

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE SELEKTİF
RETİNAL LAZER İLE GRİD LAZER
FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEVİM YAMAN

AFYONKARAHİSAR 2007

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE SELEKTİF
RETİNAL LAZER İLE GRİD LAZER
FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEVİM YAMAN

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ÜMİT ÜBEYT İNAN

AFYONKARAHİSAR 2007

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : **Diabetik Maküla Ödeminde Selektif Retinal Lazer ile
Grid Lazer Fotokoagülasyon Tedavilerinin
Etkinliklerinin Karşılaştırılması**

Tezi Hazırlayan : **Dr. Sevim Yaman**

Tez Savunma Tarihi:

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Ümit Übeyt İnan**

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

DEKAN

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve başta değerli anabilim dalı başkanımız, hocam sayın Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK, çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde değerli destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ümit Übeyt İNAN, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Sıtkı Samet ERMİŐ, Yrd. Doç. Dr. F. Güliz YAVAŐ, Yrd. Doç. Dr. Tuncay KÜSBECİ, tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalışanlarına, manevi desteklerini eksik etmeyen sevgili aileme teőekkür ederim.

Dr. Sevim YAMAN
AFYONKARAHİSAR 2007

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİABETES MELLİTUS	2
2.2. DİABETİK RETİNOPATİ	3
2.2.1. ETİOPATOGENEZ	3
2.3. RETİNA ANATOMİSİ	6
2.3.1. RETİNANIN KAN DOLAŞIMI	9
2.3.2. MAKÜLA ANATOMİSİ	10
2.4. DİABETİK MAKÜLOPATİ	11
2.5. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ	12
2.5.1. DİABETİK MAKÜLA ÖDEM PATOFİZYOLOJİSİ	12
2.5.2. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ SINIFLAMASI	15
2.5.3. FOKAL MAKÜLA ÖDEMİ	15
2.5.4. DİFFÜZ MAKÜLA ÖDEMİ	16
2.5.5. MAKÜLA ÖDEMİNİN TANISI	17
2.5.6. TEDAVİ	17
2.5.7. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ VE MİKROPERİMETRİ	28
2.5.8. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ VE HEIDELBERG RETİNA TOMOĞRAFİSİ	29
III-GEREÇ VE YÖNTEM	30
IV-BULGULAR	34
V-TARTIŞMA	49
VI-SONUÇ	60
VII-ÖZET	61
VIII-SUMMARY	63
IX-KAYNAKLAR	65

TABLolar ÇİZELGESİ

TABLO - I.....	2
Diabetes Mellitus'un tipleri ve anormal glukoz metabolizmasının diğEr kategorileri.	
TABLO - II.....	34
Yaş ortalamaları.	
TABLO - III.....	34
Ortalama DM süre, AKŞ, HbA1c değerleri.	
TABLO - IV.....	35
ETDRS Eşeli ile LogMAR ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri.	
TABLO - V.....	36
SRL grubu hastalarında tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.	
TABLO - VI.....	36
Grid lazer grubu hastalarında tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.	
TABLO - VII.....	37
HRT-2 Ortalama santral ödem indeksleri.	
TABLO - VIII.....	39
MP-1 mikroperimetri ortalama santral 8° maküla duyarlılıkları.	
TABLO - IX.....	42
MP-1 mikroperimetri ortalama santral 16° maküla duyarlılıkları.	
TABLO - X.....	43
MP-1 mikroperimetri ortalama santral 2° fiksasyon yüzdeleri.	
TABLO - XI.....	43
MP-1 mikroperimetri ortalama santral 4° fiksasyon yüzdeleri.	
TABLO - XII.....	44
MP-1 mikroperimetri ile santral 2 ve 4 derece içindeki fiksasyon stabiliteleri.	
TABLO - XIII.....	45
FFA'daki değişimlerine göre göz sayıları.	

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil - 1.....	38
SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aydaki HRT-2 görüntüsü.	
Şekil - 2.....	38
Grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aydaki HRT-2 görüntüsü.	
Şekil - 3.....	40
SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ay MP-1 görüntüsü.	
Şekil - 4.....	41
Grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay MP-1 görüntüsü.	
Şekil - 5.....	46
SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve kısmi azalma gösteren tedavi sonrası 6. ay FFA görüntüsü.	
Şekil - 6.....	46
SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tamamen azalma gösteren tedavi sonrası 6. ay FFA görüntüsü.	
Şekil - 7.....	47
Grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tamamen azalma gösteren tedavi sonrası 6. ay FFA görüntüsü.	
Şekil - 8.....	47
Grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve kısmi azalma gösteren tedavi sonrası 6. ay FFA görüntüsü.	
Şekil - 9.....	48
SRL grubundan bir hastanın tedavi sonrası 1.saat ve 10. gün renkli fundus fotoğrafı görüntüsü.	
Şekil - 10.....	48
SRL grubundan aynı hastanın tedavi sonrası 3. ve 6. ay renkli fundus fotoğrafı görüntüsü.	

KISALTMALAR

- DM:** Diabetes mellitus
- IGT:** Bozulmuş glukoz toleransı
- ETDRS:** Erken tedavili diabetik retinopati çalışması
- DMÖ:** Diabetik maküla ödemi
- SRL:** Selektif retinal lazer
- TURDEP:** Türkiye diabet epidemiyoloji projesi
- DRP:** Diabetik retinopati
- IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
- IGF-2:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
- FGF:** Fibroblast büyüme faktörü
- VEGF:** Vasküler endotelyal growth faktör
- NVD:** Diskte neovaskularizasyon
- RPE:** Retina pigment epiteli
- FAZ:** Foveal avasküler zon
- FFA:** Fundus floressein anjiyografisi
- HT:** Hipertansiyon
- WESDR:** Wisconsin epidemiyolojik diabetik retinopati çalışması
- İRMA:** İntraretinal mikrovasküler anomaliler
- KAMÖ:** Klinik anlamlı maküla ödemi
- OCT:** Optik koherens tomografisi
- HRT-2:** Heidelberg retina tomografisi
- PKC:** Protein kinaz C
- DCCT:** Diabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması
- UKPDS:** UK prospektif diabet çalışması
- PDGF:** Platelet kökenli büyüme faktörü
- GİB:** Göz içi basıncı
- ALT:** Argon lazer trabeküloplasti
- SLT:** Selektif lazer trabeküloplasti
- YBMD:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
- SSR:** Santral seröz retinopati

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, progresif bir hastalıktır (1). DM'un süresi göz komplikasyonları ile direkt ilişkilidir. DM'un başlamasından 20 yıl sonra Tip I diabetli olguların hemen hemen tümü, Tip II diabetli olguların ise %60'ından fazlasında çeşitli oranlarda retinopati gelişmektedir. DM'un görme kaybına yol açan en önemli komplikasyonu diabetik retinopatidir. Buna bağlı olarak gelişen maküla ödemi, retina ve vitreus içine olan kanamalar ve neovasküler glokom, körlüğe götüren sonuçlardır. Halen dünya genelinde 150 milyon insanın hastalıktan etkilendiği ve bu sayının 2010 yılında 215 milyona, 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (2,3). Ülkemizde de 2.6 milyon civarında diabetli nüfus vardır. Önümüzdeki 15-20 yıl içinde, bu sayının daha da artacağı ve halen Impaired Glucose Tolerance (IGT) aşamasında olan 1.8 milyon kişinin en az üçte birinin de, bu DM hastalarına katılacağı tahmin edilmektedir (4).

Diabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni ise maküla ödemidir (5). Bu hastaların %29'unda 20 yıl veya daha uzun süre sonunda maküla ödemi geliştiği gözlenmiştir. Maküla ödemi gelişen hastaların 2 yıllık takipleri sonucunda vakaların yarıdan fazlasında iki veya daha fazla sıra görme kaybı tespit edilmiştir. Erken Tedavili Diabetik Retinopati Çalışması'nda (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) klinik olarak belirgin maküla ödeminde fokal lazer fotokoagülasyonun faydalı olduğu belirtilmiştir (6). Erken tedavi ile olguların %50'sinde görme kayıpları engellenebilmektedir (7-15).

Bu çalışmada, Diabetik Maküla Ödeminde (DMÖ) Selektif Retinal Lazer (SRL) ile Grid Lazer Fotokoagülasyon Tedavilerinin Etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya göreceli yetersizliği, insülinin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık, etiyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellik göstermektedir (16). İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artış olmuştur (17). Türkiye Diabet Epidemiyoloji Projesi çalışması (TURDEP), ülkemizde 20 yaş üzerinde diabet prevalansının %7.2 olduğunu, yani bir başka deyişle ülkemizde 2.5 milyon civarında DM hastası bulunduğunu ortaya koymuştur (18). DM'un sınıflaması 5 klinik sınıfı içerir: Tip1 diabet, tip2 diabet, diğer spesifik diabet tipleri, gestasyonel diabet ve pre-diabet (19) (Tablo - I).

Tablo - I: Diabetes mellitus'un tipleri ve anormal glukoz metabolizmasının diğer kategorileri.

Klinik Sınıflama
■ Tip 1 Diabetes Mellitus
■ Tip 2 Diabetes Mellitus
■ Gestasyonel Diabetes Mellitus
■ Diğer spesifik tipler
▪ β hücre fonksiyonunda genetik bozukluk
▪ İnsülin etkisinde genetik bozukluk
▪ Ekzokrin pankreas hastalıkları
▪ Endokrinopatiler
▪ İlaçlara ve kimyasal maddelere ikincil diabet
▪ Enfeksiyonlar
▪ Diabetle ilişkili olan diğer genetik bozukluklar
■ Pre-diabet
1. Bozulmuş Glukoz Toleransı
2. Bozulmuş Açlık Glukozu

DM Komplikasyonları

Diabetli hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur.

Akut Komplikasyonlar:

- 1_ Diabetik ketoasidoz
- 2_ Nonketotik Hiperosmolar Koma
- 3_ Hipoglisemik Koma
- 4_ Laktik Asidoz

Kronik Komplikasyonlar:

- 1_ Mikrovasküler Komplikasyonlar: Diabetik retinopati, nefropati, nöropati (periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler).
- 2_ Makrovasküler Komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diabetik ayak ve enfeksiyonlar.

2.2. DİABETİK RETİNOPATİ

Diabetin mikrovasküler komplikasyonu olan diabetik retinopati (DRP) gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedenidir (20). Hastalığın ilk iki dekatında, tip 1 DM'lilerin hemen hepsinde, tip 2 DM'lilerin de %60'dan fazlasında retinopati vardır. Kötü kan şekeri kontrolü, diabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi, retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir.

2.2.1. DİABETİK RETİNOPATİ ETİOPATOGENEZİ

Diabet patogeneğinde en önemli faktör kronik hiperglisemidir. Diabet kontrol ve komplikasyonları çalışma grubunun ABD ve Kanada'da yaptığı araştırmada, kan glukoz seviyesi sıkı kontrol edilen grup ile standart kontrol edilen grup arasında retinopati ve diabetin diğer komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (21,22). DRP'de ana patolojik olay mikroanjiopatidir. Esas olarak önce prekapiller arterioller, kapiller ve venüller tutulur. Hastalık ilerledikçe daha büyük damarlarda tıkanmalar gelişir (23). Tıkanmada rol oynayan faktörler; kapiller endotelial bazal membran kalınlaşması, kapiller endotel ve perisit hücre hasarı ve endotelial proliferasyonu, defektif oksijen transportu ve trombosit fonksiyon bozukluklarıdır.

Retinal kapiller veya prekapiller endotel hücrelerinin böbrekte olduğu gibi glukoz transportu için insülin gereksinmesi yoktur. Sonuçta hiperglisemi durumunda yüksek glukoz konsantrasyonu ile de direk temastadır. Sorbitol yolu diabetik retinopatiden ve büyük olasılıkla diabetin diğer komplikasyonlarından sorumlu metabolik bir yoldur (24,25). Aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleri tarafından kontrol edilir. Aldoz redüktaz, glukoz ve galaktozu şeker alkollerini olan sorbitol ve galaktikole çevirir. Diğer enzim sorbitol dehidrogenaz ise sorbitolu fruktoza çevirir. Aldoz redüktaz aktivitesi retina kapiller perisit hücre kültürlerinde gösterilmiştir (26,27). Diabetiklerde bu enzimi içeren ve glukoz alımı için insüline gereksinimi olmayan dokularda (kornea, sinir dokusu, vezikula seminalis) aldoz redüktaz aktivitesi yüksektir. Buna bağlı olarak sorbitol ve galaktikol oluşumu da fazladır. Bu polioller hücre membranından geçemezler ve hücre içinde birikirler (28,29). Hücre içi polioller birikimi osmotik stres yaratmakta ve sonuçta kapiller endotel hücreleri hasarı oluşmaktadır (28-30).

Yüksek glukoz seviyeli ortamda bulunan endotel hücreleri normalden daha fazla bazal membran materyali sekrete etmektedirler (31). Bu durum ortamdaki glukoz seviyesi normale döndükten sonra da devam etmektedir. Sonuçta bazal membran kalınlaşması olmaktadır. Bazal membran kalınlaşması perisit ve endotel hücrelerinin birbirlerine doğrudan temasını önler. Bu bulgu önemlidir çünkü perisit ve endotel hücrelerinin doğrudan teması endotel hücrelerinin proliferasyonunu önleyen önemli bir faktördür (32).

