolizmasında akut ve geri dönüşümlü değışikliklere, sonrasında ise makromoleküllerde geri dönüşümsüz değışikliklere neden olur. Hiperglisemi sonucu retinal hücrelerde pek çok biyokimyasal değışiklik görülür. Nöral hücreler ve Müller hücrelerinde apoptoz artışı, endotelial hücre ve perisit kaybı sonucu aselüler damar ve hayalet perisit gelişimi bu değışikliklere örnek gösterilebilir (14,15).

Hipergliseminin kontrolü, diyabetik retinopati gelişimini önlemek veya geciktirmek için en iyi tedavi stratejisidir (16,17). Ancak sıkı glisemik kontrol, hayat boyu devam eden bu hastalıkta hipoglisemi gelişimi açısından tehlike arz edebilir. Hiperglisemiden başka, gebelik, puberte ve hipertansiyon gibi diyabetik retinopati gelişimine katkıda bulunan faktörlere de dikkat edilmesi gerekir.

2.1.3.c Biyokimyasal bozuklukların rolü

Hipergliseminin retinopati gelişimine etkisini anlamak için bir çok biyokimyasal anormallik ileri sürülmüştür. Bunlardan bazılarına örnek olarak, polyol yolağının hızlanması, protein kinaz c aktivasyonu, ileri glikolizasyon son ürünlerinin (AGEs) artması, oksidatif stres, heksozamin biyosentez yolunun aktivasyonu ve büyüme faktörlerinin rolü sayılabilir. Ancak bu mekanizmaların hiçbiri diyabetik retinopati etyopatogenezi kesin olarak açıklayamamaktadır.

Polyol yolağının ilk basamağı aldoz redüktaz enzimi ile glukozdan polyol-sorbitol sentezlenmesidir. Bu basamakta NADPH hidrojen verici olarak görev yapar. İntraselüler glukoz düzeyleri arttığında bu yol aktive olur ve NADPH tüketimi artarak glutatyon redüktaz azalır (18).

Diyabetik retinopati ile ilişkilendirilen diğer bir biyokimyasal olay, protein kinaz c (PKC) aktivasyonudur. Retinal PKC diyabetik retinopatide artar (19,20). PKC aktivasyonu, kan basıncı düzensizlikleri, damar geçirgenliğinde artış, vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) aktivasyonu ve yeni damar oluşumunun uyarılmasıyla ilişkilendirilmiştir (21,22).

Glukoz, dolaşımdaki proteinlerin yapısındaki aminoasitlerle, lipid ve nükleik asitlerle etkileşerek Schiff bazı ve Amadori ürünleri oluşumuna yol açar. Bunların sonucunda ileri glukoz son ürünleri (advanced glycation end products; AGEs) oluşur. Diyabetik retinopatide, retinal kapillerlerde AGEs gözlenir ve bu maddeler perisit kaybına neden olur (23). Bazal membranda AGEs birikimi sonucu perisit kinetiği bozulur.

Glikolizin alternatifi olan ve hiperglisemide artan fruktoz 6 fosfat tarafından aktive edilen heksozamin biyosentez yolu da diyabetik retinopatide suçlanmaktadır. Bu yolağın aktivasyonu, retinal nöron ve endotelial hücre apoptozunda ve perisit çoğalmasının inhibe olmasında suçlanmaktadır (23).

2.1.3.d Oksidatif stresin rolü

Retina, çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin bir dokudur ve yüksek glukoz oksidasyonu ile oksijen alım kapasitesine sahiptir. Diyabette serbest oksijen radikalleri artar ve bunun sonucunda oksidatif stres gelişir. Serum hidroksiperoksit miktarında artış, diyabette, retinopati prevalansında artışa neden olur (24). Sitokrom C'nin sitozol içine sızması sonucu retinal mitokondrial fonksiyonlar bozulur. Yüksek oksidatif stres, retinada bazal membran kalınlaşması ve kapiller hücre apoptozunda rol oynar. Reaktif oksijen türleri,

güçlü bir vazokonskriktör olan endotelin- 1 ve vazodilatasyonda rol oynayan nitrik oksit sentazı (NOS) artırır. Endotelin- 1 aynı zamanda ekstraselüler matris proteinlerini artırarak bazal membran kalınlaşmasına neden olur. Sonuçta oksidatif stres, diyabetik retinopati patogenezi ile ilişkili yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur (24).

2.1.4. Diyabetik retinopati gelişimini etkileyen faktörler

2.1.4.a Yaş

Puberte öncesi semptomlar genellikle birkaç mikroanevrizma ve hemorajiden ibarettir. Puberte ile diyabetik retinopatinin şiddeti artar. Bundan, pubertede düzeyi artan IGF-1'in (insülin benzeri büyüme hormonu 1) sorumlu olduğu belirtilmektedir (25).

2.1.4.b Diyabetin süresi

Diyabetik retinopatinin en belirleyici özelliklerindedir. IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus; İnsüline bağımlı diyabetes mellitus) da 5 yıl veya daha az süre geçmiş olanlarda diyabetik retinopatiye ait bulguya rastlanmamıştır (26). Bu hastalarda diyabet başlangıcından sonraki ilk dekat içinde proliferatif diyabetik retinopati görülme ihtimali düşüktür (%4), ancak 15 yıl sonra bu oran %25'lere, 35 yıl sonra %67'ye çıkar (27). NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus; İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus)'de ise diyabetin başlangıcından yaklaşık 11 yıl sonra proliferatif diyabetik retinopati (PDR) %3 oranında görülmüştür (28).

2.1.4.c Kan glukoz düzeyi

Genel görüş, kan glukoz düzeyinin kontrolü ile diyabete ait mikrovasküler komplikasyonların, en azından ortaya çıkış süresinin uzatılabileceği şeklindedir. Sıkı glisemik kontrolün, diyabetik retinopati insidansını azalttığını belirten çalışmalar vardır. Yine PDR'nin de kötü glisemik kontrole sahip hastalarda daha erken geliştiği belirtilmektedir (29).

2.1.4.d 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.

2.1.4.e Sistemik faktörler

Diyabetik nefropati, retinopatinin bir göstergesi olabilir. Sistemik hipertansiyonla da retinopati arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Ama, nefropati yokluğunda, tek başına hipertansiyon çok güçlü bir risk faktörü değildir (23).

Retinopatisi olmayan diyabetik hastalar gebe kaldığında, background (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. BDR'li gebelerin yaklaşık %4'ünde PDR'ye ilerleme görülür (30).

2.1.4.f Oküler faktörler

Glokomun, diyabetik retinopati prevalans ve şiddetini azalttığı ileri sürülmektedir (66).

Yüksek miyopide diyabetik retinopati yavaş seyretmektedir (66).

Asteroid hyalozis gibi vitreus dejenerasyonlarında, travma ve inflamatuvar hastalık gibi nedenlerle koryoretinal skar gelişen gözlerde diyabetik retinopatinin daha az şiddetli seyrettiği gözlenmiştir. Bu etkinin, retinal metabolizmanın yavaşlamasına bağlı olduğu iddia edilmektedir (66).

2.1.5. Sınıflandırma

Diyabetik retinopati genel olarak 4 evrede sınıflandırılır (57,58):

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

2.1.5.a Preretinopati

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

Gece görmenin zayıflaması (karanlık adaptasyon), parlak ışıklardan sonra görme keskinliğinin eski haline daha uzun sürede dönmesi (fotostres), renkli görme ve kontrast sensitivitenin bozulması, preretinopati evresindeki psikofizik anormalliklere örnek verilebilir (21).

Yine bu evrede elektrofizyolojik anormalliklere örnek olarak, a ve b dalgaları normalken, osilatuar potansiyellerin amplitüdünde azalma gösterilebilir (31).

2.1.5.b Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

Zemin DRP de denilen NPDR, oftalmoskopik bulguların başladığı ve görüldüğü evredir. Bu evrede gözlenen en erken histolojik değişiklikler, retinal kapillerlerde bazal

membran kalınlaşması ve perisit kaybıdır. Bu değişiklikler sonrası, damar bütünlüğü ve geçirgenliği bozulur. Karakteristik oftalmoskopik değişiklikler şunlardır:

Mikroanevrizmalar (MA): Oftalmoskopik olarak gözlenebilen ilk değişikliklerdir. Esas olarak iç nükleer tabakada bulunurlar. Oftalmoskopik muayenede küçük kırmızı spotlar şeklinde görülürler. FFA'da erken venöz fazda ve ven tarafında görülürler. Maküla temporalinde görülmeleri daha siktir. MA sayısındaki değişim, progresyon hakkında bilgi verir. Perisit kaybının kapiller duvarı zayıflatması ve progresif retinal hipoksiye karşı proliferatif hücrel cevap, MA oluşumunu açıklayıcı teorilerdir. Çapları 12-200 µm arasında değişir. Hem retinal kapillerlerde hem de koryokapillarisde izlenirler. Perisit kaybının olduğu kapiller duvar bölgelerinde, kese şeklinde genişlemelerle başlarlar. Bazal lamina bulunmasına rağmen, su ve büyük moleküllere geçirgendirler. Floresein, mikroanevrizmalardan kolayca geçebilir ve böylece FFA'da oftalmoskopik muayeneden daha fazla sayıda MA gözlenir (21). MA'nın duvarı yeterince zayıfladığında, ruptüre olup intraretinal hemoraji veya retinal ödeme yol açabilir.

Intraretinal hemorajiler: Retinadaki derinliklerine bağlı olarak çeşitli şekillerde görülebilirler. Hemorajiler orta ve derin tabakalarda lokalizeyse, nokta veya oval şekilli; yüzeyel tabakalarda lokalize ise, mum alevi veya iğ şeklinde görülürler. Kırılgan kapillerler veya mikroanevrizmalardan kaynaklanabilirler.

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

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

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 simetrikdir. 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, CSME (klinik anlamlı maküler ödem = clinically significant macular edema) kavramı tanımlanmıştır. CSME tanımının kapsadığı lezyonlar:

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

2.1.5.c Preproliferatif diyabetik retinopati (PPDR)

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

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

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

IRMA: Retinal kapillerlerdeki irregüler, segmental dilatasyonu tanımlamak için kullanılır. İntraretinal neovaskülarizasyon (NV) olarak da, şant damarı olarak da niteleyenler vardır. Oftalmoskopide neovaskülarizasyondan 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.

PPDR'li gözlerin yaklaşık yarısı, 12-24 ay içinde proliferatif safhaya geçer.

2.1.5.d Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Karakteristik bulgusu retina ve optik disk neovaskülarizasyonudur. Yeni damar oluşumları, vitreoretinal ara yüzeye doğru büyüyerek, preretinal fibrozis, vitre içine ve subhyaloid boşluğa kanama, traksiyonel retina dekolmanı ve körlüğe neden olurlar. PDR, rubeosis iridis ve neovasküler glokomla komplike olabilir.

Tüm 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 (32). Bu faktörler arasında üzerinde en fazla çalışılan VEGF'dir. PDR'li hastalardan alınan vitre örneklerinde, NPDR'li hastalara göre VEGF konsantrasyonunun anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir.

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

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

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

Retina dekolmanı: Traksiyonel tiptedir. Regmatojen retina dekolmanının aksine, konkav ve hareketsizdir. Traksiyonlar sonucu, retinal yırtıklar da gelişebilir. Tanjansiyel traksiyon neticesi maküla distorsiyonu ortaya çıkabilir.

2.1.6. Ayırıcı Tanı

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

2.1.7. 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, glikozile hemoglobin (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 (34).

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

2.1.7.a Fotokoagülasyon

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

Panretinal Fotokoagülasyon (PRP)

Ciddi NPDR ve PDR'de uygulanan destrüktif bir tedavi yöntemi olan PRP, santral maküla bölgesi hariç, kalan tüm retinanın lazer ışınıyla tahrip edilmesi esasına dayanır. PRP'de, yaygın periferik nonperfüzyon alanlarına geniş yanıklar uygulanır. Tipik bir PRP'de 250-600 mW gücünde, 300-500 µm çapında, 0,2 sn süreli, 1600-2500 atış yapılır. Yanıklar arasında, genelde bir yanık boyu boşluk bırakılır ve gri-beyaz bir yanık oluşturulur. Tedavi 1-4 seansta tamamlanır. PRP'nin birkaç seansta tamamlanması, PRP sonrası maküler ödem insidansını azaltır (11). Büyük damarlara, retina önü kanamalara, sert ya da yumuşak eksudalara atış yapılmamalıdır.

Günümüzde, PRP seansları esnasında üç farklı dalgaboyuna sahip lazer çeşidi kullanılmaktadır (59):

- i- **Argon Lazer:** 488-515 nm arasında mavi-yeşil ışık yayar. Işık huzmesi %70 mavi ve %30 yeşil ışıktan meydana gelmiş olup, bir filtre yardımıyla tümüyle yeşil ışık haline dönüştürülmektedir. Mavi-yeşil ışığa sahip dalgaboyları retinada bulunan her üç pigment (melanin, hemoglobin ve ksantofil) tarafından da iyi bir şekilde absorbe edilmektedir. Mavi ışık, foveada bol miktarda bulunan ksantofil tarafından absorbe edildiği için maküler hastalıkların tedavisinde kullanılmamalıdır.
- ii- **Kripton Lazer:** 577 nm dalgaboyunda ışık yayar ve kırmızı lezyonları doğrudan koagüle etmesi sayesinde giderek daha popüler bir hal almaktadır.
- iii- **Diod Lazer:** 780-950 nm dalgaboyunda kızılötesi ışık yaymaktadır.

PRP uygulanırken en sık kullanılan yöntem, özel bir kontakt lens kullanmak suretiyle yarıklı lamba üzerinden uygulamanın gerçekleştirilmesidir. Prematür retinopatisinin tedavisinde, odaklayıcı bir mercek yardımıyla indirekt oftalmoskop eşliğinde lazer yapılır. Fiberoptik problar üzerinden endolazer fotokoagülasyon ise, vitreoretinal cerrahi esnasında kullanılmaktadır (59).

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

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

- 2- Dış retinal tabakaların lazer yanıkları sonucu incilmesi, oksijenin ve koryokapillaristen gelen neovaskülarizasyonu inhibe edici maddelerin, iç retinal katmanlara daha iyi bir şekilde nüfuz etmesine olanak sağlar.
- 3- İskemik retinanın destrüksiyonu, vazoproliferatif faktörlerin salınımını azaltır.
- 4- Doku ihtiyacının azalması sonucu, retinal vaskülarizasyon geriler.

PRP'nin en önemli komplikasyonları aşağıda sıralanmıştır (59):

- 1- Maküler hasar: Çeşitli sebeplerden ötürü ortaya çıkabilir. Bunlar;
 - a- Fovea yanığı: Genelde ekvator aynası üzerinden retinanın temporal periferini tedavi ederken meydana gelir. Bu komplikasyonu engellemek için foveayı referans noktası olarak kullanmak gerekmektedir.
 - b- Maküler ödem: PRP sonrası maküler ödem gelişmesi veya mevcut maküler ödemin artması sık görülen bir tablodur. Genellikle geçici karakterdedir.
 - c- Maküler pucker: Görme keskinliği üzerine etkisi kalıcıdır.
- 2- Koroid ve retina hemorajisi: Koroidal hemoraji, küçük spot çapı ve rağmen yüksek enerji taşıyan bir atışın Bruch membranını ruptüre etmesi sonucu görülmektedir. Koroidal neovaskülarizasyona neden olabilir. Retinal hemoraji ise, yanığın retinal kan damarı üzerine tatbik edilmesi sonucu görülebilmektedir.
- 3- Fibröz doku kontraksiyonu: Fotokoagülasyonun, fibrotik bir dokunun çok yakınına uygulanması sonucu oluşmaktadır. Sonrasında traksiyonel retina dekolmanına sebep olabileceği için, fibrovasküler proliferasyonla birlikte olan PDR'nin çok dikkatli tedavi edilmesi gerekmektedir.
- 4- Gece körlüğü
- 5- Renkli görmede bozulma
- 6- Görme alanında daralma
- 7- İris yanıkları
- 8- Koroidal efüzyon
- 9- Vitreus hemorajisi

Tedavi edilmemiş PDR'nin prognozu son derece kötüdür. NV olan gözlerin yarıdan fazlası, 5-6 yıl içinde, görme fonksiyonlarını yitirir (36).

PRP'nin diyabetteki etkinliği, 1970'lerde ve 80'lerde yapılan 2 büyük randomize kontrollü çalışma ile DRS(Diabetic Retinopathy Study) ve ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group) ile kanıtlanmıştır (33,34). DRS çalışmasına,

en az bir gözünde PDR bulunan ya da iki gözünde de ciddi NPDR bulunan 1758 hasta alınmıştır. Hastaların bir kısmına tedavi verilmemiş, bir kısmına ise PRP yapılmıştır. 2 yıl sonra, ciddi görme kaybı (görme keskinliği $<5/200$), tedavi alanlarda %6.4, almayanlarda %15.9 oranında gelişmiştir. Ayrıca PRP'nin yüksek riskli gözlerde (disk neovaskülarizasyonu veya vitre hemorajisi bulunan), görme kaybını %50 oranında azalttığı görülmüştür. Yine DRS çalışmasında tedaviden 12 ay sonra, olguların %29.8'inde disk neovaskülarizasyonunda tam gerileme, %24.5'inde parsiyel gerileme tespit edilmiştir. DRS çalışmasının, PDR'li olgular için saptadığı yüksek risk özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1- 1/4-1/3 disk alanı veya daha fazlasını tutan NVD
- 2- 1/4 disk alanından daha azını tutan NVD ve vitre hemorajisi ya da preretinal hemoraji
- 3- 1/2 disk alanı veya daha büyük NVE ve vitreus ya da preretinal hemoraji

ETDRS çalışmasında ise, görme keskinlikleri 20/100'ün üzerinde ve NPDR'si olan 3711 hasta rastgele seçilmiş. Hastaların bir kısmına erken PRP, bir kısmına ise 4 aylık takipten sonra yüksek riskli PDR geliştiğinde PRP uygulanmış. Erken PRP grubunda, yüksek riskli PDR'ye dönüşüm ihtimalinin %50 daha az olduğu görülmüş. Yine her iki grupta da, ciddi görme kaybının düşük (%2.6 ve %3.7) olduğu gözlenmiş. Bu durum, tedavinin, yüksek risk özellikleri çıkana kadar geciktirilmesinin, erken tedaviden daha zararlı olmadığını göstermektedir. Bu nedenle PRP, yüksek riskli PDR ortaya çıkana kadar geciktirilmesinde sakınca olmadığını söyleyen araştırmacılar vardır (49). Düzenli izlem yapılamayan, katarakt gelişimi nedeniyle fundus muayenesinin ve PRP yapılmasının zorlaşacağı olgular, hamilelik gibi PDR'yi hızlandıran metabolik durumlarda, yüksek risk özellikleri olmasa bile PRP yapılması önerilmektedir. Rubeosis iridis, neovasküler glaukoma beraber olsun veya olmasın, tek başına bir PRP endikasyonudur.

Diğer randomize kontrollü çalışmalar ve 2243 diyabetik retinopati hastasının meta analizinde de PRP'nin DRP'de etkin bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (35).

DRS çalışmasında, PRP sonrası 6. haftada, 2-4 sıra görme kaybı gelişim oranı PRP uygulanmayanlarda %6 iken PRP uygulananlarda %10-23 olduğu belirtilmiştir.

Fokal Lazer: Diyabetik 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. Multipl ve nonspesifik sızıntı odakları varsa, belirgin lezyonların

lazerlenmesinden sonra, grid paternde (100-200 µm çapında ve 100-200 µm aralıklarla) lazer spotları tüm etkilenen alana uygulanır. Yeni ortaya çıkan sirsinat retinopati, avasküler zonu çevreleyen iyi bir kapiller perfüzyon alanı olan ve iyi sınırlı sızıntı alanları olan hastalar fokal lazer tedavisinden sonra daha iyi prognoza sahiptir. Fovea santralinde yoğun sert eksuda, çoklu sızıntı alanlarıyla beraber diffüz ödem, foveola etrafında kapiller tikanıklık, yüksek kan basıncı ve kistoid maküler ödem (KMÖ) bulunması durumunda ise prognoz kötüdür. PRP gibi, fokal lazer tedavisinin etkinliği de bir çok çalışmada gösterilmiştir. 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 (37). Foveal yanık, santral görme alanı defekti, renkli görmede bozulma, retinal fibrozis ve lazer skarının genişlemesi, fokal lazerin yan etkileridir (36).

2.1.7.b İntravitreal Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, potent antienflamatuar ve antianjiogenik etkilere sahiptir. İntravitreal triamsinolon (İVTA:trimsinolon asetonidin vitre boşluğuna enjeksiyonu), DMÖ'de etkinliği kanıtlanmış bir tedavi şeklidir (38,39). Ancak infeksiyon, glokom ve katarakt gelişimi gibi ciddi yan etkiler oluşturabilir.

Günümüzde uzun süreli ilaç salınımına imkan veren intravitreal ya da retinal implantlar geliştirilmiştir. İntravitreal fluocinolon asetonid (Retisert; Bausch&Lomb, Rochester, New York), cerrahi yolla yerleştirilebilen bir implanttır. 97 DMÖ hastasına Retisert ya da standart tedavi(lazer veya izlem) uygulanmıştır (41). 3. yılın sonunda, implantlı gözlerin %58'inde, kontrol grubunun %30'unda DMÖ'de rezolüsyon ve görme keskinliğinde düzelme görülmüştür. Ancak yan etki insidansı, klasik İVTA'ya göre daha yüksektir ve implantların %5'i gelişen glokomu kontrol altına almak için çıkarılmıştır. Diğer bir steroid implantı, enjekte edilebilen uzun süre salınımlı intravitreal deksametazon (Posurdex; Allergan, Irvine, CA)'dur. Bu implant ile yapılan çalışmalarda görme keskinliği ve maküler kalınlıkta düzelme bildirilmiştir (42).

2.1.7.c İntraviteal Antianjiogenik ajanlar

Günümüzde, DMÖ tedavisinde, VEGF baskılayıcı olarak, 3 ajan kullanılmaktadır. Pegaptanib (Macugen;Pfizer), yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda (AMD) kullanılan, VEGF'in 165 izoformuna spesifik bir VEGF inhibitörüdür. DMÖ'ü olan 172 hastanın katıldığı bir çalışmada, intravitreal pegaptanibin hastaların %34'ünde görme keskinliğinde

en az 10 harf artışa neden olduğu, plasebo grubunda ise bu oranın ancak %10 civarında kaldığı görülmüştür (43).

Ranibizumab (Lucentis; Genentech), neovasküler AMD'de kullanılan diğer bir anti-VEGF ajandır. DMÖ ve DRP'de de faydalı olduğu belirtilmektedir (44).

Bevacizumab (Avastin; Genentech), intraoküler kullanım onayı bulunmayan ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Neovasküler AMD, DMÖ ve PDR'de etkili olduğu gösterilmiştir (45).

2.1.7.d Cerrahi Tedavi

Diyabetik maküler ödem'de cerrahi

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

Vitre hemorajisi ve PDR'de cerrahi

Bir aydan uzun süren vitre hemorajisi varlığında veya traksiyonel retina dekolmanı gelişiminde vitreoretinal cerrahi düşünülmelidir (59).

2.2. OKÜLER KAN AKIMI

İnsan vücudunda, non-invaziv olarak kapiller kan akımının izlenebildiği tek organ gözdür. Gözün kanlanması oftalmik arter sağlar. Oftalmik arter, internal karotid arterin kranium 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 (60).

Koroidin dış tabakaları fenestrasız büyük damarlardan müteşekkil iken, iç tabakalarındaki damarlar nisbeten daha küçüktür. Koroidin en iç tabakası olan koriokapillaris, çok sayıda anastomoz yapan fenestralı kapillerlerden oluşur. Bu kapillerler,

optik sinirin kapillerlerinden farklıdır. Kısa posterior silyer arterler optik sinir başının büyük kısmını ve koryokapillarisin ekvatora kadar olan bölümünü kanlandırır. 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. Her bir uzun posterior silyer arter, arkaya doğru 3-5 dal vererek ekvatorun önündeki koryokapillarisini besler. Ön silyer arter oftalmik arterin bir dalıdır. Oftalmik arterden çıktıktan sonra öne doğru seyrederek irisin büyük bir bölümünü beslemektedir. İrise ulaşmadan önce 8-12 dal verir ve bu dallar arkaya doğru yönlendirilerek 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 (60).

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 (60).

Retina, oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter (CRA) tarafından beslenir. CRA, globun yaklaşık 12 mm gerisinde optik siniri deler ve santral retinal venle beraber seyrederek optik sinirin ortasından ilerler ve globun içine ulaştığında 4 majör dala ayrılır. Papilla 4 anatomik bölgeye ayrılarak incelenmektedir. Bunlar içten dışa doğru;

- 1- Yüzeysel sinir lifi tabakası katı: En üstte yer alan kattır. Fundus muayenesinde optik sinirin görülebilen kısmını oluşturur ve retina sinir lifi tabakası katı ile devam eder. Retinal arteriyoller tarafından beslenir. Temporal kısmı bazen silyoretinal arterden beslenir.
- 2- Prelaminer bölge: Peripapiller koroidle komşudur. Ganglion hücrelerinin aksonları demetler halinde bu bölgeden geçerek lamina kribrozaya girerler. Kanlanması, kısa arka silyer arterler ve Zinn-Haller halkası tarafından sağlanır. Koryokapillarisle bağlantısı yoktur.
- 3- Laminer bölge: Lamina kribroza hizasındadır. Lamina kribroza, skleranın parçasıdır ve nöral aksonların geçebileceği boşluklara sahiptir. Kanlanması, prelaminer bölgedeki gibidir.