Defektif oksijen transportu sonucu gelişen hipoksi kapiller endotelial hasar yaratan diğer bir faktördür (33). Yeterli kontrol edilemeyen diabetiklerde glukolize hemoglobin miktarı artmakta ve eritrosit 2-3-difosfoglisirik asit seviyesi azalmaktadır (34). Bu iki faktör hemoglobinin oksijene affinitesini arttırmaktadır. Bunun dışında eritrositlerin mikro viskosite özelliğinin artması, deforme olabilme özelliklerinin azalması hipoksiyi destekleyen diğer faktörlerdir. Perisit hücreleri kapillerleri çevrelerler. Damar duvarının yapısal bütünlüğünü sağlamakla beraber kontraktil özelliğe de sahip olduklarından kapillerlerin çaplarının kontrolünde de rol oynarlar (35). Hiperglisemi durumunda perisit harabiyeti sonucu bu fonksiyonlar bozulur. Gerek damar duvarının bütünlüğünün bozulması gerekse kapiller dilatasyon mikroanevrizmaların oluşmasında birincil faktörlerdir.

Deneysel çalışmalar, yüksek glukoz konsantrasyonunun retinal kan akımını arttırdığını göstermiştir (36). Retinal kan akımı lokal doku ihtiyacına göre otoregülatuar bir mekanizma ile ayarlanmaktadır (37). Doku hipoksisi durumunda vasküler yatakta dilatasyon olur ve kompensatuar olarak retinal kan akımı arttırılır. Diabetiklerde retinal kan akımını düzenleyen bu otoregülatuar sistemin bozulduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre retinanın vazokonstrüktif cevabında azalma ortaya çıkmaktadır (38).

Mikrovasküler tıkanma sonucu retinal hipoksi ve iskemi oluşur. Yeterli beslenemeyen retinanın hipoksiye cevabı iki türlü olabilir. Birincisi beslenemeyen bölgeleri kanlandırabilmek amacı ile normalde mevcut olmayan arterioler venül arası şant damarları (kollateraller) gelişir, ikincisi hipoksik retinadan açığa çıktığı düşünülen bir madde veya maddelerin yeni damar oluşumunu, yani neovaskülarizasyonu başlatmasıdır. Neovaskülarizasyonun başlaması ile proliferatif devreye geçilmiş olur. Retinal neovaskülarizasyonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Gözlemler iskemik retinadan salınan ve göz içinde lokalize veya uzak bölgelerde yeni damar oluşumunu stimüle eden faktörler olduğunu göstermiştir. Bu vazoproliferatif faktörlerden bilinen en önemlileri; İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dür (39,40).

Hücre kültürlerinde immünohistokimyasal metodlarla yapılan araştırmalarda birçok retinal hücre tipinde bu faktörlerin sentezinin yapılabildiği ortaya konmuştur (41,42). Neovaskülarizasyon önce endotel proliferasyonu ile başlar, daha sonra fibröz doku bu endotel proliferasyonuna eşlik eder. Yeni damarlar genellikle retinal venlerden gelişirler ve optik diskte iç limitan membran bulunmaması nedeni ile önce buradan başlama eğilimindedirler. Diskte neovaskülarizasyon (NVD) gelişmesi için retinanın %25'inden fazlasının nonperfüze olması gerekir. Venlerden gelişen yeni damarlar önce iç limitan membran içinde ilerlerler. Bu damarlar bağ dokusu çatısı olan ortamlarda daha kolay büyüdüklerinden arka vitreus yüzeyinde yayılma eğilimi gösterirler. Fibroblastlardan gelişen mezenşim dokusu yeni damarları bir zarf gibi çevreler. Bundan sonra kontraksiyon dönemi başlar. Vitreusdaki kontraksiyon sonucu arka

vitreus yüzüne yapışık bu yeni damarlar vitreus içine doğru çekilir ve bu çekinti sonucu frajil damarlardan kanamalar meydana gelir (43,44). Kanamaların diğer bir nedeni de arka vitreus dekolmanıdır. Diabetli olgularda vitreusda glukolize kollajen miktarında artışa bağlı olarak sinerezis gelişir. Normal yaşlanmada görülen fokal sinerezisten farklı olarak diabetiklerde tüm vitreusda yaygın bir yıkım söz konusudur. Bunun sonucunda vitreus jelinde kollaps ve arka vitre dekolmanı gelişir. Vitreus yüzüne yapışan neovaskülarizasyonlardan vitreus içine sızıntı olması, vitreus jelinde kontraksiyona ve arka vitre dekolmanı gelişimine neden olur (45). Arka vitreus yüzüne yapışık olan neovaskülarizasyonların vitreusa çekilmesi kanamaları kolaylaştıran diğer bir etkidir.

2.3. RETİNA ANATOMİSİ

Retina, sklera ve koroidden sonra, göz küresinin en içteki üçüncü gömleğidir. Ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,5 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi ise retina pigment epitelinden (RPE) retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder. Retina komşu pigment epiteli ve altındaki skleranın şeklini alsa bile pigment epiteline sadece iki bölgede, optik disk ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterir. Diğer bölgelerde yapışıklık zayıftır. Mikroskopik olarak retinanın on katı vardır (46-53).

Retina pigment epiteli, yüksek melanin içeriğinden dolayı bu ismi almıştır. Tek sıralı, 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler koroidin Bruch zarına yapışık, küboid yapıda, melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler arasında zonula okludens denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte, pigment epitelinin ikinci kan-retina bariyerini oluşturmasına yol açar. RPE iyonların ve suyun retina- koroid transportu dışında uptake, üretim, retinoidlerin transportu, rod ve konların fagositozu gibi görevleri de vardır. RPE hücrelerinin bölünerek kendilerini yenileme özellikleri yoktur, yarı ömürleri bireysel farklılıklar gösterse de bu periyod insanlarda 100 yılı aşabilir.

Fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerini oluşturan diskler, tabanda sürekli yenilenirler, dışta pigment epiteline doğru kayarak ilerlerler ve uça düşerek pigment epiteli tarafından fagosite edilirler. Fotoreseptörlerin artıkları, RPE'den koryokapillarisine geçerek kan dolaşımı yoluyla gözü terk ederler. RPE ayrıca, koryokapillarisindeki oksijeni fotoreseptörlere aktarır, görme pigmentini depolar ve fotoreseptörlerin tekrar yapılanmalarını sağlar. RPE'deki melanin, ışığın koroide ve göz dışına geçmesini engellemesi yanında, fotoreseptörlerdeki fotokimyasal reaksiyonlar sonucu açığa çıkan ısıyı emerek termostat görevini de yapar. RPE melanin konsantrasyonu periferden posterior pole doğru azalır, maküлада artar. RPE lipofuksin konsantrasyonu periferden posterior pole doğru artar ve foveada azalır. İnsanlarda melanin ile lipofuksin konsantrasyonu arasında ters ilişki vardır. Gözdeki melaninin fonksiyonu tam olarak anlaşılammakla birlikte fotoreseptörleri ışıktan ve reaktif oksijen radikallerinden koruduklarına dair yayınlar mevcuttur. Pigment epiteli, retina altı oluşan sıvıları emmesi, fotokimyasal reaksiyonlar ve metabolizma aktiviteleri nedeniyle sensoriyel retinaya yapışık kalır. Bu yapışıklıkta pigment epitelinin iç yüzündeki mikrovillozitelere, fotoreseptörlerin dış segmentlerini sarmasının da rolü vardır.

Fotoreseptör hücreleri, gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Foveada hiç basil bulunmazken koniler en yüksek yoğunlukta. İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler ışıpta renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

Dış limitans zarı, fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir

membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir.

Dış nükleer tabaka, fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

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

İç nükleer tabaka, ikinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

İç pleksiform tabaka, foveolada bulunmayan iç pleksiform kat ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

Gangliyon hücreleri katı, üçüncü nöron olan gangliyon hücreleri katıdır. İç pleksiform kat gibi, foveolada bulunmaz. Gangliyonlar, bipolarlar gibi iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yapar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar.

Sinir lifleri tabakası, korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikroglia ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.

İç limitans zarı, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürüklüdür. Yazarların bir kısmına göre gerçek bir zardır. Diğerlerine göre de Müller hücrelerinin uçları tarafından oluşturulmuştur.

2.3.1. RETİNANIN KAN DOLAŞIMI

Gözün arteriyel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterden çıkan retina santral arteri, retinanın iç 2/3'ündeki tabakaları besler. Retinanın dış 1/3'ü ise (retina pigment epiteli, fotoreseptörler) koroidden difüzyonla beslenir. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Posterior koriokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir. Retinanın venöz drenajı santral retina veniyle sağlanır. Optik sinirden çıkan venöz drenaj direkt olarak kavernöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz drenajı, vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler aracılığıyla kavernöz sinüste sonlanır.

ARTERLER

Retina, santral retinal arterden ve var olduğunda, siliyoretinal arterden beslenir.

a) Santral Retinal Arter

Oftalmik arterin dalı olan retina santral arteri, papilladan 1 cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Papilla merkezinde ilk önce alt ve üst, sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır.

b) Siliyoretinal arter

Koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini sular. Siliyoretinal arter, olguların ancak %6-20'sinde bulunur.

VENLER

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren arterlerle birlikte seyrederek ve papillada toplanarak retina santral venini

oluştururlar. Retina santral veni, oftalmik vene, sonra da kavernöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

KAPİLLERLER

Retina arteriyolleri ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koryokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula occludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1'dir.

2.3.2. MAKÜLA ANATOMİSİ

Maküla temporal vasküler arklarla sınırlanan yaklaşık 5 mm'lik alan olup merkezi (fovea) optik disk merkezinin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorundadır. Histolojik olarak 2 veya daha fazla ganglion hücre tabakası içerir. Çoğunlukla Henle tabakasında yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görüldüğü için maküla lutea ismi de verilmiştir. Bu pigmentlerden en önemlileri ksantin ve lutein olup foveadan uzaklaştıkça oranları değişir. Santral alanda (foveadan 0.25 mm çap içinde) lutein/ksantin 1:2.4, periferde ise (2.2-8.7 mm) 2:1 oranındadır. Bu dağılım rod ve kon dağılımıyla uyumludur.

Fovea

Fovea, maküla merkezinde 1.5 mm çapında ve iç yüzeyi iç retina katlarının incelmesine bağlı olarak konkav görülen alandır. İkinci ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur (clivus). Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde ise her iki tabakada kaybolur. Ortalama retina kalınlığı yaklaşık 0.25 mmdir. Fovea kenarı ise yaklaşık 0.55 mm ile retinanın en kalın yeridir.

Foveola

Foveola, foveanın merkezinde olup bazal lamina kalınlığı azalmıştır ve yalnızca uzamış ve farklılaşmış koniler, Müller hücreleri ve diğer glial

hücrelerden oluşur (mm² de 38500 koni). Yaklaşık olarak 0.35 mm çapındadır. Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveolar refledir. Burası retinanın en ince olduğu yerdir (0.13 mm). Foveal avasküler zon (FAZ) retinal damarların bulunmadığı yaklaşık 0.5-0.6 mm çaplı alandır.

Parafovea

Parafoveal retina, foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5 mm genişliğindeki alandır. Bu bölgede iç nükleer, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakası kalınlaşmıştır.

Perifovea

Perifovea, parafoveadan makülanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki alandır. Ganglion hücreleri periferik retinadaki gibi tek sıralıdır.

Kan-Retina Bariyeri

1_ Dış Kan-Retina Bariyeri: Komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinden (zonula occludens ve zonula adherens) oluşmaktadır.

2_ İç Kan-Retina Bariyeri: Retinadaki kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan oluşmaktadır.

2.4. DİABETİK MAKÜLOPATİ

Diabet hastalığının oküler komplikasyonları nonproliferatif retinopati, proliferatif retinopati ve diabetik makülopatiyi içerir. Diabetik makülopatiyi retinopatinin herhangi bir evresinde gelişebilir ve maküla fonksiyon ve yapılarında değişikliğe neden olur. Diabetik maküler hastalık aşağıdaki bulgular veya bulguların kombinasyonu şeklinde ortaya çıkar.

1_ Makülada intraretinal sıvı birikimi ve/veya lipid eksuda ve/veya kistoid değişiklikler

2_ Perfüze olmayan parafoveal kapillerler ve/veya intraretinal sıvı

3_ Fibröz doku proliferasyonu ve maküla traksiyonu sonucu maküler kırışıklık ve maküla dekolmanı

4_ Makülada intraretinal veya preretinal hemoraji

5_ Lameller veya tam kat retinal hol formasyonu

Diabetik makülopati; maküla ödemi, maküla iskemisi veya ikisinin kombinasyonu şeklinde karşımıza çıkar. Diabetik retinopatili hastalarda görme kaybının önde gelen nedenlerinden birisi diabetik maküla ödemidir.

Maküla iskemisi, diabetik makülopatinin majör komplikasyonudur. Farklı derecelerde nonperfüze kapillerler mevcuttur. Klinik muayenede perifoveal tıkalı beyazlaşmış kapillerler, derin retina hemorajileri, mikroanevrizmalar, yumuşak eksudalar veya jeneralize kapiller dilatasyon görülür. Fundus florosein anjiyografisinde (FFA) kapiller tıkanıklık hipofloresan alanlar şeklinde görülür, FAZ genişlemiş ve düzensizleşmiştir. Kapiller tıkanmaya bağlı olarak FAZ genişleyen diabetik gözlerde maküla ödeminin varlığından bağımsız olarak görme keskinliğinde azalma çoğunlukla minimaldir. Ödemle kombine geniş kapiller ve arterioler tıkanma olan diabetik gözlerde görme prognozu oldukça düşüktür.