4- Retrolaminer bölge: Ön optik sinirin (papillanın) en arkadaki bölümüdür. Aksonal myelinizasyon burada başlar. CRA ve pial sistemden beslenir.

Ganglion hücreleri santral retinal arterden, fotoreseptörler ise koroidden beslenir (60). Göze giren toplam kan miktarı, yaklaşık 1 ml/dk'dır ve büyük bir kısmı uveaya giderken, ancak %2-5'lik kısmı retinaya gider (61). Oftalmik arter basıncı, brakial arter basıncının yaklaşık 2/3'üdür. Ortalama oküler perfüzyon basıncı aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

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

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

Oküler kan akımı pulsatildir ve göz içi basınç değişikliklerinden etkilenir. Yapılan bir çalışmada oküler kan akımı 0.724 ml/dk olarak bulunmuştur (62). Retinal kan akımı ise yaklaşık 0.033 ml/dk olarak bulunmuştur (63). Hızlı metabolik aktivite nedeniyle retina temporalı ve maküladaki kan akımı, nazale oranla daha fazladır (61).

Retinal damarlarda otonomik reseptörler gösterilemediği için otonom sinir sisteminin retinal kan akımına etkisinin olmadığı düşünülmektedir (64). 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 (65).

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 (60).

OKÜLER KAN AKIMI ÖLÇME TEKNİKLERİ

2.2.1.a Renkli Doppler Görüntüleme (CDI) yöntemi

Renkli Doppler, B-tarama görüntüleri ile hareket eden eritrositlerden gelen hız bilgilerini birleştiren bir ultrasonik tekniktir (50). 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.

2.2.1.b Anjiografik Teknikler

Sodyum floresein kullanılarak çekilen anjiografilerle retinal kan akımını ölçme esasına dayanır. Anjiografi, boyanın geçtiği anatomik yapıların görüntülenmesine olanak sağlar. 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 (51).

Koroidal damarları iyi gösterdiği için, indosiyanın yeşili (ICG) anjiografisi koroidal kan akımını değerlendirmede kullanılabilir. SLO (tarama lazer oftalmoskopisi) ile kombine edildiğinde ICG, bilgisayarlı görüntüleme analizleri ile koroidal dolun paternlerini ve koroidal kan akımını hesaplayabilir (51).

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

Retinal perifoveal damarlardaki lökositlerin hareketlerini incelemek için, optik mavi alan entoptik fenomenine dayalı bir yöntemdir (52). 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, uçuşan cisimcikler şeklinde algılanır. Perimaküler beyaz kan hücrelerinin hareketi, parçacık alan simülatörüne 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.

2.2.1.d 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 (53). Frekans sapmalarının şiddeti ile damardaki akım hızı doğru orantılıdır. Beraberinde damar çapının ölçülmesi, bir çapraz kesitteki retinal kan akımını saptar.

2.2.1.e 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 (67).

2.2.1.f 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 (67).

2.2.1.g 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 (54). 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.

2.2.1.h 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 (67).

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

Kardiyak siklus esnasındaki göz içi basıncı değişiklikleriyle oküler volüm arasındaki ilişki ilk kez 1962 yılında rapor edilmiştir (55). Langham ve ark. , eşzamanlı ölçülen göz içi basıncı sırasında oküler volüm değişikliklerini hesaplayabilen bir aygıt geliştirdiler (56). Bu aygıt, modifiye bir pnömotometre ve göz atımlarını kaydeden bir mikroişlemciden oluşuyordu. Kardiyak siklus sırasında göz içi basıncında 2 mmHg'ya kadar ritmik değişiklikler atım dalgaları (pulse wave) olarak adlandırılıyor ve dalgalar pnömotometre tarafından analog sinyaller şeklinde bilgisayara gönderiliyor ve burada dijital bilgiye çevriliyordu. Günümüzde kullanılan POKA cihazı (OBF Labs ltd., İngiltere), Langham'ın oküler kan akımı sistemine benzetilebilir.

POKA yönteminde de direkt olarak kan akımı ölçülememekte, kardiyak siklus esnasındaki göz içi basıncı değişikliklerine bağlı tahmini oküler volüm hesaplanmaktadır. 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; pulsatilite 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.

3.MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina biriminde Aralık 2008 – Ocak 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan çalışma hakkında bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya yaşları 26-75 arasında değişen 27 hastanın proliferatif diyabetik retinopati tanısı konulan 40 gözü dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olgular önce genel göz polikliniğinde değerlendirilip daha sonra diyabetik retinopati tanısıyla retina biriminde izlenen olguları kapsamaktaydı. Hastaların daha sonraki muayene ve tedavi şemaları retina birimindeki kontroller esnasında belirlenmişti. Hastaların ilk başvuruları esnasında tam göz muayeneleri yapıldı. Diabetin başlangıç yaşı ve süresi, hipertansiyon ve diğer sistemik hastalıkların varlığı, kullanılan ilaçları içeren detaylı bir anamnez alındı. Her hastanın her iki gözüne ait görme keskinlikleri 6 metre mesafeden Snellen eşeli okutturularak tashihi ve tashihsiz bir biçimde ayrı ayrı kaydedildi. Daha sonra hastaların her iki gözüne %1'lik tropikamid (Tropamid Forte; Bilim) ve %2,5'lük fenilefrin HCl (Mydfrin; Alcon) damlaları birer damla damlatıldı. En az yarım saatlik sürede midriazis elde edildikten sonra Canon marka fundus kamara cihazı ile fundus fotoğrafları çekildi ve gerekli olgulara FFA yapıldı.

Çalışmaya katılım kriterleri

Çalışmaya dahil edilen tüm gözler, detaylı muayene sonucunda diyabetik retinopati nedeniyle PRP tedavisi kararı verilen gözlerden oluşmaktaydı. Tüm gözlere fundus kamera ile (Canon CF-600 uv Fundus Camera; Canon Inc; Tokyo, Japonya) fundus fotoğrafı ve gerektiğinde FFA çekildi. Proliferatif DRP tanısının konulmasında çekilen fundus kamera görüntülerindeki ETDRS kriterlerinin mevcudiyeti araştırıldı (34). Buna göre bir olguda:

* Disk veya periferik retinada neovaskülarizasyon mevcudiyeti

* Preretinal ya da vitreus içi hemoraji bulunması

* Fibrovasküler doku proliferasyonunun mevcudiyeti PDR şeklinde yorumlandı

(Resim 1).



Resim 1. Çalışmaya dahil edilen bir olgudaki sağ ve sol göze ait proliferatif diyabetik retinopati bulgusu

Çalışmaya hazırlık ve katılım safhaları

PRP tedavi kararı verilen olgulara detaylı lazer tedavisi bilgilendirme formu okutulup imzalatıldı. PRP uygulamasını kabul eden hastalara çalışma hakkında bilgi verilip çalışmaya ait onam formları imzalatıldı. PRP uygulamasının toplam üç seansta bitirilmesi planlandı ve her uygulamadan önce hastaların 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. Daha sonra hastaların PRP uygulanacak olan göz ya da gözlerine pulsatil oküler kan akımı ölçümü yapıldı.

Pulsatil oküler kan akımı ölçümleri

Oküler kan akımı vücut postüründen etkilendiği için tüm hastalara 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 ölçümü yapıldı. POKA ölçümü için tüm gözlerde aynı cihaz (Paradigm DICON Blood Flow Analyzer; Paradigm Medical Industries Inc.; Salt Lake City, Utah; USA [Resim 2]) kullanıldı ve tüm ölçümler aynı araştırmacı (CME) tarafından yapıldı. Ölçümlerde POKA cihazının ucuna yerleştirilen kullan-at problemler kullanıldı.



Resim 2. Çalışmada kullanılan Paradigm Dicon marka pulsatil oküler kan akımı analizatörü

Cihazın ucundaki prob korneaya yaklaştırılırken hastaların düz bir biçimde karşıya doğru bakmaları istenildi ve bu esnada prob korneya dikkatli bir biçimde temas ettirildi (Resim 3).



Resim 3. 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 4). 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; μ l), POBF (pulsatil oküler kan akımı; μ l/sn), MNI (maximum net inflow; maksimum içe akım), PEQ (pulsatility equavalence index; pulsatilitate denkli indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı) değerleri elde edildi. Daha sonra hastalar PRP tedavisi için lazer bölümüne alındı.

61080 TRABZON-TURKEY							
0 462 3775471							
Name :	kopuz, havva						
D.o.B. :	01.01.1952						
Gender :	F						
Ref. :	800284						
Date :	20.2.2009						
Time :	10:50						
Test No:	MC7012-160-617						
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	21.1	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	[μ l]	7.6	7.9	7.9	8.0	9.7	8.3
Systolic Time	[sec]	0.37	0.36	0.34	0.38	0.40	0.34
Diastolic Time	[sec]	0.48	0.45	0.47	0.42	0.44	0.45
Pulse Rate	[/min]	69	74	75	85	71	75
Pulsatile Ocular Blood flow	[μ l/sec]	21.3	22.8	22.0	25.5	25.9	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]	20.3	21.3	21.5	21.4	22.9	21.6
Pulse Amplitude	[mmHg]	5.2	5.3	5.1	6.0	5.3	5.6
Pulse volume	[μ l]	8.8	8.3	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	0.45	0.47	0.52	0.42	0.47
Pulse Rate	[/min]	69	76	69	69	81	74
Pulsatile Ocular Blood flow	[μ l/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 4. Çalışmadaki bir olguya ait pulsatil oküler kan akımı analizatörü çıktısı

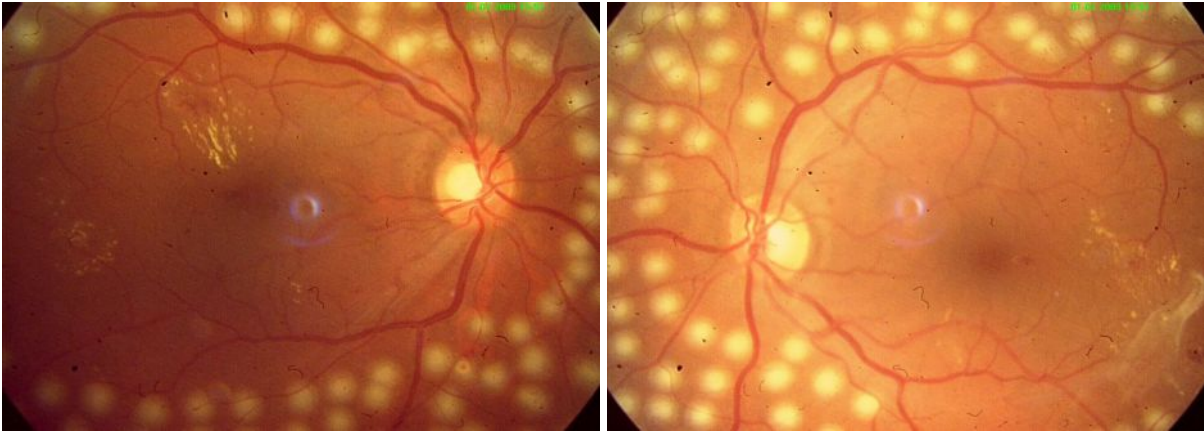
Panretinal fotokoagülasyon tedavisinin uygulanması

Lazer tedavisi Quantel Medical BVI Viridis (Clermont Ferrand, Fransa) lazer cihazı tarafından üretilen argon lazer kullanılarak gerçekleştirildi (Resim 5).



Resim 5. Çalışmada panretinal fotokoagülasyon tedavisi için kullanılan argon lazer cihazı

Lazer tedavisinde makülayı çevreleyen temporal retinal damar arkadlarını geçmeyecek şekilde yaklaşık 1200-1800 yanık, toplam üç seansa bölünerek uygulandı. Her bir seansta yaklaşık 400-600 atış yapıldı. Temporalde foveaya en fazla iki disk çapı, nazalde ise optik diske en fazla yarım disk çapı yaklaşıldı. İlk seans Reichel lensi kullanılarak, diğer iki seans ise Goldman üç aynalı lensi kullanılarak tamamlandı. İlk seansta makülayı çevreleyen arka kutup retina, ikinci seansta midperifer, üçüncü seansta periferik retina lazerlendi. PRP uygulamaları sırasında spot çapı 200-400 μm , süre 0,15-0,20 sn, güç 250-400 mv olacak şekilde ayarlandı ve grade 3-4 etkili bir retinal yanık oluşacak şekilde lazer tatbik edildi. Böylece genel olarak sarı-beyaz renkte, yuvarlak ve damarları yakmayan düzgün retinal yanık alanları oluşturuldu. Lazer seansları esnasında büyük damar arkadlarının içinde kalan maküla bölgesinde, büyük kan damarlarının üzerinde ve papillada lazer yanığı oluşturulmamasına gayret edildi (Resim 6).