2.5. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMI

Diabetik retinopatili hastalarda görme kaybının önde gelen nedenlerinden birisi DMÖ'dür. Diabetik hasta popülasyonu araştırıldığında, DMÖ prevalansı %10 olarak saptanmıştır. Bu oran diabetin süresiyle doğrudan ilişkilidir. Diabetik maküla ödemi insidansı insüline bağımlı tip 1 diabette % 8.2, insülin kullanan tip 2 diabetlilerde ise % 8.4'tür. İnsülin kullanmayan grupta ise %2.9'dur (54). Tüm diabetik hastaların %10'unda maküla ödemi vardır ve bu olguların %40'ında maküla merkezi tutulur. DRP'li gözlerde, diabetik maküla ödemi insidansı, retinopatinin şiddetiyle de doğrudan ilişkilidir. DRP ilerledikçe, maküla ödemi insidansı da artar. Bir çalışmada, maküla ödemi nonproliferatif DRP'de %3, preproliferatif DRP ve erken proliferatif retinopati evresinde %38, proliferatif DRP aşamasında %71 oranında bildirilmiştir (55).

2.5.1 DİABETİK MAKÜLA ÖDEMI PATOFİZYOLOJİSİ

DMÖ gelişmesinde etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla; Perisit kaybı, mikroanevrizma oluşumu, bazal membran kalınlaşması, kapiller yatakta kapanma, kan-retina bariyer yıkımı, vasküler permeabilite artışıdır (56,57). Diabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler ise, artmış oksidatif stres, Protein

kinaz C aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyon, polyol yolu ve nitrik oksit artışıdır.

Diabetik hastalarda perisitlerdeki dejenerasyon ve fonksiyon kaybı sonucu damar duvarında zayıflıklar oluşur ve buralardan mikroanevrizmalar gelişir (56-59). Kapiller duvarda endotel proliferasyonu ve bazal membran kalınlaşmasıyla kapiller lümen eritrosit agregasyonu ve trombüs ile tıkanır (56,57,60). Bu tıkanıklık neticesinde kompensatuar dilatasyon ve kan akım artışı gelişir. Kan-retina bariyeri yıkımı ile dilate kapillerlerden yoğun biçimde mukopolisakkarid ve lipoproteinaz enzimi damar dışına çıkar (56,57,61). Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur. Fakat endotel hücreleri arasındaki fenestrasyonlar veya veziküllerdeki aktif transporttaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir (62-65). Ödem başlangıçta dış plexiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç pleksiform ve sinir lifleri tabakasına lokalize olur.

Normalde ekstraselüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kan retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak ekstraselüler hacim genişler. Makülanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makülanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makülaya yerleşik olarak oluşan retina ödeme maküla ödemi denir (66).

DMÖ'ne neden olan fizyolojik faktörler vücudun herhangi yerindeki ödeme neden olan faktörlerle aynıdır. Artmış intravasküler hidrostatik basınç, sıvının damar duvarını geçmesine neden olur (Starling kanunu). Otoregülasyon mekanizmasıyla arteriollerdeki vazodilatasyon arterioldeki intravasküler basıncın azalmasına, venüllerdeki intravasküler basıncın ise artmasına neden olmaktadır (Poiseuille kanunu). Artan hidrostatik basınç arterlerin ve venüllerin boyutlarını arttırmakta (Laplace kanunu) ve kan damarlarının uzunluğu ve tortuositesinde artış görülmektedir. Bu fizyolojik ilişkiler DRP'de görülen vasküler dilatasyon ve

damar tortuositesindeki artışla örtüşmektedir. Bu parametrelerde DMÖ sonrasında yapılan maküler fotokoagülasyon (FK) ve panretinal FK sonrasında düzelmeye görülmektedir (67). Kan akımının otoregülasyon mekanizmasındaki değişimle birlikte kan-retina bariyerindeki bütünlük de etkilenmektedir. İnsanlarda vitreus florometresiyle yapılan ölçümlerde erken safhadaki DMÖ'de iç kan-retina bariyerindeki bozulma, dış kan-retina bariyerindeki bozulmadan daha baskın şekilde ortaya çıkmaktadır. Dış kan-retina bariyeri kronik DMÖ'de hasar görmektedir (68).

Mikroanevrizmalar DRP'nin en karakteristik oftalmoskopik bulgusudur. Arka kutubun her tarafında oluşabilirler ve genellikle ilk defa temporal retinada görülürler. Mikroanevrizmaların önemi lipid transudaları ve vasküler sızıntının kaynağı olmaları ve retinopatinin şiddetiyle bağlantılı olmalarında yatmaktadır. Histolojik olarak genellikle nonperfüzyon alanlarında ortaya çıkmakta, fokal endotel proliferasyonu ve perisit kaybıyla birlikte ortaya çıkan kapiller boğumlanma şeklinde görülmektedirler. Destekleyici perisitlerin ve astrositlerin kaybı gibi yapısal değişiklikler, artmış kapiller intramural basınç gibi hemodinamik değişiklikler, VEGF gibi lokal vazoproliferatif ajanların üretilmesi gibi faktörler mikroanevrizma oluşumuna katkı sağlayabilir. Atılmış pamuk manzarası, retinal kalınlaşma ve kanama gibi mikroanevrizmalar da DRP sürecinde artma ve azalma gösterebilirler (69).

Kötü diabetik kontrol, sistemik arteriyal hipertansiyon (HT), hiperlipidemi ve hipoalbüminemi gibi faktörler DMÖ gelişimine katkıda bulunabilirler. Bunun dışında, kardiyovasküler hastalık, proteinüri, cinsiyet, sigara içimi, vücut ağırlığı gibi faktörler, makülopatinin ortaya çıkışında, zayıf da olsa etkili risk faktörleridir (70). ETDRS ve WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study) raporlarına göre, sistemik HT, DRP ve makülopati gelişimi üstüne dolaylı etkide bulunan etmenlerdir. Diyastolik kan basıncı yüksekliği ise, özellikle tip 2 diabetli hastalarda, diffüz maküla ödemi gelişimini hızlandıran, şiddetini arttıran ve tedavi sonrası prognozu olumsuz etkileyen çok önemli bir etmendir. Diüretik kullanımı ve diyaliz de, renal yetmezliği olan hastalarda diabetik maküla ödemi için önemli risk faktörleridir.

2.5.2. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ SINIFLAMASI

DMÖ, fovea merkezinden bir disk çapı mesafeye kadar olan alanda diffüz ya da fokal sıvı birikimidir. Histopatolojik olarak 2 formda gelişir:

- 1_ İç ya da dış kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu retina katlarında sıvı birikimi,
- 2_ Yaygın iskemi sonucunda,
 - a) Geriye kalan kapillerin dilatasyonu ve permeabilite bozukluğu
 - b) İskemi sonucu ortaya çıkan maddelerin yol açtığı retina ödemi

Klinik özelliklerine göre maküla ödemi iki başlık altında sınıflandırılabilir (71).

- 1_ Fokal maküla ödemi
- 2_ Diffüz maküla ödemi

2.5.3. FOKAL MAKÜLA ÖDEMİ

Retina kalınlaşmasının lokalize olması ile diffüz formdan ayrılır. Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 μ) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal diabetik maküla ödemi olarak adlandırılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve intraretinal mikrovasküler anomalilerden (İRMA) kaynaklanır. Yani iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar (72-75). Fokal ödem alanı, normal alanlarla çevrilidir. Bazen nonödematöz alanlardan sert eksudalarla ayrılır. Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır. Uzun süre fotoreseptörler tabakası arasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri fotoreseptör tabakasında fibrozise yol açar ki bu olgularda prognoz en kötüdür (72). Sert eksuda birikimi kan lipid seviyesi yüksekliği gibi sistemik patolojilerle yakından ilgilidir (70,73-76). Ayrıca kalınlaşmış arka hyaloidin fokal DMÖ gelişimine etkisi de söz konusudur (77).

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ETDRS tarafından klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) terimi tanımlanmıştır. KAMÖ, görme kaybı tehdidi taşıyan maküla ödemidir. Fokal tipteki bir diabetik maküla

ödeminin, KAMÖ olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki 3 ödem türünden birine uyması gerekir:

I. FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması.

II. FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.

III. Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması (78,72).

2.5.4. DİFFÜZ MAKÜLA ÖDEMİ

Diffüz DMÖ, fokal DMÖ'ne göre çok daha kompleks bir problemdir. Maküla merkezini, yani FAZ'u da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz diabetik maküla ödemi olarak tanımlanır. Aşağıda belirtilen şekilde gelişir:

1. Perifoveal bölgedeki kapiller yatakta tıkanma geriye kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ve permeabilite artışına neden olur. Yani iç kan-retina bariyeri diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı FFA ile belirlenebilir (72,79).

2. Dış kan-retina bariyerini oluşturan yapılardan diffüz sızıntı meydana gelir. Hem iç hem dış kan-retina bariyerindeki hasarla ortaya çıkan diffüz permeabilite bozukluğu gösterirler.

3. Kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makülaya uyguladığı gerek tanjansiyel gerek vertikal traksiyonun da diffüz DMÖ üzerinde etkisi vardır (78-83).

Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Bu tür ödemde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine diffüz olarak sızıntı yapan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA' lardır. FFA'da geç dönemde göllenme gösteren kistoid aralıklar diffüz DMÖ'de sık görülmelerine karşın fokal DMÖ'de nadiren görülür. Sert eksudaların az olması veya olmaması, kistoid özellikler gösterebilmesi, bilateral ve simetrik olabilmesi diffüz DMÖ'de görülebilen başlıca özelliklerdir. Diffüz

DMÖ, her iki gözde aynı ciddiyette seyredebilir, spontan rezorbe olabilir ve nedensiz olarak her iki gözde birden nüksedebilir.

2.5.5. MAKÜLA ÖDEMİNİN TANISI

Maküla ödeminin tanısı kan-retina bariyerindeki yıkılmanın ya da ekstraselüler alanda sıvı artışı ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konur. Günümüzde maküla ödeminin tanısı, değerlendirilmesi ve takibinde kullanılan yöntemler; oftalmoskopi, FFA, OCT (Optik Koherans Tomografi), Fundus Fotoğraflama, Oküler Ultrasonografi, Mp-1 Mikroperimetri, Heidelberg Retina Tomografisi (HRT-2)'dir.

Klinik olarak ayrı bir önemi olan 'diabetik maküla ödemi'nin tanısında oftalmoskopi esas muayene yöntemidir. Gerek patofizyolojik ve gerekse tedavi yaklaşımı yönünden, diabetik maküla ödemi fokal ve diffüz olarak ikiye ayırmak mümkündür. Fokal ödemde primer olarak mikroanevrizmalardan, daha nadir olarak da İRMA'dan kaynaklanan bir kaçak ve bu kaçağa bağlı lokalize retina kalınlaşma alanları mevcuttur. Diffüz ödem ise daha yaygın bir retina kalınlaşmasıdır ve tüm arka kutup boyunca yerleşik, anormal düzeyde geçirgen ve sıklıkla dilate kapillerlerden kaçak söz konusudur (84).

KAMÖ tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır ve FFA tanıda gerekli değildir. FFA, ancak KAMÖ tanısı konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığını ekarte etmek için yapılır. KAMÖ tanısında görme keskinliğinin de kriter olmadığına dikkat çekmek gerekir. Görme keskinliği tam bile olsa KAMÖ tanısı konulabilir (85,86).

Retinavasküler maküler ödem, OCT ile elde edilen morfolojik paternlerine göre üç grupta incelenebilir. Bunlardan en yaygın olanı retinal ödem (%88) dir. Retinal kalınlık artmıştır ve bu alanlarda düşük reflektivite alınır. Diğer kistoid maküler ödem (%47) dir ve intraretinal kistoid alanlar ile karakterizedir. En son olarak da seröz retina dekolmanı (%15) şeklinde ortaya çıkabilir.

2.5.6. TEDAVİ

- A. Sistemik faktörlerin kontrolü
- B. PKC- β inhibitörleri

- C. Vitrektomi
- D. VEGF inhibitörleri
- E. Lazer fotokoagulasyon

A. SİSTEMİK FAKTÖRLERİN KONTROLÜ

1. Glisemik kontrol

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (DCCT) sonuçlarına göre yoğun tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir (87). Yoğun tedavi uygulanan grupta DMÖ gelişme riski bu çalışma sonuçlarına göre %29 oranında, KAMÖ gelişme riski de %23 oranında azalmıştır. Her %10'luk HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır. UKPDS'de her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı gösterilmiştir (88).

2. Kan basıncı kontrolü

HT, DRP progresyonunda ve DMÖ insidansında artış ile ilişkilidir. Sistolik hipertansiyon tip1 ve 2 diabetlilerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip 1 diabetlilerde 3 kat risk artışı bildirilmiştir (7,89,90).

3. Hiperlipidemi kontrolü

Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri genellikle artmış, HDL seviyeleri ise azalmıştır. ETDRS'de, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl üzerinde olan hastalarda, sert eksüda görülme olasılığı 200 mg/dl'nin altında olan hastalara göre 2 kat daha fazladır (91). Simvastatin gibi lipid düşürücü ilaçların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

B. PKC- β İNHİBİTÖRLERİ

Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonları azaltacak 2 PKC inhibitörü geliştirilmektedir. Bunlardan biri olan Ruboxistaurin (LY333531), spesifik bir PKC- β inhibitörü olup retina kan akımındaki anomaliler,

neovaskularizasyon ve permabilite üzerinde ortaya çıkan VEGF aracılı etkiler gibi vasküler komplikasyonları önlediği saptanmıştır (92-95). Diğer ikinci bir PKC inhibitörü olan PKC412, diabetik retinopati tedavisi ve diğer endikasyonlar için halen geliştirilme döneminde.

C. VİTREKTOMİ

Vitrektomi cerrahisinin vitreiçi hemorajiler, traksiyonel dekolmanlar ve aktif progressif proliferatif DRP tedavisi için etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde, refrakter maküla ödemi olan gözlerde vitrektomi cerrahisinin faydalı olabileceğini düşündüren raporlar mevcuttur. Lazer fotokoagülasyona yanıt vermeyen bazı gözlerde görme kaybının nedeni vitreden kaynaklanan tanjansiyel traksiyonel kuvvetler olabilir. Uveite, retinitis pigmentosaya ve afakiye sekonder kistoid maküla ödeminde vitreusun rolü olduğu açıklanmıştır (96). Maküla ödemi olan diabetik gözlerde, maküla ödemi olmayan diabetik gözlerde olduğundan daha düşük bir posterior vitre dekolmanı oranı bildirilmiştir (%20'ye karşı %55 oranında) (82). Tanjansiyel vitreomaküler traksiyon, premaküler hyaloidal membranın kontraksiyonundan kaynaklanabilir ve retina damarlarında artmış permeabiliteye ya da retinal dekolmana neden olabilir. Tanjansiyel traksiyonun uzaklaştırılmasından kaynaklanan maküla dekolmanının vitrektomi ile çözülmesi, vitrektomi uygulandığında vizyonun neden düzeldiğini açıklayabilmektedir (97).

D. VEGF İNHİBİTÖRLERİ

1. Kortikosteroidler

Anti-enflamatuar özellikleri bulunan bir ilaç sınıfı olan kortikosteroidlerin VEGF geninin ekspresyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir (98). İnsan aortik vasküler düz kas hücreleri kültüründe yapılan bir çalışmada kortikosteroidlerin, VEGF geninin platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ile indüklenmiş ekspresyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin ayrıca, pro-enflamatuar mediatörler tarafından gerçekleştirilen VEGF indüksiyonunu doza ve süreye bağımlı bir şekilde azalttıkları da gösterilmiştir (99).

İntravitreal triamcinolone acetonide DMÖ'nde belirgin etkinliğe sahip olmakla birlikte etkisi yaklaşık 6 ay kadar sürmektedir. Yükselmiş intraoküler basınç ve katarakt formasyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır.

2. Anti-VEGF Ajanlar

Pegaptanib sodyum (Macugen) VEGF'yi bağlayan 28-baz uzunluğunda bir oligonukleotid yapıda aptamer'dir (100). Ön-inceleme analizleri, bu ajanın neovasküler formdaki yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna karşı etkili olduğunu düşündürmektedir. Macugen halen, DMÖ ile ilgili bir faz-3 klinik denemesinde araştırılmaktadır.

Avastin (Bevacizumab), insan anti-VEGF monoklonal antikordur ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde FDA tarafından onaylanmış ilk antianjiyogenik ajandır. Üç tane VEGF tirozin kinaz reseptörü (RTKs) vardır. Bevacizumab teorik olarak VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin ikisini de inhibe eder. Ranibizumab, Bevacizumab'dan daha küçük molekül ağırlıklıdır. Bu daha küçük antikor fragmanının retinanın tüm tabakalarından penetre olması ve tedavi potansiyelinin daha fazla olması gibi avantajları olmasına rağmen Bevacizumab oküler neovasküler hastalıkların tedavisinde intravitreal uygulama ile klinik yerini almıştır ve maliyeti daha azdır.

E. LAZER FOTOKOAGÜLASYON

LASER=Light Amplification by Stimulated Emmission of Radiation=
Uyarılmış Radyasyon Yayılımı ile Işığın Güçlendirilmesi.

Lazer uygulamasında dağılım sistemi "slitlamp" vasıtasıyla olur. Stereoskopik görüş sistemi ve büyütebilme özelliği küçük hedeflere daha kesin foküslemeyi sağlar. Yanık oluşumunda spotun büyüklüğü 50 mikrometre'den 1000 mikrometre=1 mm ye kadar değişir. Uygulama süresi 0.01 sn den 5 sn ye kadar olabilir. Güç 0-3 W (0-3000 mW) arasında değişebilir. Daha küçük spot büyüklüğü daha büyük enerjidir. Fotokoagülasyon esnasında daha küçük spot büyüklüğüne geçildiğinde güç düzeyi değiştirilmelidir. Yine aynı şekilde tersi de doğrudur.

ETDRS'ye göre lazer tedavisi öncesinde dikkate alınması gereken kriterler şunlardır:

Klinik olarak anlamlı olmayan maküla ödemleri tedavi edilmeksizin izlenir. Foveal avasküler bölge merkezine 500 mikrondan uzak lezyonlarda izlem esnasında ödem artarsa ya da santrale doğru ilerleme olursa fotokoagülasyon kararı verilir. KAMÖ'de santral tutulum söz konusuysa hiç zaman kaybetmeden fotokoagülasyon uygulanır. Aksi halde 3 yıl içinde 2 sıra görme kaybı oranı %35-45'tir. Eğer santral tutulum söz konusu değilse yine fotokoagülasyon kararı verilir. Ancak aşağıdaki durumlara dikkat edilir:

Lezyon foveal avasküler bölge merkezine 500 mikrondan uzaksa (merkezden 1 disk çapı mesafeye kadar alanda en az bir disk çapında retina kalınlaşması) fotokoagülasyon kararı verilir. Ancak acil değildir.

Kalınlaşma foveal avasküler bölge merkezinden 300-500 mikron mesafede olunca fotokoagülasyon perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle: Görme 0.5' in altındaysa fotokoagülasyon uygulanır. Tedavi kalan görmeyi tahrip etmeyecekse fotokoagülasyon uygulanır. Aksi halde takip edilir. Takip esnasında: Eğer görme daha azalır ya da ödemde artma görülürse fotokoagülasyon kararı verilir. İRMA ve mikroanevrizmalardan diffüz sızıntılı alanlar gelişirse, fotokoagülasyona karar verilir (48,50).

Fotokoagülasyon tedavilerinin etkinliğini artırmak için ilave tedbirlerin alınması da gerekmektedir. Kan şekeri regüle edilmeli, HbA1c seviyesi normale düşürülmelidir. Yoğun sert eksüdalarla gelişen eksüdatif makülopatilerde kan lipid seviyesini düşürmek progresyonu yavaşlatacağı gibi bu tedavinin fotokoagülasyon ile kombinasyonu daha yüz güldürücü sonuçlar verebilmektedir.

Diffüz DMÖ olgularında gerekli sistemik kontroller sağlanmadan yapılacak fotokoagülasyon tedavisi yeterli olmayabilir. Bu nedenle renal yetersizlik, HT, kalp yetersizliği ve pre-eklampsi gibi hastalıklar tedavi edilmelidir (101-105).

DRP' de fotokoagülasyonun yararını açıklayan teorilerden biri oksijen tüketen fotoreseptörlerin harabiyeti, diğer teori de yeni RPE temini ve büyüme faktörü üretiminin düzenlenmesidir. DMÖ tedavisinde ikinci teorinin etkili olduğu düşünülmektedir (33). Birçok çalışma RPE hücrelerinin neovaskülarizasyon

inhibitörlerini üreterek neovaskülarizasyon oluşumunun düzenlenmesinde rol aldıklarını göstermiştir (106).

1. FOKAL LAZER TEDAVİ

Fovea merkezinden 500-3000 mikron mesafede yerleşmiş sert eksuda ringinin ortasındaki mikroanevrizmalara ve mikrovasküler lezyonlara uygulanır. Spot çapı=50-100 µm, süre=0.05-0.1 sn, güç=mikroanevrizmalarda hafif solukluk oluşturacak şekilde parametreler ayarlanmalıdır. KAMÖ sebat ediyorsa ve görme 0.5 altında ise foveaya 300 µm kadar yaklaşılabilir.

2. GRİD LAZER TEDAVİ

Diffüz floresein kaçağının görüldüğü kalınlaşmış retinaya uygulanan grid (=ızgara) fotokoagülasyonudur. Diffüz DMÖ iç kan-retina bariyerinin yaygın bozulmasına bağlı olduğundan fotokoagülasyon fokal sızıntılara yöneltilemez. Bu nedenle grid lazer tedavisi geliştirilmiştir.

Grid lazer tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Grid lazer tedavisi retinanın incelmesine sebep olur, retina damarları bu incelme ile koroid damarlarına yaklaşır ve ödemin koroid damarları tarafından absorbe edilmesi kolaylaşır. Otoregülasyonu uyararak retina damarlarının daralmasına sebep olarak kan akımının ve dolayısı ile ödemin azalmasına yol açabileceği düşünülmüştür. Ayrıca diffüz DMÖ'nde anormal retina damarlarından sızıntı olduğuna göre grid lazer tedavisi ile anormal retinal damarların alanının azaltılması ile sızıntının da azalacağı öngörülmektedir.

Fovea merkezinden ve disk temporalinden 500 µm daha uzakta yerleşmiş diffüz retinal kalınlaşma alanlarına uygulanabilir. Yanıklar çok hafif yoğunlukta olmalı, yanıklar arasında bir yanık çapı ara verilmelidir. Uygulanması gereken parametreler: Spot çapı=100-200 µm, süre=0.05-0.1 sn, güç=retinada hafif solukluk oluşturacak şekilde olmalıdır.

Maküla ödeminin grid lazer ile tedavisi sonrası; %70 stabil görme, %15 düzelme, %15 kötüleşme görülebilir. Ödemin çekilmesi dört ayı bulabilir. Fotokoagülasyon sonrası görme keskinliğinin az olmasının sebepleri, merkezi tutan diffüz maküler ödem, diffüz floresein kaçakları, maküla iskemisi (geniş

perifoveal kapiller nonperfüze alanlar), foveada sert eksüda depositleri, belirgin kistoid maküler ödemdir.

Grid lazer fotokoagülasyon komplikasyonları ise retinal skar gelişimi, metamorfopsi, parasantral skotom, foveal yanıklar, maküla ödeminde artış ve koroid neovaskülarizasyonlardır.

3. SELEKTİF LAZER TEDAVİ

Fotokoagülasyon oftalmolojide önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Glokomda göz içi basıncını düşürmek, vasküler retinal hastalıklarda iskemik alanlarda yanık oluşturarak neovaskülarizasyonları azaltmak amacı ile günümüzde geleneksel argon lazer tedavileri uygulanmaktadır. Retinal lazer ilk olarak Meyer-Schwickerath tarafından 1949 yılında retinanın güneş ışığı ile maruziyeti şeklinde kullanılmış ve 1969'ta Mainman tarafından geliştirilerek ruby lazer kullanıma girmiştir (107,108). Günümüzde kullanılan geleneksel lazer tedavisi sürekli dalga argon lazerdir (514 nm). Uygulanan süre 50 ms den uzundur ve genellikle 100-200 ms dir. Lazer uygulaması sonrası, uygulanan alanda termal ısının sonucu olarak kirli-beyaz yanık lezyonları oluşur. Lazer enerji süresi ve gücü retinal dokudaki kirli beyaz veya grileşmeye göre oftalmolog tarafından ayarlanır. Gri lezyonlar başarılı fotokoagülasyonun bir göstergesi ve böylelikle dozimetri kontrolüdür. Lazer fotokoagülasyon sonrası histolojik olarak, primer absorpsiyon alanında RPE harabiyeti, nöroretinanın iç ve dış retina tabakalarında geri dönüşümsüz hasar gelişir. Bu da grid lazer fotokoagülasyon sonrası makülanın hasarlanması ile lazer skotomlarına ve görme keskinliğinde görme kayıplarına sebep olabilir (109-112).

Argon lazer tedavisi sonucu gelişen yan etkileri azaltmak amacı ile alternatif tedaviler üzerine çalışmalar yapılmış ve selektif lazer tedavi kavramı oftalmolojiye girmiştir. Göz içi basıncını (GİB) düşürmek için 1970'ten itibaren kullanılan geleneksel Argon Lazer Trabeküloplastisi (ALT) tedavisinin, yan etkileri nedeni ile 1998'te Latina ve Park frekans katlamalı Nd-YAG lazeri kullanarak pigmente trabeküler ağın selektif olarak hedef alındığı çevredeki non-pigmente hücrelerin korunduğu yeni bir tedavi seçeneğini sunmuşlardır (113). Selektif Lazer Trabeküloplastisi (SLT) adı verilen bu yöntem, geleneksel glokom

tedavilerine alternatif, etkili ve dokulara nazik bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Aynı düşünce doğrultusunda geleneksel argon retinal lazer skotomları ile oluşan maküla hasarını önlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. DMÖ, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) ve santral seröz retinopati (SSR) gibi bazı maküla hastalıklarının, sebebi RPE hücre fonksiyonlarının azalmasına bağlanmaktadır. Bundan dolayı, koroid, nöroretina özellikle fotoreseptörlerin korunarak, RPE selektif hasarı uygun tedavi metodu gibi görünmektedir (114). Dalga boyu 514 nm olan argon lazerin 5 µs pulse sürelerinde ve 500 Hz tekrarlama aralıkları ile uygulanması sonucu, uygulanan dozun %50 sinin yüksek melanosom içerikleri nedeni ile RPE hücreleri tarafından absorbe edildiği gösterilmiştir (107). Fundusun, µs pulse süreleri ile ardışık irradiasyonu melanosomların çevresinde yüksek ısı piklerine sebep olur, bu da RPE hasarına yol açar. Çevre dokulardaki ısı artışı düşük subletal seviyededir (115). Tedavi sonrası histolojik incelemelerde fotoreseptörlerin korunarak RPE'nin selektif hasarlandığı görülmüştür (116,117).