Resim 6. Panretinal fotokoagülasyon sonrası çalışmadaki bir olguya ait fundus görünümleri

Hastaların takibi

Hastalar 1. seans (bazal) ölçüm değerleri elde edildikten ve ilk PRP tedavisi uygulandıktan üç hafta sonra kontrole çağrıldı. Yukarıda bahsedildiği şekilde yeniden 2. seans sistemik tansiyon ölçümleri ve POKA analizatör ölçümleri yapıp lazer tedavilerine devam edildi. Bu tedaviden üç hafta sonra ise olguların 3. seans sistemik tansiyon ve POKA analizatör ölçümleri elde edilerek lazer tedavileri tamamlandı. Bundan bir ay sonra kontrole çağrılan olguların 4. seans sistemik tansiyon ve POKA analizatör değerleri hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Yukarıdaki bahsedilen sınıflandırmalar çerçevesinde tüm hastalardan elde edilen veriler SPSS 11.0 bilgisayar paket programında değerlendirildi. Olgulara ait cinsiyet ve hipertansiyon varlığı gibi nominal veriler frekans şeklinde sunuldu. Yaş, diyabet süresi, tansiyon arteriyel, POKA analizatör cihazı verileri gibi ölçümsel veriler ise ortalama±standart deviasyon şeklinde sunuldu. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örnekli Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Müteakip ölçülen sistolik tansiyon ve POKA analizatör cihazı ile hesaplanan göziçi basıncı, PA, PV, POKA, MNI, PEQ, IDR değerlerinin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerde Varyans analizi kullanıldı. Müteakip diyastolik tansiyon ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise Friedman analizi kullanıldı. Cinsiyet ve tansiyon tanısının ölçümsel verilere etkisi t testi ile hesaplandı. Yaş, diyabet süresi, arteriyel basınç, POKA analizatör cihazı verileri arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile incelendi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 15'i kadın (%55.6), 12'si erkek (%44.4) toplam 27 tip 2 diyabetes mellituslu (DM) hastaların yaş ortalaması 57.37 ± 11.14 (26-75) idi. Ortalama DM süreleri 14.33 ± 5.07 yıl (2-25 yıl) olan olguların 23'ünde (%85.2) ayrıca hipertansiyon tanısı bulunmaktaydı. Tüm olguların toplam dört seansta ölçülen ortalama sistolik ve diyastolik arteriyel basınç değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre olguların değişik seanslarda ölçülen kol tansiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 1. Olgulara ait ortalama arteriyel basınç değerlerinin zamansal karşılaştırması

Arteriyel basınç (mmHg)		1. seans	2. seans	3. seans	4. seans	P değeri
Sistolik	Ortalama	150.74	147.41	150	155.56	0.243*
	SD	± 25.56	± 31.08	± 21.84	± 21.9	
	Min-Maks	(100-200)	(100-200)	(120-200)	(110-190)	
Diyastolik	Ortalama	87.04	84.63	87.78	86.48	0.321*
	SD	± 11.03	± 12.93	± 10.86	± 8.06	
	Min-Maks	(70-120)	(60-120)	(70-110)	(80-110)	

*: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

Çalışmaya 27 DM'li olguya ait toplam 40 göz dahil edildi. Bu gözlerin 22 tanesi (%55) sağ, 18 tanesi (%45) sol göz idi. Gözlerin lazer tedavisi öncesi (1. seans) ve sonraki müteakip seanslardaki POKA analizatör cihazı ile ölçülen göziçi basıncı değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre dört seans arasında en düşük ölçülen göziçi basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık 1. seans ile diğer üç seans arasında anlamlı iken, diğer seanslar arasında anlamlı değildi (1.-2. seans için p değeri 0.006, 1.-3. seans için p değeri 0.003, 1.-4. seans için p değeri 0.018, 2.-3. seans için p değeri 0.919, 2.-4. seans için p değeri 0.396, 3.-4. seans için p değeri 0.267).

Dört seans karşılaştırıldığında ölçülen ortalama göziçi basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık 1. seans ile diğer üç seans arasında anlamlı iken, diğer seanslar arasında anlamlı değildi (1.-2. seans için p değeri 0.001, 1.-3. seans için p değeri 0.001, 1.-4. seans için p değeri 0.001, 2.-3. seans için p değeri 0.935, 2.-4. seans için p değeri 0.468, 3.-4. seans için p değeri 0.363).

Dört seans arasında en yüksek ölçülen göziçi basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık 1. seans ile diğer üç seans arasında anlamlı iken, diğer seanslar arasında anlamlı değildi (1.-2. seans için p değeri <0.0001, 1.-3. seans için p değeri <0.0001, 1.-4. seans için p değeri <0.0001, 2.-3. seans için p değeri 0.657, 2.-4. seans için p değeri 0.325, 3.-4. seans için p değeri 0.471).

Tablo 2. Çalışmadaki gözlere ait göziçi basıncı değerlerinin zamansal karşılaştırması

Göziçi basıncı (mmHg)		1. seans	2. seans	3. seans	4. seans	P değeri
En düşük	Ortalama	18.38	16.53	16.48	17.1	0.005*
	SD	±3.93	±4.62	±4.25	±4.34	
	Min-Maks	(8-28)	(7.6-29.2)	(9.6-28.6)	(8.1-26.1)	
Ortalama	Ortalama	20.44	18.02	17.97	18.49	<0.0001*
	SD	±4.13	±4.75	±4.48	±4.44	
	Min-Maks	(9-30)	(7.9-30.2)	(10.3-30.1)	(9-27)	
En yüksek	Ortalama	22.49	19.22	19.48	19.91	<0.0001*
	SD	±4.55	±5.33	±4.76	±4.63	
	Min-Maks	(10-32)	(7.4-31.3)	(11.1-31.5)	(10.3-29.1)	

*: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

Çalışmadaki 40 gözün lazer tedavisi öncesi (1. seans) ve sonraki müteakip seanslardaki POKA analizatör cihazı ile ölçülen PA, PV, POKA, MNI, PEQ, IDR değerleri Tablo 3, Grafik 1, Grafik 2, Grafik 3, Grafik 4, Grafik 5 ve Grafik 6'da sunulmuştur. Buna göre dört seans arasında atım amplitüdü (PA) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık 1. seans ile diğer üç seans arasında ve 2. seans ile 4. seans arasında anlamlı iken, 2. ve 3. ile 3. ve 4. seanslar arasında anlamlı değildi (1.-2. seans için p değeri <0.0001, 1.-3. seans için p değeri <0.0001, 1.-4. seans için p değeri <0.0001, 2.-3. seans için p değeri 0.22, 2.-4. seans için p değeri 0.022, 3.-4. seans için p değeri 0.095).

Tablo 3. Çalışmadaki gözlere ait incelenen parametrelerin seanslara göre karşılaştırması

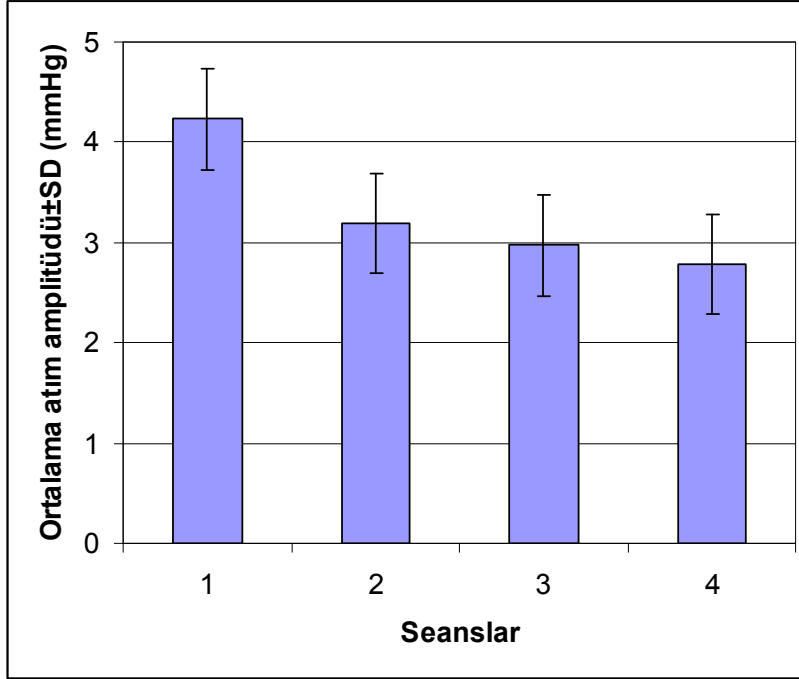
		1. seans	2. seans	3. seans	4. seans	<i>P değeri</i>
PA (mmHg)	Ortalama	4.23	3.19	2.97	2.78	<0.0001*
	SD	±1.73	±1.6	±1.32	±1.13	
	Min-Maks	(1.6-9.6)	(0.9-7.5)	(0.8-6.1)	(1.1-5.3)	
PV (µl)	Ortalama	6.89	6.09	5.62	5.27	<0.0001*
	SD	±2.28	±2.66	±2.23	±2.08	
	Min-Maks	(3.4-13)	(2.2-11.4)	(1.7-9.9)	(2.5-9.2)	
POKA (µl/sn)	Ortalama	21.86	18.1	17.42	15.89	<0.0001*
	SD	±5.83	±6.67	±6.29	±5.05	
	Min-Maks	(9.7-36.4)	(8.2-36.3)	(8.3-36)	(8.3-28.1)	
MNI	Ortalama	2374.13	2110.5	1927.85	1767.7	<0.0001*
	SD	±658.51	±834.37	±690.67	±631.35	
	Min-Maks	(1114-4140)	(795-3965)	(667-3497)	(896-3302)	
PEQ	Ortalama	2.83	2.91	2.87	2.91	0.42*
	SD	±0.3	±0.26	±0.3	±0.37	
	Min-Maks	(2.1-3.4)	(2.4-3.5)	(2.2-3.3)	(2.3-4.1)	
IDR	Ortalama	43.18	42.75	43.58	42.75	0.807*
	SD	±5.38	±5.09	±5.51	±4.71	
	Min-Maks	(35-61)	(36-60)	(36-59)	(34-55)	

PA (atım amplitüdü; mmHg), PV (atım hacmi; µl), POKA (pulsatil oküler kan akımı; µl/sn), MNI (maximum net inflow; maksimum net içe akım), PEQ (pulsatility equivalence index; pulsatile denklik indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı)

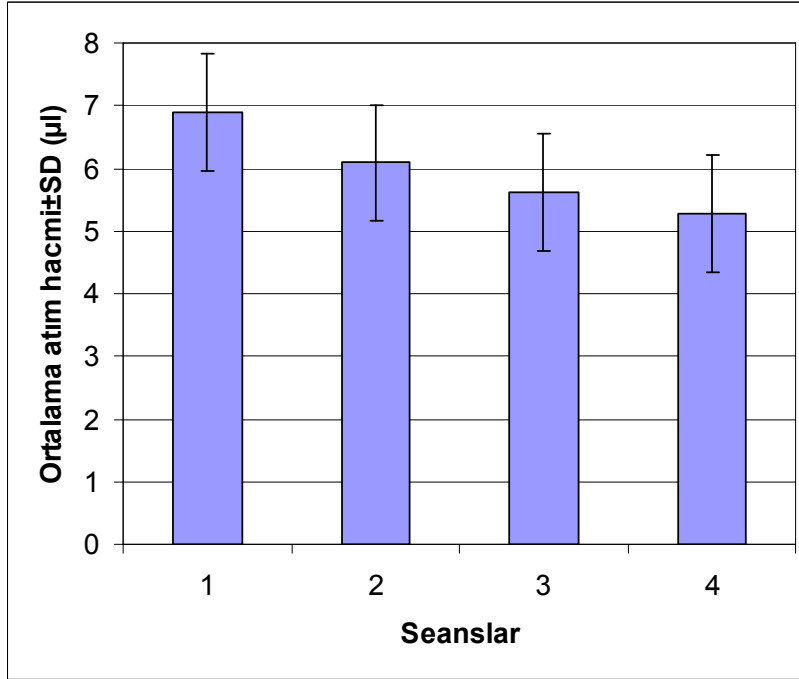
*: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

Dört seans arasında atım hacmi (PV) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık 1. seans ile diğer üç seans arasında ve 2. seans ile 4. seans arasında anlamlı iken, 2. ve 3. ile 3. ve 4. seanslar arasında anlamlı değildi (1.-2. seans için p değeri 0.027, 1.-3. seans için p değeri <0.0001, 1.-4. seans için p değeri <0.0001, 2.-3. seans için p değeri 0.151, 2.-4. seans için p değeri 0.026, 3.-4. seans için p değeri 0.137).