Lazere bağlı retinal hasar mekanizması uygulanan pulse süreleri ile ilişkilidir. İnsanlarda RPE hücre tabakası retinaya ulaşan ışığın yaklaşık %50'sini absorbe eder. Lazer ile indüklenen ısı çoğunlukla RPE tabakasında sınırlı kalır. Hapsolan ısı artışı ile buharlaşma eşiğinin üzerine çıkılması, mikrobubble oluşumu ile sonuçlanır. Mikrobubble oluşumu RPE hücrelerinin yapısını bozar ve hücre membranında bozunmaya sebep olur. Arrhenius modeline göre, dokudaki termal hasar yoğun ısı artışına bağlıdır (118). Mikrosaniyeler süresince tek pulse lazer uygulaması koroidal kanama gibi fotodistrüktif etkilere yol açabilecek düzeyde termal hasar oluşturabilecek çok yüksek ısıya sebep olabilir. Multiple pulse kullanılarak termal hasarı artıracak yüksek ısı piklerinden kaçınılabılır. Milisaniyeden daha uzun pulse sürelerinde termal denatürasyon, mikro saniyeden daha kısa pulse sürelerinde melanosomlar çevresinde mikrobubble oluşumu görülmektedir. Sürekli dalga 10 ms maruziyet süresi olan lazerlerde primer retinal hasar pür termal denaturasyon ile oluşmaktadır (118,119). Yapılan bir çalışmada, 5 µs pulse sürelerinde tüm hasarlı RPE hücrelerinde mikrobubble oluşumu, 50 µs pulse sürelerinde %16 RPE hücrelerinde mikrobubble oluşumu ile kombine hasar,

500 μ s ve 3 ms pulse sürelerinde mikrobubble olmaksızın retina hasarı saptanmıştır (120).

Lazer fotokoagülasyon sonrası doku, iyileşme sürecine gider. Tipik olarak hasara uğrayan alan, çevredeki retina ve koroidden köken alan glial doku proliferasyonu ile iyileşir (121). Hasarlanan alan bitişiğindeki RPE hücreleri hipertrofiye uğrayarak alanın üzerini örter (114,122). RPE de hücrel bölünme tavşan ve maymunlarda gösterilmiştir (123,124). Hasar sonrası dış kan- retina bariyer restorasyonu yaklaşık 7 günde gelişir (125). Çalışmalarda, RPE'nin neovaskülarizasyon inhibitörlerini ürettiği gösterilmiştir, bu da bu hücrelerin yeni damar oluşum regülasyonunda rol aldığına göstergesi olabilir (106). Panretinal fotokoagülasyon sonrası vitreusda büyüme faktörlerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır (126). Fotokoagüle RPE hücrelerinin endotelial hücre inhibitörlerini ürettiği de gösterilmiştir (127). Bu inhibitörlerin moleküler ve immünolojik karakterleri TGF- β 2 ile korelasyon göstermektedir. Rejenere RPE hücreleri normal hücrelere kıyasla daha fazla TGF- β 2 üretirler (128).

İn vivo selektif RPE hasarı ilk olarak Roider tarafından tavşanlarda 10-500 atış, 5 μ s süresi ile 500 Hz tekrarlama hızı ile argon lazer kullanılarak ortaya konulmuştur (114). Lazer sonrası RPE defekti FFA ile gösterilmiştir. Tedaviden 2 hafta sonra lezyonlar RPE tarafından doldurulmuştur. Dört hafta sonra normal RPE hücrelerinden oluşan RPE bariyeri tamamen restore edilmiş, tedaviden sonra farklı zamanlarda yapılan histolojik çalışmalar ile fotoreseptörlerin korunduğu gösterilmiştir.

İleri in vivo çalışmalar ile anjiyografik ve oftalmoskopik ED50 eşik değerleri elde edilmiştir. Bir çalışmada, Ar-lazer 200 ms irradyasyon zamanı kullanarak anjiyografik eşik değeri 165 W/cm², oftalmoskopik eşik değeri 205 W/cm² olarak saptanmıştır (129).

Tavşanlar üzerinde μ s exposure süresi ile yapılan çalışmalarda anjiyografik eşik değerlerin kısa pulse süreleri ile doğru orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir [189 mj/cm² (5 μ s), 143 mj/cm² (1.7 μ s) ve 97 mj/cm² (200 ns)] (130). Bunun nedeni uzun süreli irradiasyon sırasında ısı difüzyonu ile açıklanabilir, ısı hapsedilmesi kaybolur ve buharlaşma eşiği için yüksek enerji pulse gerekir. Anjiyografik eşik değerlerindeki monotonik artış oftalmoskopik eşik değerlerde

görülmemektedir. Oftalmoskopik eşik değerler 362 mJ/cm^2 ($5 \mu\text{s}$), 478 mJ/cm^2 ($1.7 \mu\text{s}$) ve 438 mJ/cm^2 (200 ns) olarak bulunmuş olup anlamlı bir korelasyon yoktur (119). Bunun nedeni retinadaki beyazlamayı saptamadaki yüksek hata olabilir. İrradyasyondan sonraki 1. saatte lazerin biyolojik etkileri artmaktadır, örn; intra- veya intercellüler ödem görünür hale gelir. Bu özellikle düşük enerji ile oluşan lezyonlarda lazer lezyonlarının oftalmoskopik olarak görünürlüğü hakkında karar vermeyi zorlaştırabilir. SRL de uygulanan alanın çevresindeki doku hasarını önlemek için 'selektif pencere' adı verilen oftalmoskopik eşik ile anjiyografik eşik arasındaki yeterli ekspozure eşik değerlerini belirlemek önemlidir. Bireyler arası ve aynı bireylerin makülanın farklı alanlarındaki pigmentasyon farklılıkları da eşik değerlerin belirlenmesinde etkili olabilmektedir.

SLT sırasında $1.7 \mu\text{s}$ pulse sürelerinde RPE hücrelerinde mikrobubble oluşumu saptanmıştır. Tedavi sonrası çekilen anjiyografilerde bu alanlarda retinal sızıntının gözlenmesi RPE hasarının veya en azından RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların hasarlandığının bir ispatı olarak değerlendirilmiş ve insan retinasındaki pulse lazer tedavisi sonrası ilk hasar mekanizmasının mikrobubble oluşumu olduğu düşünülmüştür (131).

Hücrelerin termal hasarı, enzim inaktivasyonu veya protein denatürasyonu gibi genetik yapılarının bozulması ile oluşur. Nükleik asitler ısıya göreceli olarak daha dayanıklıdır (80°C 'ye 1 saat kadar), enzim inaktivasyonu ve protein denatürasyonu daha düşük ısı ve sürede gerçekleşir (60°C 'den) (132). Bu sebeple lazer ile oluşacak hasar eşik değerlerinin hesaplanmasında fundusun farklı tabakalarındaki koroid ve RPE'nin ışık absorpsiyon miktarları önemlidir. Ayrıca retinada termal hasar oluşumu lazerin spot çapı, dalga boyu, maruziyet süresi gibi faktörlere bağlıdır.

Kısa pulse süreli lazer tedavilerinde, her pulse' da hedef RPE' de kısa süreli ısı artışına neden olur. Bir sonraki lazer maruziyetinden önce ısı dağılır ve RPE de yaklaşık 10°C 'lik bir soğuma oluşur. Her pulse'da RPE'den dışarı dağılan bu ısı, $5 \mu\text{m}$ 'lik komşu nöral retinada $0.9^\circ\text{C}/\mu\text{J}$ ' den daha düşük bir enerji artışına sebep olur ki buda anlamlı değildir. Bu da, her $5.5 \mu\text{J}$ enerji ve 500 lazer pulse uygulaması ile RPE'nin $5 \mu\text{m}$ 'lik çevresinde oluşacak ısı artış piki 7°C 'nin altında olacağı anlamına gelmektedir. Uzun pulse süreleri ile yapılan deneysel

çalışmalarda, 1 sn maruziyette yaklaşık 25 °C gibi yüksek ısı artışlarında RPE ve nöral retina hasarı oluştuğu gösterilmiştir ki bu değer 7 °C'nin üzerindedir (116).

RPE'nin SRL' e cevabı gri Chinchilla tavşanlarında yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (114). Anjiografik eşik düzeyinde lazer uygulamasından 2 saat içinde RPE hücrelerinin membran bütünlüğünde bozulma, sitoplazmada vakuolizasyon, sitoplazmik proteinlerde kondensasyon, i segmentlerde mitokondrial şişme grlmştir. Yüksek enerji seviyelerinde dış nükleer tabakada piknotik nükleus bulunmuştur. Tüm enerji seviyelerinde Bruch's membranı değişmeden kalmıştır.

Anjiografik eşik düzeyinde sürekli dalga lazer uygulamalarında RPE hasara uğramış ve ana değişiklikler nöral retina ve koroidde gözlenmiştir. RPE ciddi hasarlanmıştır. Dış nükleer tabakadaki nükleusların çoğu piknotik ve sitoplazma vakuolize grnmdedir. İ segmentlerde mitokondrial şişme ve sitoplazmik vakuolizasyon mevcuttur. Tüm dış segmentler veziküler profilde ve sitoplazmik detaylar kaybolmuştur. Koryokapiller içinde fibrin ve inflamatuvar hücreler bulunmuştur. Kan damarlarında endotelial hücre hasarı, trombus, oklüzyon, eritrosit hasarı ve polimorfonükleer lökositler gözlenmiştir.

SRL irradiasyonundan hemen sonra RPE cevabı başlar. Komşu RPE hücreleri genişleyerek hasar alanının merkezine doğru ilerler. Bir gün sonra komşu hücreler genişler ve düzleşir, düz endoplazmik retikulum sayısında artış olur ve hiperpigmente grnm kazanırlar. Çok az fagositoz vardır ve genişleyen hücrelerin üzerinde hücresele debrisle mevcuttur. Bruch membranı içinde de fibrin saptanabilir. Hasar alanı 3 gün sonra, hücre sayısı artışı ile örtülür. Hasar alanındaki hücrelerin çapı ve yüksekliği farklıdır. Tüm bu hücreler bazal katlantılar, mikrovillus ve melanin granüllerine sahiptir. Sıkı bağlantılar 3 gün içinde oluşur. Dış segment, i segment ve dış nükleer tabaka içindeki lokal retinal dem ilk 3 günde artar. Koryokapiller etkilenmemiştir. İlk 3 günde koryokapiller ve nöral retina içinde makrofaj gibi inflamatuvar hücelere de rastlanmamıştır. Hücresele debrislelerin çoğu 14 gün içinde uzaklaştırılır. Tüm lezyon sahaları tek tabaka hipopigmente ve hiperpigmente RPE hücreleri tarafında rtlmştir. Hasar alanındaki çoğu RPE hücrelerin boyu yüksektir ve melanin granülleri hücrelerin apikalinde yerleşmiştir. Mikrovillus ve bazal katlantılar normal grnmldr.

RPE hücreleri fagosite dış segmentleri içerir ve onlardan bazıları koyu inklüzyon cisimciklerine dönüşür. Geç dönemde dış segment, iç segment, dış nükleer tabaka ve subretinal alanda retinal ödem yoktur. Tüm dış segmentler ultrastruktüel olarak normaldir. Dış nükleer tabakadaki nükleus dansitesi irradie alanlar ile aynıdır. Koryokapiller etkilenmemiş ve normaldir. Tüm lezyonlar 4 hafta içinde RPE tarafından morfolojik olarak restore edilmiştir. Lezyon alanındaki RPE hücreleri, yüzey membran özellikleri ve karakteristik polariteleri ile normaldirler (114).

Elektron mikroskopi taraması, lezyon kenarlarından hücre proliferasyonuna yeni bir perspektif katmıştır. Çevredeki RPE'den yayılarak ve göç ederek RPE'in reforme olması organ kültürlerinde gösterilmiştir (133,134). İrradie alanlarda 3 gün sonra RPE sayısı anlamlı olarak artmıştır, bu hücrelerin sınırdaki hücrelerden köken aldığı düşünülmüştür. Sürekli dalga lazer sonrası RPE hücre proliferasyonu tomurcuklanma ile oluşur ve bu bir spekülasyondur (135,136). Diğer çalışmalar, sürekli dalga lazer sonrası RPE oluşumunu RPE mitozu olarak tanımlamışlardır (137,138).

2.5.7. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ VE MİKROPERİMETRİ

DMÖ'de dış pleksiform ve iç nükleer retina tabakalarındaki sıvı birikimi sonucu retina kalınlık artışı ve görme keskinliği azalması ortaya çıkar. Sadece görme keskinliğinin değerlendirilmesi, özellikle erken evrelerde görme fonksiyonu ve diabetik makülopatinin ciddiyeti hakkında yeterli değildir (139-141). Mikroperimetri, fiksasyonun stabilizasyonu ve lokalizasyonunu saptama ve takiplerde santral görme alanındaki lokalize duyarlılık değişimlerini izleme olanağı sağlar. Maküla tedavisi öncesi ve sonrası retinal disfonksiyon haritaları oluşturulabilir.

Diabetik makülopatide görme keskinliğinde azalma yanında bulanık görme, kontrast duyarlılıkta azalma, rölatif skotom ve fiksasyon kaybı gibi diğer vizüel semptomlar ortaya çıkmaktadır. Özellikle görme keskinliğinde belirgin kayıp oluşmadan maküler fonksiyonların ne derece etkilendiğinin ortaya konması giderek önem kazanmıştır. Retinanın fundus fotoğrafıyla morfolojik analizi, vizüel fonksiyonlar hakkında kantitatif değerlendirme yapmamıza olanak vermez. Özellikle maküla problemi olan hastalarda bilgisayarlı perimetri doğruluğu ve

tekrar edilebilirliği düşük sonuçlar verir. Bu durum küçük skotomlu hastalarda daha belirgindir ve fiksasyon kaybı sıktır. MP-1 kantitatif görme fonksiyonu değerlendirmesine olanak sağlayan bazı yöntemlerin kombinasyonu ile ortaya çıkmış bir ekipmandır. MP-1 dijital fundus fotoğrafı ile bilgisayarlı perimetri kombinasyonudur. Hastaların fiksasyon özelliklerinin tespit edilmesine ve istenilen derecelerde poligonlar çizilerek ortalama retina duyarlılığının hesaplanmasına olanak verir.

2.5.8. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ VE HEIDELBERG RETİNA TOMOGRAFİSİ

HRT 670 nm dalga boyunda diod lazer ışını kullanılan bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskoptur. Lazer tarayıcı sistemde lazer ışık kaynağı olarak kullanılır. Lazer kaynağından retinanın belli bir bölgesine gönderilen ışın demeti yansımaya uğrayarak ışığa duyarlı detektörler tarafından toplanır. Sonuçta optik aksa dikey eşit aralıklı 32 adet iki boyutlu konfokal imaj elde edilir. Üç boyutlu görüntü her biri 256x256 piksel (picture element) içeren bu 32 adet iki boyutlu optik kesit görüntülerinden elde edilir. 256x256 bağımsız yükseklik ölçümü içeren üç boyutlu görüntü özel bilgisayar programları yardımıyla tomografik görüntü haline çevrilir.

Fundusa helyum neon lazer fokuslanarak yapılır. Elde edilen imajlar optik aksa dikey eşit aralıklı iki boyutlu konfokal imajdan oluşur ve böylece üç boyutlu görüntü oluşturulur. HRT-2 retina topografisinin kantitatif olarak değerlendirilebilmesini ve topografik değişikliklerin takip edilebilmesini sağlar. Glokomatöz optik sinir başının değerlendirilmesi, maküla deliği ve maküla ödeminin analiz edilebilmesini sağlar. DMÖ'de santral ve periferik makülanın ödem indeksleri tespit edilebilir. Maküla ödemi tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı bir yöntemdir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Biriminde Ekim-2005 ile Şubat-2007 tarihleri arasında DRP tanısı ile takip edilen, yapılan muayene ve tetkikler sonucunda maküla ödemi varlığı saptanan 18 yaşın üzerinde 84 hastanın 99 gözü prospektif olarak incelendi. ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ tanımına uyan hastalar içinden FFA'da maküla merkezini tutan sızıntısı olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup selektif retina lazer fotokoagülasyon grubu, 2. grup grid lazer fotokoagülasyon grubu olarak belirlendi.

Kornea lökümü gibi ortam opasiteleri ve katarakt nedeniyle fundusun iyi değerlendirilemediği olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Son 6 ay içinde panretinal fotokoagülasyon yapılan, 6 ay içinde YAG lazer kapsülotomi yapılmış olan, periferal lazer yapılmış olan, periferal retinal kriyo ablasyon uygulanmış olan ve 6 ay içinde intravitreal anti-VEGF veya başka bir ilaç tedavisi almış olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Fundus fotoğraflarında görme keskinliğini etkileyebileceğinin düşünüldüğü herhangi bir patolojisi olanlar, glokom tanısı almış, tedavi sonrası dönemde takipleri mümkün olmayacak şekilde sistemik hastalığı mevcut olan hastalar çalışmaya alınmadı. Oküler enflamasyon hikayesi olanlar, vitreoretinal cerrahi geçirmiş olan olgular da çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde, fakülte tıbbi etik kuruldan onay alındı. Hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra tedavi seçeneği kendilerine bırakıldı. Hastanın çalışmaya katılma kararından sonra hazırlanan bilgilendirilmiş onay formunu imzalaması istendi. Hasta bilgilendirme formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Hastalar dahiliye polikliniğine gönderilerek HT varlığı araştırıldı. HT tanısında sistolik tansiyonun 140 mmHg'den, diyastolik tansiyonun 90 mmHg'den yüksek olması ölçüt olarak kabul edildi. Hastaların açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c düzeylerine bakıldı. AKŞ düzeyleri 140 mg/dl üzerinde olan hastalar kan şekeri regülasyonu için dahiliye polikliniğine yönlendirildi. Olguların düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri ETDRS eşeline göre kaydedildi. Ön segmentin biyomikroskopik muayenesi ve +90 diyoptri non-kontakt lens ve

Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile fundus muayenesi yapıldı. Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçüldü. Hastaların ayrıntılı oküler muayeneleri, tedavi öncesi, 1. hafta 1. ay, 3. ay, 6. aylarda yapıldı. DMÖ tanısı, kontakt lens biyomikroskopik binoküler stereoskopik fundus muayenesinde retinal kalınlaşmanın izlenmesi sonucu konuldu. Tüm olgularda tanının teyidi ve takiplerde değerlendirilmek üzere FFA çekildi. Hastalara tedavi öncesi, 6. hafta, 3. ay, 6. aylarda FFA, HRT II maküla modülü ve MP-1 mikroperimetri incelemeleri yapıldı. Elde edilen tüm bulgular ve hasta bilgileri takip formlarına kaydedildi.

Grid lazer tedavisi, Laserex Integre diyet Laser cihazı (Ellex, Avustralya) ile topikal anestezi altında (Alcaine %5, Alcon Pharmaceuticals, Couver, Belçika) 'Ocular / Mainster focal / grid retina Argon / Diode Laser Lens' lensi kullanarak fovea merkezinden 500 mikron uzaklıktan başlanarak, papillomaküler demet korunacak şekilde ve lazer spotları arasına bir spot genişliğinde boşluk bırakılarak, açıklığı optik diske bakan atnalı şeklinde grid lazer yapıldı. 100 mikron spot çaplı ve 0.10 sn süreli atımlar ile en düşük enerji ile başlanarak ve solukluk miktarına göre dereceli güç artırımları yapılarak uygulandı.

Selektif retina lazer tedavisi, Tango-SLT&Nd.YAG Lazer cihazı (Ellex, Avusturalya) ile topikal anestezi altında (Alcaine %5, Alcon Pharmaceuticals, Couver, Belçika) 'Ocular / Mainster focal / grid retina Argon / Diode Laser Lens' lensi kullanarak fovea merkezinden 500 mikron uzaktan başlanarak parafoveal alana grid lazer paternine uygun şekilde SLT lazer ışınlanması ile 400 mikron çaplı, 3 nanosaniye süreli, 0.3 milijul enerjili lazer uygulaması yapıldı.

FFA öncesi hastaların pupillaları %0.5 tropikamid (Tropamid %0.5, Bilim ilaç sanayi, Maslak, İstanbul) ve %2.5 fenilefrin (Mydfrin %2.5, Alcon Pharmaceuticals, İsviçre) damla ile dilate edildi. Damar yolu antekübital venden branül ve %0.9 sodyum klorür solüsyonu ile açıldı. Yeterli pupilla dilatasyonu sağlandıktan sonra kırmızıdan yoksun fundus fotoğrafları çekildi. Antekübital venden %10'luk 5 ml floresein solüsyonunun (Florescite % 10, Alcon Pharmaceuticals, İsviçre) hızla enjekte edilmesinin ardından, 5-25 saniyeler arasında, yaklaşık birer saniyelik aralıklarla fundus kamerada (Kova imaging systems, Japonya) FFA çekimi yapıldı. Enjeksiyon sonrası geç dönem fotoğrafları alındı.

Mikroperimetrik inceleme için otomatik perimetri cihazı olan MP-1 mikroperimetri (MP-1, Nidek Technologies, İtalya, version: MP-1 SW 1.5.0. SP1) kullanıldı. Fovea merkezli 20°'lik alanı kapsayan dairesel alan içinde toplam 76 Goldmann III uyarından oluşan testte A 4-2 stratejisi uygulandı. Fiksasyon hedefi santral 1° deki kırmızı '+' işaretiydi. Test sırasında diğer göz kapatıldı. Uyarıların şiddeti 0 dB ile 20 dB arasında 1'er desibel artış gösterecek şekilde ayarlandı. Stimulus süresi 200 milisaniye idi. A 4-2 stratejisinde hasta tarafından görülebilen son eşik değer final değeri olarak belirlendi. Numerik harita üzerinde santral 8 ve 16 derecelik alanlar poligonal olarak işaretlenerek ortalama duyarlılıklar hesaplandı ve kaydedildi. Fiksasyon stabilite analizi için kaydedilen fiksasyon noktaları 3 grupta incelendi (stabil, rölatif unstabil ve unstabil). Stabil fiksasyon; Fiksasyon noktalarının %75 den fazlasının fovea merkezli 2 derecelik alanda yer alması, Rölatif unstabil fiksasyon; Fiksasyon noktalarının %75 den azının fovea merkezli 2 derecelik alanda fakat %75 den fazlasının 4 derecelik alanda yer alması, Unstabil fiksasyon; Fiksasyon noktalarının %75 den azının fovea merkezli 4 derecelik alanda yer almasına göre değerlendirildi. Fiksasyon lokalizasyonunun değerlendirilmesi ise fiksasyon noktalarının fovea merkezli 2 derecelik alanda yer almasına göre belirlendi. Predominantlı santral fiksasyon; Fiksasyon noktalarının %50 den fazlasının fovea merkezli 2 derecelik alanda yer alması, Poor santral fiksasyon; Fiksasyon noktalarının %50-%25'nin fovea merkezli 2 derecelik alanda yer alması, Predominantlı ekzantrik fiksasyon; Fiksasyon noktalarının %25 den azının fovea merkezli 2 derecelik alanda yer alması şeklinde MP-1 mikroperimetri tarafından otomatik olarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar, gruplar içindeki hastaların tedavi öncesi/sonrası ve gruplar arasında olacak şekilde karşılaştırıldı.

Maküla ödem analizi, Heidelberg Retina Tomografisi cihazı ile (Heidelberg engineering, Almanya) maküla ödem indeksi kullanılarak gerçekleştirildi. Maküla görüntülemesinde 670 nm dalga boylu diod lazer ve 15° X 15° 'lik görüntü alanı kullanıldı. Total tarama derinliği ise bölgenin kalınlığına göre 0.50 ile 4.00 mm arasında değişmekte idi. HRT-2 ile yapılan ölçümlerde bir noktadaki lokal sinyal genişliğinin lokal yansıma şiddetine bölümünden o bölgenin ödem indeksi ortaya

çıkmakta olup maküla ödemi değeriendirilmesinde bu santral ödem indeks değeri kullandı.

Çalışmamızın verileri SPSS 10.0 (Statistical package for the social sciences, SPSS Inc, Chicago, IL) programına yüklenerek tüm ölçüm değeri aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Çalışmamızın verileri tedavi öncesi ve sonrası tekrarlayan ölçümler varyans analizi (One way ANOVA) ile değeriendirildi. Grup içi karşılaştırmalar eşleştirmeli t-testi kullanılarak Bonferroni düzeltmesi ilave edilerek değeriendirildi. İki grup arası karşılaştırmalarda student t-testi kullanıldı. İki grup arasında anjiografik olarak düzelme oranları Ki-kare (X^2) testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ tanımına uyan hastalar içinden maküla merkezini tutan sızıntısı olan ve tanısı FFA ile teyit edilen 46 hastanın 53 gözü SRL grubuna, 38 hastanın 46 gözü grid lazer tedavi grubuna alındı. Çalışmaya katılan hastalar cinsiyet değişkeni baz alınarak incelendiğinde 40'ı kadın (%47.6) ve 44'ü erkek (%52.4) olduğu gözlemlendi. SRL grubundaki 46 hastanın 21'i (%46) kadın, 25'i (%54) erkek olup yaş ortalamaları 63.8 ± 8.6 yıl (46-73 yıl) idi. Grid lazer grubundaki 38 hastanın 19'u (%50) kadın, 19'u (%50) erkek olup yaş ortalamaları 65.04 ± 7.7 yıl (44-80 yıl) idi (Tablo-II). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.069$).

Tablo - II: Yaş ortalamaları.

	SRL GRUBU	GRİD LAZER GRUBU	P değerleri*
Yaş ortalamaları (yıl)	$63.8.8 \pm 8.6$	65.04 ± 7.7	0.063

* Student t-testi.

SRL ve grid lazer grubu için ortalama DM süreleri, AKŞ, HbA1c düzeyleri tablo-III'de verilmiştir. Ortalama DM süreleri, AKŞ ve HbA1c düzeyleri açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. SRL grubundaki hastaların %76'sı (35 hasta), grid lazer grubundakilerin de %76'sı (29 hasta) hipertansiyon tanısı ile takip edilmekteydi. Daha önceden tanısı konmuş ve takip edilmekte olan bu hastaların sistemik HT açısından 2 grup arasında fark yoktu.

Tablo - III: Ortalama DM süre, AKŞ, HbA1c değerleri.

	SRL GRUBU	GRİD LAZER GRUBU	P değerleri*
DM süreleri (yıl)	12.2 ± 5.6	14.4 ± 7.2	0.083
Açlık kan şekeri (mg/dl)	213.4 ± 79.8	193.0 ± 70.9	0.306
HbA1c (%)	8.6 ± 1.9	7.9 ± 1.9	0.294

* Student t-testi.