Grafik 1. Diyabetik gözlerde lazer tedavisi öncesi (1. seans) ve sonraki müteakip seanslardaki ortalama atım amplitüdü (PA) değerlerinin karşılaştırması

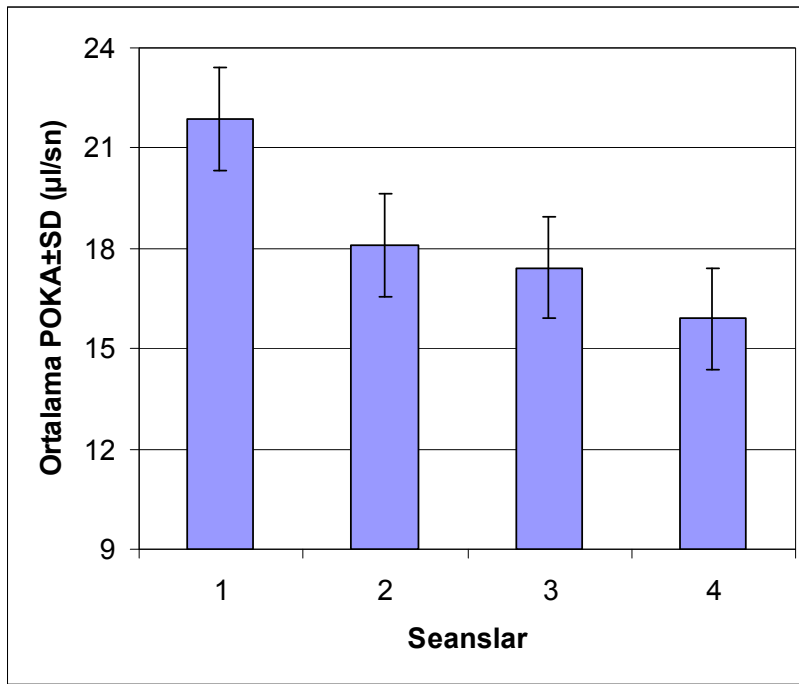


Grafik 2. Diyabetik gözlerde lazer tedavisi öncesi (1. seans) ve sonraki müteakip seanslardaki ortalama atım hacmi (PV) değerlerinin karşılaştırması



Dört seans arasında pulsatil oküler kan akımı (POKA) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık 1. seans ile diğer üç seans arasında ve 2. seans ile 4. seans arasında anlamlı iken, 2. ve 3. ile 3. ve 4. seanslar arasında anlamlı değildi (1.-2. seans için p değeri 0.003, 1.-3. seans için p değeri <0.0001, 1.-4. seans için p değeri <0.0001, 2.-3. seans için p değeri 0.478, 2.-4. seans için p değeri 0.016, 3.-4. seans için p değeri 0.084).

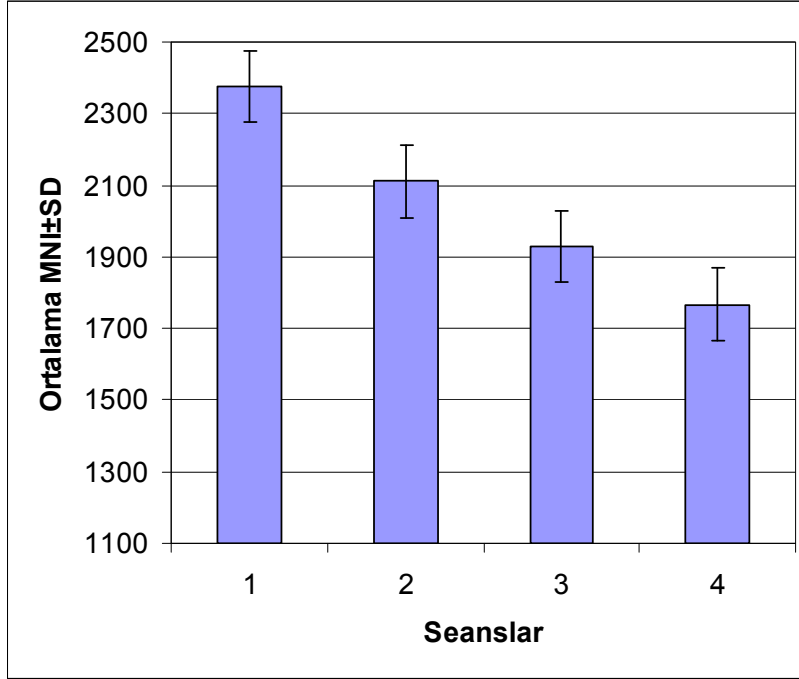
Grafik 3. Diyabetik gözlerde lazer tedavisi öncesi (1. seans) ve sonraki müteakip seanslardaki ortalama pulsatil oküler kan akımı (POKA) değerlerinin değişimi



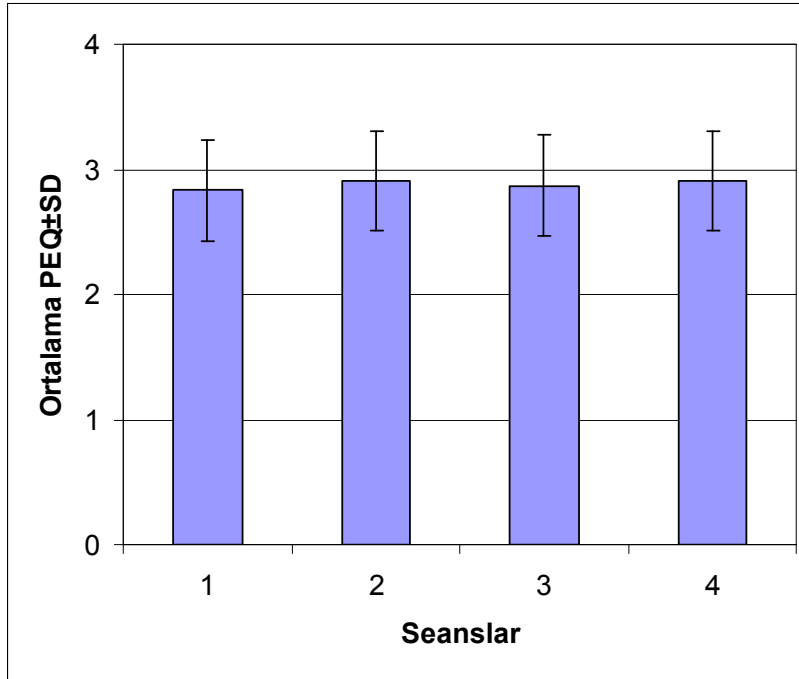
Seanslar arasında maksimum net içe akım (MNI) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık 1. seans ile diğer üç seans arasında ve 2. seans ile 4. seans arasında anlamlı iken, 2. ve 3. ile 3. ve 4. seanslar arasında anlamlı değildi (1.-2. seans için p değeri 0.016, 1.-3. seans için p değeri <0.0001, 1.-4. seans için p değeri <0.0001, 2.-3. seans için p değeri 0.106, 2.-4. seans için p değeri 0.005, 3.-4. seans için p değeri 0.088).

Dört seans arasında pulsatilite denkli indeksi (PEQ) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0.42). Ayrıca seanslar arasında içe akım süresi oranı (IDR) değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0.807).

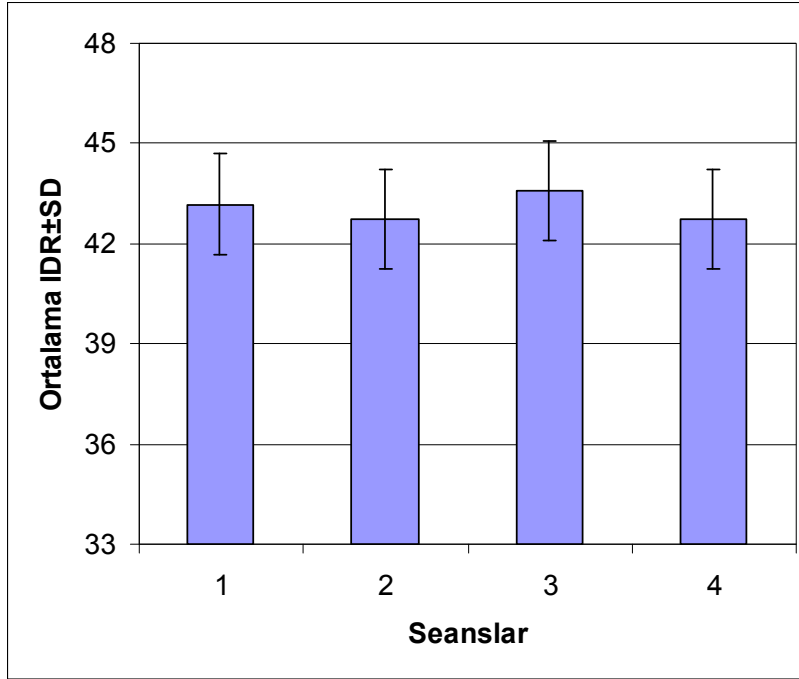
Grafik 4. Diyabetik gözlerde lazer tedavisi öncesi (1. seans) ve sonraki müteakip seanslardaki ortalama maksimum net ie akım (MNI) değerlerinin değişimi



Grafik 5. Diyabetik gözlerde lazer tedavisi öncesi (1. seans) ve sonraki müteakip seanslardaki ortalama pulsatilite denklik indeksi (PEQ) değerlerinin değişimi



Grafik 6. Diyabetik gözlerde lazer tedavisi öncesi (1. seans) ve sonraki müteakip seanslardaki ortalama içe akım süresi oranlarının (IDR) değişimi



Tüm diyabetik gözlerde lazer tedavisi öncesi (1. seans) sistolik arteriyel basınç, diyastolik arteriyel basınç, ortalama göziçi basıncı, PA, PV, POKA, MNI, PEQ ve IDR arasındaki ilişki incelendiğinde bu ilişkinin sadece sistolik ve diyastolik arteriyel basınç arasında ($r=0.525$, $p=0.001$), göziçi basıncı ve POKA arasında ($r=-0.346$, $p=0.029$), PA ve PV arasında ($r=0.708$, $p<0.0001$), PA ve MNI arasında ($r=0.7$, $p<0.0001$), PA ve PEQ arasında ($r=0.37$, $p=0.019$), PA ve IDR arasında ($r=-0.406$, $p=0.009$), PV ve POKA arasında ($r=0.573$, $p<0.0001$), PV ve MNI arasında ($r=0.929$, $p<0.0001$), PV ve PEQ arasında ($r=0.395$, $p=0.012$), PV ve IDR arasında ($r=-0.371$, $p=0.018$), POKA ile MNI arasında ($r=0.714$, $p<0.0001$), POKA ile PEQ arasında ($r=-0.339$, $p=0.032$), POKA ile IDR arasında ($r=0.318$, $p=0.046$), MNI ile PEQ arasında ($r=0.332$, $p=0.036$), MNI ile IDR arasında ($r=-0.348$, $p=0.028$), PEQ ile IDR arasında ($r=-0.901$, $p<0.0001$) anlamlı olduğu görüldü. Bahsedilen parametreler arasında diğer ilişkilerin ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (hepsi için $p>0.05$) (Tablo 4).

Yine aynı gözlerde lazer tedavisi sonrası 2. seans sistolik arteriyel basınç, diyastolik arteriyel basınç, ortalama göziçi basıncı, PA, PV, POKA, MNI, PEQ ve IDR arasındaki ilişki

Tablo 4. Çalışmada lazer tedavisi öncesi (1. seans) ölçülen ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki sergileyen parametrelerin korelasyon katsayıları*

	STA	DTA	OGİB	PA	PV	POKA	MNI	PEQ	IDR
STA		0.525							
DTA	0.525								
OGİB						-0.346			
PA					0.708		0.7	0.37	-0.406
PV				0.708		0.573	0.929	0.395	-0.371
POKA			-0.346		0.573		0.714	-0.339	0.318
MNI				0.7	0.929	0.714		0.332	-0.348
PEQ				0.37	0.395	-0.339	0.332		-0.901
IDR				-0.406	-0.371	0.318	-0.348	-0.901	

STA (sistolik arteriyel tansiyon; mmHg), DTA (diyastolik arteriyel tansiyon; mmHg), OGİB (ortalama göziçi basıncı; mmHg), PA (atım amplitüdü; mmHg), PV (atım hacmi; μ l), POKA (pulsatil oküler kan akımı; μ l/sn), MNI (maximum net inflow; maksimum net içe akım), PEQ (pulsatility equivalence index; pulsatilite denkli indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı)

*: Pearson ve Spearman korelasyon analizi

incelendiğinde bu ilişkinin sadece sistolik ve diyastolik arteriyel basınç arasında ($r=0.804$, $p<0.0001$), diyastolik arteriyel basınç ve POKA arasında ($r=0.351$, $p=0.026$), PA ve PV arasında ($r=0.888$, $p<0.0001$), PA ve POKA arasında ($r=0.758$, $p<0.0001$), PA ve MNI arasında ($r=0.853$, $p<0.0001$), PV ve POKA arasında ($r=0.843$, $p<0.0001$), PV ve MNI arasında ($r=0.973$, $p<0.0001$), PV ve PEQ arasında ($r=0.389$, $p=0.013$), POKA ile MNI arasında ($r=0.918$, $p<0.0001$), MNI ile PEQ arasında ($r=0.388$, $p=0.013$), PEQ ile IDR arasında ($r=-0.82$, $p<0.0001$) anlamlı olduğu görüldü. Bahsedilen parametreler arasında diğer ilişkilerin ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (hepsi için $p>0.05$) (Tablo 5).

Tüm diyabetik gözlerde lazer tedavisi sonrası 3. seans sistolik arteriyel basınç, diyastolik arteriyel basınç, ortalama göziçi basıncı, PA, PV, POKA, MNI, PEQ ve IDR arasındaki ilişki incelendiğinde bu ilişkinin sadece sistolik ve diyastolik arteriyel basınç arasında ($r=0.616$, $p<0.0001$), PA ve PV arasında ($r=0.895$, $p<0.0001$), PA ve POKA arasında ($r=0.748$, $p<0.0001$), PA ve MNI arasında ($r=0.85$, $p<0.0001$), PA ve PEQ arasında

Tablo 5. Çalışmada lazer tedavisi sonrası 2. seansta ölçülen ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki sergileyen parametrelerin korelasyon katsayıları*

	STA	DTA	OGİB	PA	PV	POKA	MNI	PEQ	IDR
STA		0.804							
DTA	0.804					0.351			
OGİB									
PA					0.888	0.758	0.853		
PV				0.888		0.843	0.973	0.389	
POKA		0.351		0.758	0.843		0.918		
MNI				0.853	0.973	0.918		0.388	
PEQ					0.389		0.388		-0.82
IDR								-0.82	

STA (sistolik arteriyel tansiyon; mmHg), DTA (diyastolik arteriyel tansiyon; mmHg), OGİB (ortalama göziçi basıncı; mmHg), PA (atım amplitüdü; mmHg), PV (atım hacmi; μ l), POKA (pulsatil oküler kan akımı; μ l/sn), MNI (maximum net inflow; maksimum net içe akım), PEQ (pulsatility equivalence index; pulsatilite denkli indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı)

*: Pearson ve Spearman korelasyon analizi

($r=0.45$, $p=0.004$), PV ve POKA arasında ($r=0.818$, $p<0.0001$), PV ve MNI arasında ($r=0.94$, $p<0.0001$), PV ve PEQ arasında ($r=0.454$, $p=0.003$), POKA ile MNI arasında ($r=0.903$, $p<0.0001$), MNI ile PEQ arasında ($r=0.359$, $p=0.023$), PEQ ile IDR arasında ($r=-0.864$, $p<0.0001$) anlamlı olduğu görüldü. Bahsedilen parametreler arasında diğer ilişkilerin ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (hepsi için $p>0.05$) (Tablo 6).

Çalışmadaki gözlerde lazer tedavisi sonrası 4. seans sistolik arteriyel basınç, diyastolik arteriyel basınç, ortalama göziçi basıncı, PA, PV, POKA, MNI, PEQ ve IDR arasındaki ilişki incelendiğinde bu ilişkinin sadece sistolik ve diyastolik arteriyel basınç arasında ($r=0.556$, $p<0.0001$), sistolik arteriyel basınç ve POKA arasında ($r=0.351$, $p<0.026$), göziçi basıncı ve PV arasında ($r=-0.325$, $p=0.041$), göziçi basıncı ve POKA arasında ($r=-0.439$, $p=0.005$), göziçi basıncı ve MNI arasında ($r=-0.379$, $p=0.016$), PA ve PV arasında ($r=0.833$, $p<0.0001$), PA ve POKA arasında ($r=0.652$, $p<0.0001$), PA ve MNI arasında ($r=0.713$, $p<0.0001$), PA ve PEQ arasında ($r=0.46$, $p=0.003$), PA ve IDR arasında ($r=-0.398$, $p=0.011$), PV ve POKA

arasında ($r=0.894$, $p<0.0001$), PV ve MNI arasında ($r=0.916$, $p<0.0001$), PV ve PEQ arasında ($r=0.447$, $p=0.004$), PV ve IDR arasında ($r=-0.375$, $p=0.017$), POKA ile MNI arasında ($r=0.874$, $p<0.0001$), MNI ile PEQ arasında ($r=0.404$, $p=0.01$), MNI ile IDR arasında ($r=-0.436$, $p=0.005$), PEQ ile IDR arasında ($r=-0.749$, $p<0.0001$) anlamlı olduğu görüldü. Bahsedilen parametreler arasında diğer ilişkilerin ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (hepsi için $p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 6. Çalışmada lazer tedavisi sonrası 3. seansta ölçülen ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki sergileyen parametrelerin korelasyon katsayıları*

	STA	DTA	OGİB	PA	PV	POKA	MNI	PEQ	IDR
STA		0.616							
DTA	0.616								
OGİB									
PA					0.895	0.748	0.85	0.45	
PV				0.895		0.818	0.94	0.454	
POKA				0.748	0.818		0.903		
MNI				0.85	0.94	0.903		0.359	
PEQ				0.45	0.454		0.359		-0.864
IDR								-0.864	

STA (sistolik arteriyel tansiyon; mmHg), DTA (diyastolik arteriyel tansiyon; mmHg), OGİB (ortalama göziçi basıncı; mmHg), PA (atım amplitüdü; mmHg), PV (atım hacmi; μ l), POKA (pulsatil oküler kan akımı; μ l/sn), MNI (maximum net inflow; maksimum net içe akım), PEQ (pulsatility equivalence index; pulsatilite denkli indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı)

*: Pearson korelasyon analizi

Çalışmadaki toplam 40 gözün 25 tanesi (%62.5) kadın, 15 tanesi (%37.5) erkek olgulara aitti. Cinsiyet açısından diabetik gözlerde tüm seanslarda elde edilen göziçi basıncı değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0.05$). Dördüncü seansta elde edilen PEQ değerleri haricinde ($p=0.037$), tüm diğer ölçülen parametreler açısından da yine cinsiyet farklılığı bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Çalışmadaki tüm parametreler değerlendirildiğinde yaş ile anlamlı bir korelasyonun oluşmadığı görüldü. Ancak diyabet süreleri ile yapılan korelasyon analizinde diyabet süresi ile 1. seans PEQ ($r=0.325$, $p=0.04$), 1. seans IDR ($r=-0.331$, $p=0.037$), 2. seans PA ($r=0.396$,

p=0.011), 2. seans PV ($r=0.355$, $p=0.25$), 2. seans MNI ($r=0.322$, $p=0.043$), 3. seans PA ($r=0.318$, $p=0.046$), 3. seans PEQ ($r=0.454$, $p=0.003$), 4. seans PEQ ($r=0.394$, $p=0.012$), 4. seans IDR ($r=-0.411$, $p=0.008$), 1.-3. ve 4. seans diyastolik arteriyel basınç (sırasıyla; $r=-0.334$, $p=0.035$; $r=-0.323$, $p=0.042$; $r=-0.314$, $p=0.049$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu gözlemlendi.

Ayrıca çalışmadaki olgulara daha önce konulan sistemik hipertansiyon tanısının ölçülen parametrelere etki edip etmediği de irdelendi. Bu analizin sonucunda hipertansiyon tanısı olan ve olmayan olgular arasında sistemik tansiyon haricinde elde edilen tüm parametrelerin anlamlı bir farklılık sergilemediği tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 7. Çalışmada lazer tedavisi sonrası 4. seansta ölçülen ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki sergileyen parametrelerin korelasyon analizleri*

	STA	DTA	OGİB	PA	PV	POKA	MNI	PEQ	IDR
STA		0.556				0.351			
DTA	0.556								
OGİB					-0.325	-0.439	-0.379		
PA					0.833	0.652	0.713	0.46	-0.398
PV			-0.325	0.833		0.894	0.916	0.447	-0.375
POKA	0.351		-0.439	0.652	0.894		0.874		
MNI			-0.379	0.713	0.916	0.874		0.404	-0.436
PEQ				0.46	0.447		0.404		-0.749
IDR				-0.398	-0.375		-0.436	-0.749	

STA (sistolik arteriyel tansiyon; mmHg), DTA (diyastolik arteriyel tansiyon; mmHg), OGİB (ortalama göziçi basıncı; mmHg), PA (atım amplitüdü; mmHg), PV (atım hacmi; μ l), POKA (pulsatil oküler kan akımı; μ l/sn), MNI (maximum net inflow; maksimum net içe akım), PEQ (pulsatility equivalence index; pulsatilite denkli indeksi) ve IDR (inflow duration ratio; içe akım süresi oranı)

*: Pearson ve Spearman korelasyon analizi

TARTIŞMA

Son yıllarda geliştirilen çeşitli cihazlarla birlikte çoğu araştırmacı oküler kan akımıyla ilgili araştırmalar yürütmüşlerdir (85,87,88,89,90,91,92,98,103). Literatürde DM'li olgulardaki POKA değerleri ile ilgili yapılan ve farklı sonuçlara ulaşan çeşitli araştırmalar mevcuttur. Geyer ve ark. (101) 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. Langham ve ark. (92) DRP'si bulunmayan DM'li olgulardaki POKA değerlerinin diyabetik olmayan kontrol grubuna kıyasla %12 oranında daha düşük çıktığını ifade etmişlerdir. Savage ve ark. (85) tarafından yapılan bir çalışmada erken dönem diyabetik retinopati (DRP) olgularda pulsatil oküler kan akımında (POKA) normal popülasyona göre belirgin bir değişikliğin gelişmediği, ancak orta ve ileri dönem nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde POKA değerlerinde artışın geliştiği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, lazer fotokoagülasyon tedavisi görmüş PDR olgularında ise POKA değerlerinin daha düşük çıktığı ifade edilmiştir. Bahsedilen çalışmada NPDR'li olgular ile lazer tedavisi gören PDR'li olgular kıyaslanmıştır. Dolayısıyla lazer tedavisi uygulamasının PDR'li olguların POKA değerlerine olan prospektif etkisi Savage ve ark. (85) tarafından yapılan çalışmadan anlaşılamamaktadır.

Literatürdeki normal popülasyona ait POKA değerlerine bakıldığında farklı değerler veren çeşitli çalışmaların olduğu görülmektedir. Massey ve arkadaşları 664 normal bireyde yaptıkları bir çalışmada POKA'yı ortalama 808 µl/dk (75), Yang ve arkadaşları 167 kişide 756 µl/dk (76), Fontana ve arkadaşları 777 kişide 824 µl/dk (77), Gekkieva ve arkadaşları 155 kişide 685 µl/dk (78), Morgan ve arkadaşları 16 kişide 1198 µl/dk (79), Gunvant ve arkadaşları ise 252 Hindistanlı kişide 1176 µl/dk (80) olarak ölçmüşlerdir.

MacKinnon ve ark. (102) tarafından yapılan bir araştırmada ortalama POKA değerleri retinopatisi bulunmayan diyabetli olgularda 818 $\mu\text{l/dk}$, zemin DRP'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. Perrot ve arkadaşları diabeti 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.(81) Yalnızca proliferatif DRP'ye sahip gözleri dahil ettiğimiz alışmamızda PRP öncesi ortalama POKA değeri 1311.6 $\mu\text{l/dk}$ (21.86 $\mu\text{l/sn}$) olarak bulunmuştur.

Diyabetli olgulardaki oküler kan akımı değişikliklerinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Savage ve ark. (85) yaptıkları POKA incelemelerinde erken dönem DRP'li olgulardaki POKA'nın sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak değişmemesini DRP'ye bağlı gelişen iskemi neticesinde retinal hücrelerce salınan PKC ve endotelin I gibi vazokonstruktör maddelerin genel koroidal dolaşımı etkilememesine bağlamışlardır. Yine aynı çalışmada DRP'nin ilerleyen evrelerinde ise ortama salınan vasküler endotelial büyüme faktörlerinin koroidal dolaşımı etkileyerek kan akımında artışa yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Biyokimyasal mekanizma tam olarak bilinmese de panretinal fotokoagülasyon uygulanan olgulardaki POKA değerlerinin normale göre düşük çıktığı yine Savage ve ark. (85) tarafından ifade edilmiştir. İskemi neticesinde ortama salınan vasküler endotelial büyüme faktörünün damarlarda vazodilatasyona yol açtığı ve bu durumun neticede kan akımında artışla sonuçlandığı bilinmektedir (93,94).

Göz kan akımının düzenlenmesi, sistemik arteriyel basınçtan etkilenebilmekteyse de tam olarak bu faktöre bağımlı olduğu da söylenememektedir. Kan akımının regülasyonunda sistemik arteriyel basınca ek olarak çeşitli lokal ve nörohormonal etkilerin bulunduğu varsayılmaktadır (96). Bu konuda Esgin ve ark. (100) tarafından yapılan bir çalışmada sistemik hipertansiyonun diyabetik olgulardaki POKA değerlerini arttırabileceği ifade edilmiştir. Perrott ve ark. (99) tarafından yapılan bir çalışmada ise diyabetli olgularda sistemik tansiyon değerleri ile POKA arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Çalışmamızda da sistemik tansiyon değerleri ile POKA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir ilişki bulunamamıştır.