SRL grubundaki hastaların tedavi öncesi ortalama GİB değeri 14.8±3 mmHg, grid lazer grubundaki hastaların tedavi öncesi ortalama GİB değeri ise 15.6±2.3 mmHg idi. Gruplar arası tedavi öncesi GİB'larındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.158). SRL grubundaki hastaların tedavi sonrası ortalama GİB değeri 14.4±2.9 mmHg, grid lazer grubundaki hastaların tedavi sonrası ortalama GİB değeri 15.4±2.1 mmHg idi. SRL ve grid lazer grubunda tedavi sonrası GİB'da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi (sırasıyla P=0.120, p=0.360).

SRL ve grid lazer grubunda tedavi uygulanan gözlerdeki ETDRS eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği logaritmik ortalaması ve gruplardaki tedavi öncesine göre 1. hafta, 6. hafta, 3. ay, 6. ay görme keskinliği değişimleri tablo-IV'de verilmiştir. SRL grubu hastalarında tedavi öncesine göre 3. ay ve 6. ay görmelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p=0.002, p<0.001) iken 1. ve 6. haftadaki artış anlamlı değildi. Grid lazer grubu hastalarında ise 1. hafta, 6. hafta, 3. ay tedavi öncesine göre görme keskinliği artışı istatistiksel olarak anlamlı değilken 6. aydaki görme artışları anlamlıydı (Tablo-IV). Gruplar arasında tedavi öncesi, 1. hafta, 6. hafta, 3. ay ve 6. aydaki görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.961, p=0.610, p=0.880, p=0.420, p=0.540).

Tablo - IV: ETDRS Eşeli ile LogMAR ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri.

	SRL GRUBU		GRİD LAZER GRUBU	
	Görme keskinliği	P değeri*	Görme keskinliği	P değeri*
Tedavi öncesi	0.52 ± 0.35		0.53 ± 0.31	
1. hafta	0.49 ± 0.34	0.029	0.53 ± 0.35	0.085
6. hafta	0.48 ± 0.34	0.041	0.50 ± 0.33	0.047
3. ay	0.41 ± 0.35	0.002	0.47 ± 0.33	0.041
6. ay	0.39 ± 0.34	<0.001	0.44 ± 0.34	0.003

Eşleştirilmiş t-testi, p=0.01 Bonferroni düzeltilmeli

* : Tedavi öncesine göre p değeri

SRL grubunda 6. hafta, 3. ay ve 6. aydaki görme keskinliklerinde 1 sıra ve üstü artış, 2 sıra ve üstü artış ve azalma tespit edilen hasta sayıları yüzdeleri ile birlikte tablo-V’de verilmiştir.

Tablo - V: SRL grubu hastalarında tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.

	GÖRME KESKİNLİĞİ ARTIŞI			
	≥ 0 sıra n (%)	≥ 1 sıra n (%)	≥ 2 sıra n (%)	Azalma n (%)
6. Hafta	40 (75.5)	21 (39.6)	8 (15.1)	13 (24.5)
3. Ay	43 (81.2)	26 (49.1)	13 (24.5)	10 (18.8)
6. Ay	45 (84.9)	36 (67.9)	19 (33.9)	8 (15.1)

Grid lazer grubunda 6. hafta, 3. ay ve 6. aydaki görme keskinliklerinde 1 sıra ve üstü artış, 2 sıra ve üstü artış ve azalma tespit edilen hasta sayıları yüzdeleri ile birlikte tablo-VI’ da verilmiştir. Görme keskinliğinde tedavi öncesine göre 6. ayda 2 sıra ve üstü artış gösteren hasta sayıları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.910$). İki grup arasında görme keskinliğinde tedavi öncesine göre 6. ayda stabilizasyon ve artma gösteren hastalar açısından karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0.770$).

Tablo - VI: Grid lazer grubu hastalarında tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.

	GÖRME KESKİNLİĞİ ARTIŞI			
	≥ 0 sıra n (%)	≥ 1 sıra n (%)	≥ 2 sıra n (%)	Azalma n (%)
6. Hafta	37 (80)	13 (28)	6 (14)	9 (20)
3. Ay	38 (83)	14 (31)	9 (20)	8 (17)
6. Ay	40 (86)	28 (62)	16 (35.6)	6 (14)

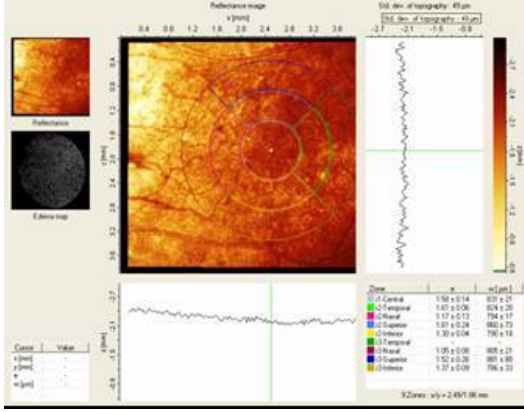
Tedavi öncesi ve sonrası takip kontrollerinde HRT-2 makûla modûlü ile saptanan ortalama ödem indeksleri her iki grup için tablo-VII'de verilmiştir. Gruplar kendi içinde tedavi öncesi değerler ile tedavi sonrası 6. hafta, 3.ay, 6.ay sonuçları karşılaştırılmıştır. General linear model yöntemi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede (tekrarlayan ölçümlerde ANOVA) tekrarlayan ölçümler arasında anlamlı fark izlendi. Ödem indeksleri arasında paired t-testi ile 2'li karşılaştırmalar yapıldı. Bonferroni düzeltmesi ile yani p değeri grup sayısına bölünerek elde edilen değer ($p=0.05 / 4=0.013$) p değeri olarak kabul edildi ve her iki tedavi grubunda 6. ay değerlerindeki ödem indeksindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Şekil-1'de SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay HRT-2 görüntüsü görülmektedir. Şekil-2'de Grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay HRT-2 görüntüsü görülmektedir. Gruplar arasında tedavi öncesi, 6. hafta, 3. ay ve 6. aydaki ödem indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.217$, $p=0.010$, $p=0.210$, $p=0.960$).

Tablo - VII: HRT-2 Ortalama santral ödem indeksleri.

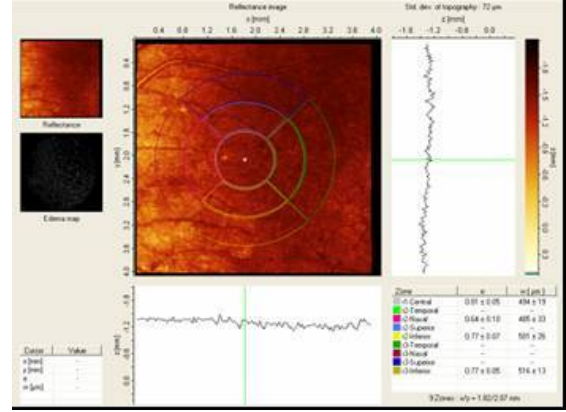
	SRL GRUBU		GRİD LAZER GRUBU	
	ödem indeksi	P değeri*	ödem indeksi	P değeri*
Tedavi öncesi	1.96 ± 0.52		2.08 ± 0.42	
6. hafta	1.53 ± 0.46	0.004	1.85 ± 0.34	<0.001
3. ay	1.47 ± 0.50	0.004	1.66 ± 0.31	<0.001
6. ay	1.24 ± 0.58	<0.001	1.41 ± 0.39	<0.001

Eşleştirilmiş t-testi, $p=0.01$ Bonferroni düzeltmeli

* : Tedavi öncesine göre p değeri

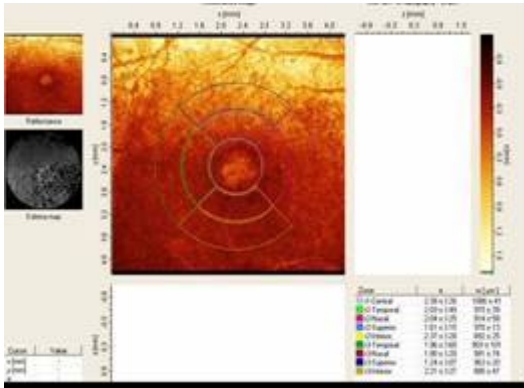


Ödem İndeksi: 1.58 ± 0.14

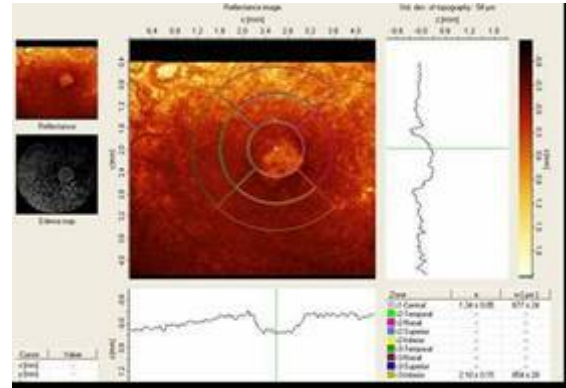


Ödem İndeksi: 0.81 ± 0.05

Şekil-1: SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aydaki HRT-2 görüntüsü.



Ödem İndeksi: 2.38 ± 0.26



Ödem İndeksi: 1.34 ± 0.35

Şekil-2: Grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aydaki HRT-2 görüntüsü.

SRL ve grid lazer grubu hastalarında MP-1 mikropometri ile elde edilen ortalama santral 8 derece maküla duyarlılıkları ve gruplar içindeki hastaların tedavi öncesine göre 6. hafta, 3.ay, 6.aydaki karşılaştırılmaları tablo-VIII'de verilmiştir. SRL grubunda tedavi öncesine göre 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda görülen santral 8 derece ortalama maküla duyarlılığı değişikliği istatistiksel olarak anlamlı

değildi. Grid lazer grubunda ise 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda görülen ortalama santral 8 derece maküla duyarlılığı azalması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında tedavi öncesi, 6. hafta, 3. ay ve 6. aydaki ortalama santral 8 derece maküla duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.508$, $p=0.419$, $p=0.542$, $p=0.413$). Şekil-3'de SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay MP-1 mikroperimetri görüntüsü yer almaktadır. Şekil-4'de grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay MP-1 mikroperimetri görüntüsü yer almaktadır.

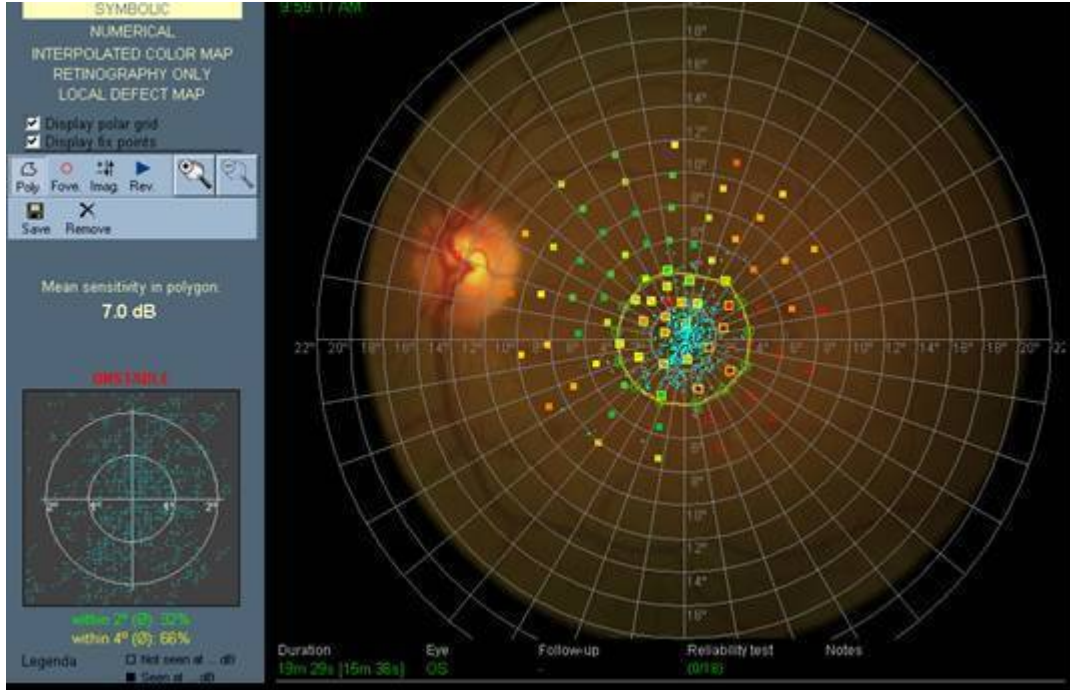
Tablo - VIII: MP-1 mikroperimetri ortalama santral 8° maküla duyarlılıkları.