Bu çalışmada POKA cihazı ile ölçülen en düşük, en yüksek ve ortalama göz içi basınçları PRP öncesinde, PRP seansları sonrasında göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde PRP'nin göz içi basıncına etkisine ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Blondeau ve arkadaşları, PDR nedeniyle PRP uygulanan 18 normotansif gözün 17'sinde erken dönemde (PRP sonrası ilk birkaç saatte) GİB'de geçici artış saptamışlardır (68). Ancak birkaç saat içerisinde GİB normale dönmüştür. Yine Durukan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PDR nedeniyle PRP uygulanan 30 gözün 8'inde (%26.7) erken dönemde GİB'de artış görülmüş ancak PRP'den 24 saat sonraki ölçümde normal değerlere dönüş saptanmıştır (69). Aynı çalışmada PRP sonrası 1. ayda, PRP öncesi GİB değerleriyle bir farklılık olmadığı görülmüştür. Fakat PRP sonrası 18. ayda PRP uygulanan grupta kontrol grubuna oranla yaklaşık 5 mmHg'lık bir fark tespit edilmiştir. Schiodte'nin yaptığı bir çalışmada, PRP sonrası 1. ayda hemen hemen tüm gözlerin GİB'nda anlamlı düşüş rapor edilmiştir (70). Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu, PRP sonrası 5. yılda PRP uygulanan grupta uygulanmayan grup arasında herhangi bir fark bulmamıştır (71). Bizim çalışmamızda, PRP'den en az üç hafta sonra GİB değerlerine bakıldığı için PRP sonrası GİB düşüşünün literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Argon lazer PRP sonrası erken dönemde GİB yükselmesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lazer enerjisine bağlı olarak, kan retina bariyerinin bozulması sonucu göz içine sıvı sızması, silyer cisimde meydana gelen konjesyon sonucu aközün uveoskleral dışa akımının azalması, prostaglandin salınımı nedeniyle vazokonstriktör etki sonucu episkleral venöz basınç artışı, silyer cisimdeki ödem sonucu ön kamara sığlaşması, PRP sonrası erken dönemde GİB artışından sorumlu tutulmaktadır (72,73).

PRP sonrası orta ve uzun vadede GİB düşüşünü açıklayan muhtemel bir mekanizma olarak, lazer yanıklarının silyer cismi besleyen damar ve sinirleri tahrip ederek, silyer cisimde harabiyete ve aköz hüme sekresyonunda azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür. Ayrıca PRP'nin, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, retinadan aköz absorpsiyonunu artırdığı da söylenmektedir. Retinada azalmış metabolik ihtiyaca bağlı olarak azalmış perfüzyon sonucu episkleral venlerdeki basınç düşmesi de etken olabilir (74). Bizim çalışmamızda da ilk seans PRP sonrası 3. haftada, PRP öncesine göre, ortalama GİB'nda yaklaşık 2 mmHg'lık düşüş saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda POKA değerinin göziçi basıncının düşmesi ile arttığı ifade edilmiştir (90,95,97). Kim SK ve ark. (87) tarafından yapılan bir çalışmada ise POKA'nın göziçi basıncıyla ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada ise PRP tedavisi başlamadan önceki başlangıç ve PRP tamamlandıktan sonraki sonuç göziçi basınç değerleri ile POKA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki bulunmuş, 2. ve 3. seans ölçümlerde ise anlamlı bir korelasyona rastlanılmamıştır. Bunda lazer tedavisinin POKA üzerine olan direkt ve indirekt etkileri sorumlu tutulabilir. Çünkü iskemik retinal sahaların lazer ile tahrip edilmesi vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi medyatörlerin salınışını ve buna bağlı artan oküler kan akımını etkileyebilir. Yine lazer tedavisi neticesi ortaya çıkabilecek silyer ödem göziçi basıncı-POKA arasındaki korelasyonda geçici bozulmalara yol açmış olabilir.

Takahashi ve ark. (91) tarafından yapılan bir çalışmada panretinal fotokoagülasyon tedavisi uygulanan PDR'li olgulardaki fovea bölgesindeki koroidal kan dolaşımı lazer Doppler flowmetri ile incelenmiştir. Bu çalışmada PRP'nin fovea bölgesindeki koroidal kan akımını arttırdığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda oküler kan akımı değerlendirmesinde POKA analizi kullanıldığı için sadece foveal bölge değil, total oküler kan akımındaki tüm değişkenlik hesaplanmıştır. Çalışmamızda PRP tedavisinin POKA değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ve progresif bir biçimde azalttığı bulunmuştur. Mendivil ve ark., Renkli Doppler Görüntüleme yöntemini kullanarak yaptıkları bir çalışmada, 25 PDR'li gözde PRP sonrası retinal kan akımının azaldığını bulmuşlardır (82). Hessemer ve ark., okülo-osilodinamometre kullanarak 10 PDR'li gözde oküler atım amplitüdünü ölçmüşler ve PRP sonrası belirgin azalma kaydetmişlerdir (83). Birinci ve ark., Renkli Doppler Ultrasonografi ile PDR'li olup PRP yapılan hastaların kontrol grubuna oranla oküler kan akım hızlarını daha düşük saptamışlar ancak bunu istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır.(84) Savage ve ark., Langham pnömotometresi kullanarak yaptıkları çalışmalarında 28 PDR'li hastanın PRP'li 54 gözünde ölçtükleri POKA değerini kontrol grubuna kıyasla %22 daha düşük bulmuşlardır (85). Grunwald ve ark., Lazer Doppler velosimetri yöntemini uygulayarak PDR'li gözlerin PRP sonrası retinal kan akımlarını ölçmüşler ve istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlemişlerdir (86). Bizim çalışmamızdaki PRP ile oküler kan akımı azalışının literatürle uyumlu olduğu anlaşılmaktadır.

Bu bilgiler ışığında diyabetin yol açtığı perfüzyon bozukluklarının erken dönemde kan akımında azalma şeklinde bulgu verdiği, sonraki dönemlerde gelişen iskemi nedeniyle ortama salınan vazodilatatör ve anjiogenetik maddelerin kan akımında artışa neden olduğu ve ileri dönemlerde yapılan PRP tedavisi ile nekroze olan hücrelerce vazodilatatör ve anjiogenetik maddelerin salınışında azalma olduğu için kan akımında tekrar azalmanın meydana geldiği şeklinde bir yorum yapılabilir. Ancak tabii ki bu teorinin ispat edilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak, diyabetik retinopati gelişiminde etkili olduğu düşünülen çeşitli parametreler, olayın başlamasına ve ilerlemesine tek başlarına veya kombine olarak değişik derecelerde katkıda bulunabilmektedir. POKA değişimleri bu süreçte bir bulgu ya da neden olarak karşımıza çıkabilir. Çalışmamızda, lazer tedavisi uygulanan PDR'li olgularda göziçi basıncı değişiminden bağımsız bir biçimde POKA değerlerinde azalmanın ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ayrıca PRP tedavisinin POKA değerleri ile birlikte PA, PV ve MNI değerlerinde de azalmaya yol açtığı, ancak PEQ ve IDR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde PRP'den etkilenmediği gözlenmiştir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Diyabetes Mellitus, günümüzde gerek makrovasküler gerekse mikrovasküler komplikasyonlarıyla önemli sağlık sorunlarından birini teşkil etmektedir. Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri de diyabetik retinopati olup bu durum yasal körlüklerin önde gelen sebebidir. Panretinal fotokoagülasyon tedavisi, proliferatif retinopatinin ilerleyişini engellemeye yönelik etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak ısı etkisiyle retinada tahribat oluşturduğundan retinal kan akımını azaltıcı etkisi olduğu belirtilmektedir.

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

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

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA PANRETİNAL FOTOKOAGÜLASYONUN OKÜLER KAN AKIMINA ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda panretinal fotokoagülasyonun pulsatil oküler kan akımına etkisini araştırmak

Materyal ve Metod: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina biriminde 2008-2010 yılları arasında takip edilip panretinal fotokoagülasyon uygulanan yaşları 26-75 arasında değişen proliferatif diyabetik retinopatili 27 hastanın toplam 40 gözü çalışmaya alındı. Her gözde PRP 3 seansta tamamlandı. Seanslar öncesi ve PRP sonrası 1. ayda olmak üzere toplam 4 kez Pulsatil Oküler Kan Akımı cihazı (Paradigm Medical, Utah, ABD) ile en yüksek göz içi basıncı (max. GİB), en düşük göz içi basıncı (min. GİB), ortalama göz içi basıncı (ort. GİB), atım amplitüdü (PA), atım volümü (PV), pulsatil oküler kan akımı (POKA), en yüksek net içe akım (MNI), pulsatilité denklik indeksi (PEQ), içe akım süresi oranı (IDR) değerleri ölçüldü ve seanslar arasındaki farklar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalamaları 57.37 ± 11.14 (26-75) olan çalışmadaki olguların 15'i kadın (%55.6), 12'si erkek (%44.4) idi. 1., 2., 3. ve 4. ölçümde elde edilen ortalama GİB değerleri sırasıyla 20.44, 18.02, 17.97, 18.49 mmHg; PA değerleri 4.23, 3.19, 2.97, 2.78 mmHg; PV değerleri 6.89, 6.09, 5.62, 5.27 μ l; POKA değerleri 21.86, 18.1, 17.42, 15.89 μ l/dk; MNI değerleri 2374.13, 2110.5, 1927.85, 1767.7; PEQ değerleri 2.83, 2.91, 2.87, 2.91; IDR değerleri 43.18, 42.75, 43.58, 42.75 idi. PRP sonrası başlangıç değerlerine göre ortalama GİB, PA, PV, POBF ve MNI istatistiksel olarak anlamlı derecede azalırken ($p > 0.05$); PEQ ve IDR değerlerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($p < 0.05$).

Sonuç: Panretinal fotokoagülasyon uygulanan PDR'li olgularda göz içi basıncı değişiminden bağımsız bir şekilde POKA değerlerinde azalma gerçekleşmektedir.

THE EFFECT OF PANRETINAL PHOTOCOAGULATION ON PULSATILE OCULAR BLOOD FLOW IN DIABETIC RETINOPATHY

SUMMARY

Purpose: To investigate the effect of panretinal photocoagulation on pulsatile ocular blood flow in patients with diabetic retinopathy.

Material and Method: Totally, 40 eyes of 27 patients with proliferative diabetic retinopathy between the ages of 26-75, who have been followed by the retina unit of the department of ophthalmology of Karadeniz Technical University between 2008-2010 and applied photocoagulation were enrolled in the study. PRP was completed in three sessions in each eye. The values of the maximum intraocular pressure (max. IOP), minimum intraocular pressure (min. IOP), mean intraocular pressure (mean IOP), pulse amplitude (PA), pulse volume (PV), pulsatile ocular blood flow (POBF), maximum net inflow (MNI), pulsatility equivalence index (PEQ), inflow duration ratio (IDR) were measured four times (before the sessions and on the first month after PRP), using ocular blood flow device (Paradigm Medical, Utah, USA) and the differences were compared statistically.

Results: The mean ages of cases was 57.37 ± 11.14 (26-75), 15 (55.6 %) were female and 12 (44.4 %) were male. The mean IOP values acquired in the 1st, 2nd, 3rd and 4th measurements were 20.44, 18.02, 17.97, 18.49 mmHg; PA values were 4.23, 3.19, 2.97, 2.78 mmHg; PV values were 6.89, 6.09, 5.62, 5.27 μ l; POBF values were 21.86, 18.1, 17.42, 15.89 μ l/dk; MNI values were 2374.13, 2110.5, 1927.85, 1767.7; PEQ values were 2.83, 2.91, 2.87, 2.91; IDR were 43.18, 42.75, 43.58, 42.75, respectively.

Conclusion: In cases with PDR to whom panretinal photocoagulation were applied, the POBF values decreased independently of the intraocular pressure changes.

KISALTMALAR

AGEs	: Advanced Glycation End Products; İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
AMD	: Age Related Macular Degeneration; Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu
BDR	: Background (arkaplan) Diyabetik Retinopati
CDI	: Color Doppler Imaging; Renkli Doppler Görüntüleme
CRA	: Central Retinal Artery; Santral Retinal Arter
CSME	: Clinically Significant Macular Edema; Klinik anlamlı maküler ödem
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Maküler Ödem
DRP	: Diyabetik Retinopati
IDDM	: İnsüline bağımlı diabetes mellitus
DRS	: Diabetic Retinopathy Study
ETDRS	: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group
FFA	: Fundus Florescein Anjiyografi
IDR	: Inflow Duration Ratio; İçe akım süresi oranı
IOP	: Intraocular Pressure; Göz içi Basıncı
IRMA	: İntraretinal mikrovasküler anormallik
İVTA	: İntravitreal triamsinolon asetonid
KMÖ	: Kistoid Maküler Ödem
LDF	: Laser Doppler Flowmetry; Lazer Doppler Akımölçer
LDV	: Lazer Doppler Velosimetri
MA	: Mikroanevrizma
MNI	: Maximum Net Inflow; en yüksek net içe akım
ml	: mililitre
mv	: milivolt
nm	: nanometre
NIDDM	: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
NPDR	: Non proliferatif diyabetik retinopati
NVD	: Neovascularisation disk; Disk neovaskülarizasyonu
NVE	: Neovascularisation Elsewhere; Optik disk dışında retinanın herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon
NV	: neovaskülarizasyon
OKA	: Oküler kan akımı
OKT	: Optik Koherens Tomografi
RPE	: Retina Pigment Epiteli
PA	: Pulse Amplitude; Atım Amplitüdü
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PEQ	: Pulsatility Equivalence Index; Pulsatilité Denklik İndeksi
PKC	: Protein Kinaz C
POKA	: Pulsatil Oküler Kan Akımı
PPDR	: Preproliferatif Diyabetik Retinopati
PRP	: Panretinal Fotokoagülasyon
PV	: Pulse Volume; Atım Hacmi
sn	: saniye
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

KAYNAKLAR

- 1) Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition; pp:2109-2143.
- 2) Yenigün M, Altuntaş Y: Her yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2001. 2. baskı.
- 3) Natali A, Ferrannini E: Hypertension, insülin resistance and the metabolic syndrome. Endocrinol metab clin N Am 2004;33:417-29.
- 4) Kannel WB: Influence of fibrinogen on cardiovascular disease drugs. 1997;54:32-40.
- 5) Wild S, Roglic G, Green A, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes care. 2004;27:1047-53.
- 6) American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. Diabetes Care. 2008;31:596-615.
- 7) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States 2005. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health; 2005.
- 8) Fisher EB, Thorpe CT, Devellis BM, Devellis RF: Healthy coping, negative emotions, and diabetes management: a systematic review and appraisal. Diabetes Educ. 2007;33:1080-103.

- 9) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–69.
- 10) Lorenzi M, Gerhardinger C: Early cellular and microvascular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia*.2001;44:791–804.
- 11) Harhaj NS, Antonetti DA: Regulation of tight junctions and loss of barrier function in pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:1206–37.
- 12) Frank RN: Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:48–58.
- 13) D’Amico DJ: Diseases of the retina. *N Engl J Med*. 1994;331:95–106.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
- 17) UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837–53.
- 18) Oates PJ, Mylari BL: Aldose reductase inhibitors: therapeutic implications for diabetic complications. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999;8:2095–119.
- 19) Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL: Characterization of the mechanism for the chronic activation of DAG–PKC pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes*. 1994;43:1122–9.

- 20) Kowluru RA, Jirousek MR, Stramm LE, Farid NA, Engerman RL, Kern TS: Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. V. Relationship between protein C and ATPases. *Diabetes*. 1998;47:464–9.
- 21) Park JY, Takahara N, Gabriele A, Chou E, Naruse K, Suzuma K, Yamauchi T, Ha SW, Meier M, Rhodes CJ, King GL: Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes*. 2000;49:1239–48.
- 22) Takagi C, Bursell SE, Lin YW, Takagi H, Duh E, Jiang Z, Clermont AC, King GL: Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37: 2504–18.
- 23) Stitt AW: The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol*. 2003;75:95–108.
- 24) Armstrong D, Al-Awadi F: Lipid peroxidation and retinopathy in streptozotocin-induced diabetes. *Free Radic Biol Med*. 1991;11:433–6.
- 25) Holly JM, Amiel SA, Sandhu RR, Rees LH, Wass JA: Review. The role of growth hormone in diabetes mellitus. *J Endocrinol*. 1988 Sep;118(3):353-64.
- 26) Frank RN, Hofmann WH, Podgor MJ: Retinopathy in juvenile-onset diabetes of short duration. *Ophthalmol*. 87: 1-5; 1980.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Friberg TR, Rosenstock J, Sanborn G: The effect of long term near normal glycemic control on mild diabetic retinopathy. *Ophthalmol*. 1985;92:1051-58.
- 30) 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.

- 31) Bresnick GH, Davis MD, Myers FL: Clinicopathological correlations in diabetic retinopathy. II. Clinical and histological appearances of retinal capillary microaneurysms. *Arch Ophthalmol.* 1977;95: 1215-17.
- 32) Aiello LP: Vascular endothelial growth factor:20th century mechanisms.21th century therapies. *Invest ophtalmol vis sci.* 1997;8:19-31.
- 33) Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment for proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study(DRS) findings. DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981; 88(7): 583-600.
- 34) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 1981;98(5):741-56.
- 35) Rohan TE, Frost CD, Wald NJ: Prevention of blindness by screening for diabetic retinopathy: a quantitative assessment. *BMJ.* 1989; 299: 1198-1201.
- 36) Aiello L.M: Perspectives on diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;136(1); 122-135.
- 37) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group . Photocoagulation for diabetic macular edema : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch. Ophthalmol.* 1985;103(12):1796-1806.
- 38) Avitabile T, Longo A, Reibaldi A: Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2005;140(4):695-702.
- 39) Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P: Intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;142(5): 794-99.
- 40) Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1533-38.

- 41) Pearson PA, Levy B, Comstock T: Fluocinolone Acetonide Implant Study Group: 3 year result of a multi-center clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;113:1020-27.
- 42) Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA: Posurdex Study Group. (e-abstract 4289) *Arch Ophthalmol.* 2007;125:309-17.
- 43) Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM: Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. *Ophthalmology.* 2005;112(10):1747-57.
- 44) Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS: A pilot study of multiple intravitreal injections ranibizumab in patients with center involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2006;113(10):1706-12.
- 45) Avery RL: Regression of retina and iris neovascularization after intravitreal bavituzumab treatment. *Retina.* 2006;26(3):352-54.
- 46) Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs U: Vitrectomy for diffuse persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):295-301.
- 47) Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: two-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. *Arch Ophthalmol.* 1985;113(11):1644-52.
- 48) Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 5. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(7):958-964.
- 49) Diabetic Retinopathy Study Research Group: Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report of diabetic retinopathy study. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:654-8.
- 50) 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.

- 51) 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.
- 52) Riva CE, Petrig B: Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *J Opt Soc Am.* 1980;70:1234-38.
- 53) Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, O'Keefe K: Fundus camera based retinal LDV. *Appl Opt.* 1981;20:117-20.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) Langham ME, Farrell RA: Non-invasive measurement of pulsatile blood flow in the eye. *Ocular Blood Flow in Glaucoma.* Berkeley: Kugler&Ghedini. 1989:93-99.
- 57) Benson WE, Tasman W, Duane TD: Diabetes Mellitus and the eye. In : Tasman W, Jaeger EA, editors. *Clinical Ophthalmology.* Revised ed. Philadelphia: Lippincott, vol.3: chapter 30, 1993.
- 58) 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.
- 59) Kanski JJ: *Klinik Oftalmoloji.* Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. Dördüncü Baskı, 2001. ss:464-65.
- 60) Choplin NT, Lundy DC: *The Atlas of Glaucoma,* second edition. Informa Healthcare,2007: Ch 13; pp:183-188.
- 61) Hill DW: Measurement of retinal blood flow. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* 96;1976; pp:199-201.

- 62) Langham ME, Farrell RA: Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989;191:9-13.
- 63) 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.
- 64) Bill A, Sperber GO: Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye* 4. 1990;319-25.
- 65) Weiter JJ, Schachar RA, Ernest JT: Control of intraocular blood flow. II. Effects of sympathetic tone. *Invest Ophthalmol.* 1973;12:332-34.
- 66) Durukan H: Diabetik Retinopati Göz İçi Basınç İlişkileri; Uzmanlık Tezi. Ankara, 1995.
- 67) Williamson TH, Harris A: Ocular blood flow measurement. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:939-945.
- 68) Blondeau P, Pavan PR, Phelps CD: Acute pressure elevation following panretinal photocoagulation. *Arch. Ophthalmol.* 1981;99:1239-41.
- 69) Durukan H, Bayraktar MZ, Önal S: Proliferatif Diabetik Retinopatide argon lazer fotokoagülasyon sonrası erken ve geç dönem göz içi basınç değişiklikleri. *T. Klin. Oftalmoloji* 6. 1997;238-43.
- 70) Schiodte SN, Scherfig E: A pressure lowering effect of retinal xenon photocoagulation in normotensive diabetic eyes. *Acta Ophthalmol.* 1980;58(3):369-76.
- 71) Kaufman SC, Ferris FL, Swartz M: Intraocular pressure following panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy report no. 11.* *Arch. Ophthalmol.* 1987;105(6)807-09.
- 72) McNair J, Fraunfelder FT, Wilson RS, Viernstein LJ, Babcock C: Acute pressure changes and possible secondary tissue changes due to laser or xenon photocoagulation. *Am. J. Ophthalmol.* 1974;77(1):13-18.

- 73) Mensher JH: Anterior chamber depth alteration after retinal photocoagulation: Arch. Ophthalmol. 1977;95(1):113-16.
- 74) Salo T: Scanning electron microscopic observation of choroidal angioarchitecture in pigmented rabbit after xenon photocoagulation. I. Observation immediately after photocoagulation. Fol. Ophthalmol. Japan 29. 1978;35-39.
- 75) Massey AD, O'Brien C: Pulsatile ocular blood flow: population study of normals. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;36:136.
- 76) Yang YC, Hulbert MF, Batterbury M, Clearkin LG: Pulsatile ocular blood flow measurements in healthy eyes: reproducibility and reference values. J. Glaucoma 6. 1997;175-179.
- 77) Fontana L, Poinosawmy D, Bunce CV, O'Brien C, Hitchings RA: Pulsatile ocular blood flow investigation in asymmetric normal tension glaucoma and normal subjects. Br J Ophthalmol. 1998;82:731-36.
- 78) Gekkieva M, Orgul S, Gherghel D: The influence of sex difference in measurements with the Langham Ocular Blood Flow System. Jpn. J. Ophthalmol. 2001;45(5):528-32.
- 79) Morgan A, Hosking S: Ocular blood flow tonometer reproducibility: the effect of operator experience and mode of application. Ophthalmic Physiol Opt. 2001;21(5):401-406.
- 80) Gunvant P, Baskaran M, Vijaya L, Hansen BC, Joseph IS, Watkins RJ: Comparison of pulsatile ocular blood flow in Indians and Europeans. Eye 19. 2005;1163-1168.
- 81) 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(6):445-50.
- 82) Mendivil A, Cuartero V: Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after scatter photocoagulation. Retina 16. 1996;222-27.
- 83) Hessemer V, Schmidt KG: Influence of pan retinal photocoagulation on the ocular pulse curve. Am J Ophthalmol. 1997;123:748-52.

- 84) Birinci H, Danacı M, Öge İ, Kaman A: Panretinal Fotokoagülasyonun Oküler Kan Akımına Etkisi. *Ret-Vit* 11. 2003:120-123.
- 85) Savage HI, Hendrix JW, Peterson DC, Young H, Wilkinson CP: Differences in Pulsatile Ocular Blood Flow among three classifications of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. December 2004;45(12):4504-9.
- 86) Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ: Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmol*. 1986;93:590-95.
- 87) Kim SK, Cho BJ, Hong S, Kang SY, Kim JS, Kim CY, Seong GJ: Pulsatile Ocular Blood Flow in Healthy Koreans. *Korean Journal of Ophthalmology* 2008;22(1):6-9.
- 88) 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.
- 89) 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(2):198-202.
- 90) Fuchsjäger-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.
- 91) Takahashi A, Nagaoka T, Sato E, Yoshida A: Effect of panretinal photocoagulation on choroidal circulation in the foveal region in patients with severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(10):1369-73.
- 92) Langham ME, Grebe R, Hopkins S: Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 1991;52:167-73.
- 93) Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, Liou GI, Caldwell RW: Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets*. 2005 Jun;6(4):511-24.

- 94) Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, Caldwell RW: Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(6):442-55.
- 95) Lam AK, Chan ST, Chan H, Chan B: The effect of age on ocular blood supply determined by pulsatile ocular blood flow and color Doppler ultrasonography. *Optom Vis Sci.* 2003;80(4):305-11.
- 96) Caprioli J, Coleman AL: Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010 May;149(5):704-12.
- 97) Dastiridou AI, Ginis HS, De Brouwere D, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG: Ocular rigidity, ocular pulse amplitude, and pulsatile ocular blood flow: the effect of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Dec;50(12):5718-22.
- 98) Krepler K, Polska E, Wedrich A, Schmetterer L: Ocular blood flow parameters after pars plana vitrectomy in patients with diabetic retinopathy. *Retina.* 2003 Apr;23(2):192-6.
- 99) Perrott RL, North RV, Drasdo N, Ahmed KA, Owens DR: The influence of plasma glucose upon pulsatile ocular blood flow in subjects with type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2001 Jun;44(6):700-5.
- 100) Esgin H, Alimgil ML, Erda S: The effect of systemic hypertension on pulsatile ocular blood flow in diabetic patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Apr;79(2):160-2.
- 101) Geyer O, Neudorfer M, Snir T, Goldstein M, Rock T, Silver DM, Bartov E: Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999 Oct;77(5):522-5.
- 102) MacKinnon JR, O'Brien C, Swa K, Aspinall P, Butt Z, Cameron D: Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997 Dec;75(6):661-4.
- 103) Kerr J, Nelson P, O'Brien C: A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 1998 Jul;126(1):42-51.