	SRL GRUBU		GRİD LAZER GRUBU	
	S-8° MD	P değeri*	S-8° MD	P değeri*
Tedavi öncesi	9.11 ± 4.1		9.79 ± 4.2	
6. hafta	9.02 ± 4.2	0.590	8.43 ± 4.6	<0.001
3. ay	8.57 ± 4.3	0.290	8.06 ± 3.6	<0.001
6. ay	8.67 ± 4.1	0.230	7.78 ± 3.5	<0.001

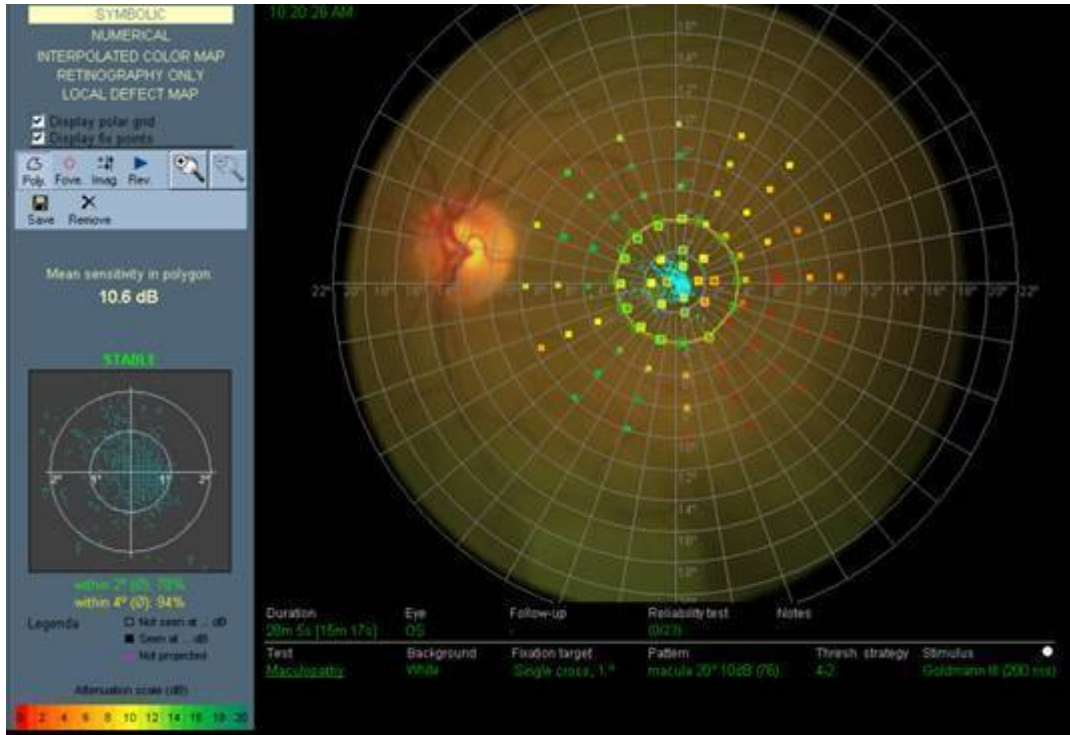
S-8° MD = santral 8 derece maküla duyarlılığı

* : Tedavi öncesine göre p değeri

Eşleştirilmiş t-testi.

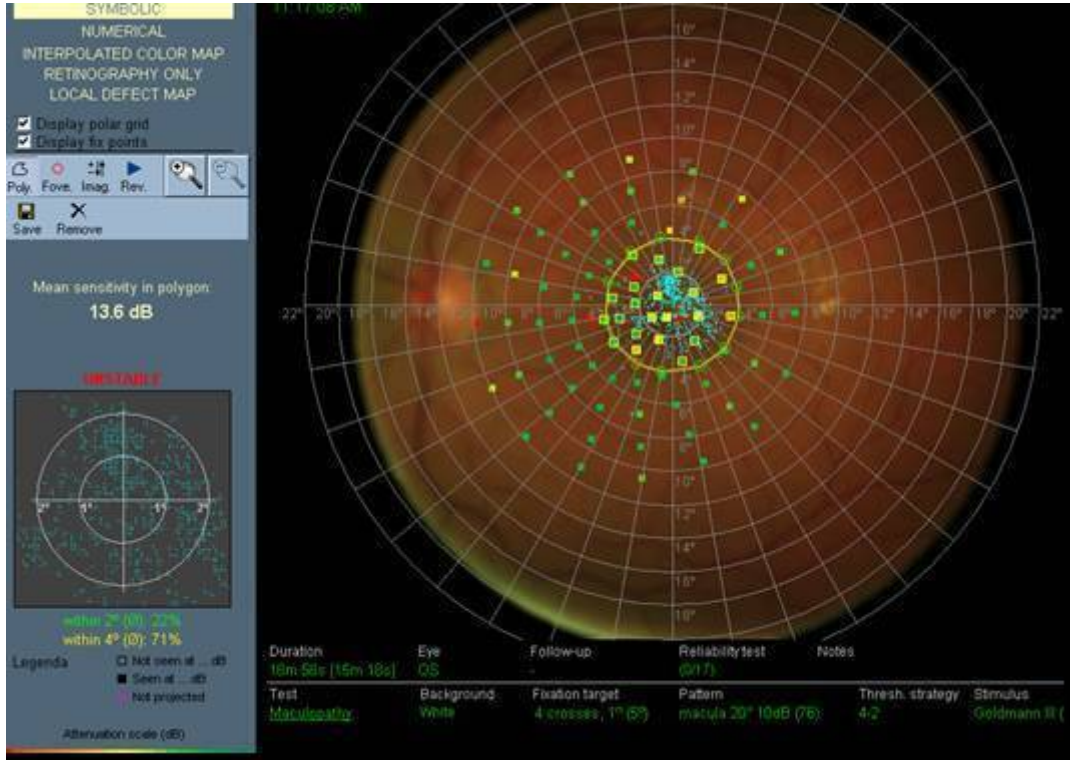


Tedavi öncesi

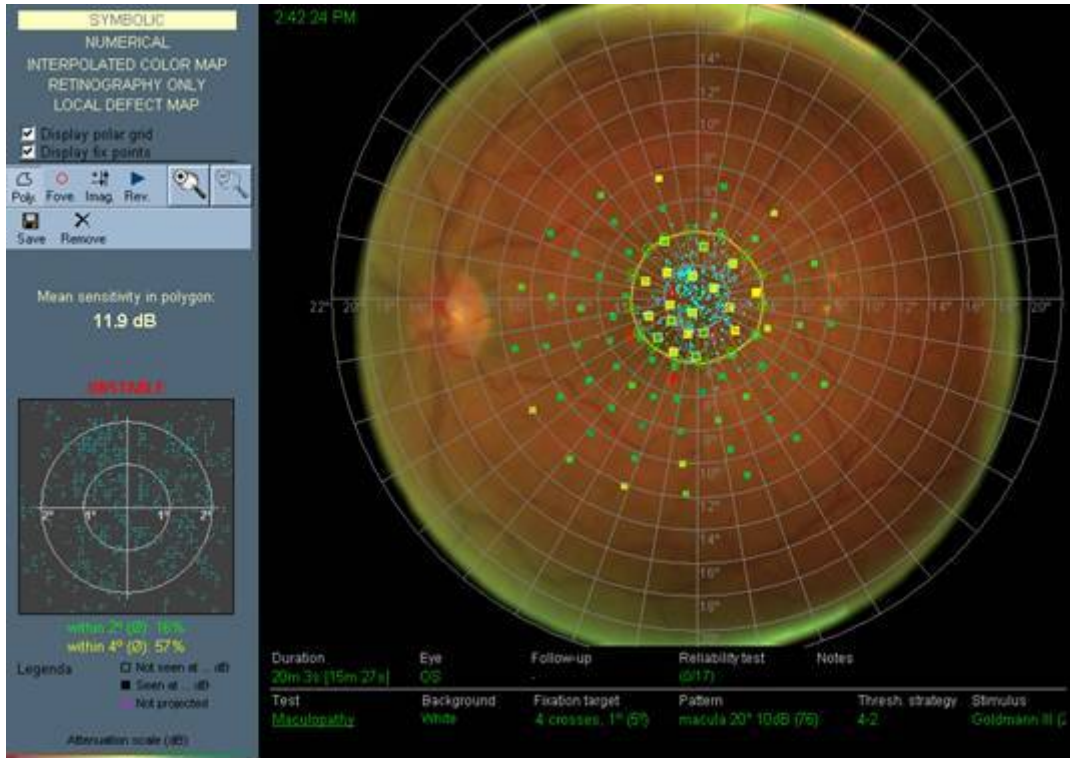


Tedavi sonrası 6. ay

Şekil-3: SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay MP-1 görüntüsü.



Tedavi öncesi



Tedavi sonrası 6. ay

Şekil-4: Grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay MP-1 görüntüsü.

SRL ve grid lazer grubu hastalarında MP-1 mikroperimetri ile elde edilen ortalama santral 16 derece maküla duyarlılıkları ve gruplar içindeki hastaların tedavi öncesine göre 6. hafta, 3.ay, 6.aydaki karşılaştırılmaları tablo-IX'da verilmiştir. Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi, 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda görülen santral 16 derece ortalama maküla duyarlılığı değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar arasında tedavi öncesi, 6. hafta, 3. ay ve 6. aydaki ortalama santral 16 derece maküla duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.243, p=0.058, p=0.033, p=0.712).

Tablo - IX: MP-1 mikroperimetri ortalama santral 16° maküla duyarlılıkları.

	SRL GRUBU		GRİD LAZER GRUBU	
	S-16° MD	P değeri*	S-16° MD	P değeri*
Tedavi öncesi	9.95 ± 3.8		11.06 ± 4.8	
6. hafta	9.98 ± 2.9	0.980	12.45 ± 3.2	0.750
3. ay	10.31 ± 4.2	0.480	10.04 ± 3.2	0.510
6. ay	9.49 ± 3.9	0.240	9.39 ± 4.4	0.280

S-16° MD = santral 16 derece maküla duyarlılığı

* : Tedavi öncesine göre p değeri

Eşleştirilmiş t-testi, p=0.0013 Bonferroni düzeltmeli

Tablo-X'da her iki çalışma grubundaki hastaların santral 2 derece fiksasyon yüzdeleri verilmiştir, SRL ve grid lazer grubu kendi içinde karşılaştırıldığında her 2 grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. hafta, 3.ay, 6.ay santral 2 derece fiksasyon yüzdelerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca gruplar arasında tedavi öncesi, 6. hafta, 3. ay ve 6. aydaki santral 2 derece fiksasyon yüzdeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.652, p=0.042, p=0.224, p=0.149).

Tablo - X: MP-1 mikroperimetri ortalama santral 2° fiksasyon yüzdeleri.

	SRL GRUBU		GRİD LAZER GRUBU	
	S-2° fiksasyon	P değeri*	S-2° fiksasyon	P değeri*
Tedavi öncesi	57.4 ± 27.4		53.4 ± 30.0	
6. hafta	69.4 ± 20.5	0.38	48.9 ± 32.2	0.89
3. ay	70.5 ± 23.2	0.37	52.2 ± 31.3	0.90
6. ay	76.4 ± 23.1	0.31	62.4 ± 29.6	0.57

S-2° fiksasyon = santral 2 derece fiksasyon yüzdeleri.

* : Tedavi öncesine göre p değeri.

Eşleştirilmiş t-testi.

Her iki çalışma grubundaki hastaların santral 4 derece fiksasyon yüzdeleri tablo-X'da verilmiştir, SRL ve grid lazer grubu kendi içinde karşılaştırıldığında her 2 grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. hafta, 3. ay, 6. ay santral 2 derece fiksasyon yüzdelerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca gruplar arasında tedavi öncesi, 6. hafta, 3. ay ve 6. aydaki santral 4 derece fiksasyon yüzdeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.433, p=0.060, p=0.525, p=0.130).

Tablo - XI: MP-1 mikroperimetri ortalama santral 4° fiksasyon yüzdeleri.

	SRL GRUBU		GRİD LAZER GRUBU	
	S-4° fiksasyon	P değeri*	S-4° fiksasyon	P değeri*
Tedavi öncesi	85.6 ± 14.1		82.1 ± 17.3	
6. hafta	92.3 ± 7.4	0.160	78.1 ± 22.2	0.700
3. ay	92.1 ± 12.1	0.240	79.3 ± 18.1	0.780
6. ay	94.1 ± 9.3	0.520	80.0 ± 19.6	0.900

S-4° fiksasyon = santral 4 derece fiksasyon yüzdeleri.

* : Tedavi öncesine göre p değeri.

Eşleştirilmiş t-testi.

SRL grubu ve grid lazer grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. hafta, 3. ay ve 6.ay MP-1 mikroperimetri ile santral 2 ve 4 derece içindeki fiksasyon stabiliteleleri ve yüzdeleri tablo-XII’de verilmiştir.

Tablo - XII: MP-1 mikroperimetri ile santral 2 ve 4 derece içindeki fiksasyon stabiliteleleri.

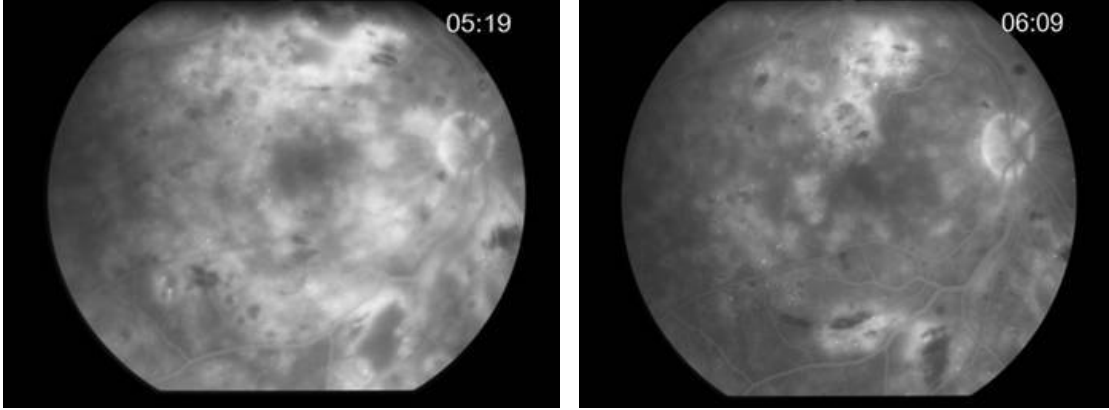
	SRL GRUBU			GRİD LAZER GRUBU		
	Stabil n (%)	Rölatif Unstabil n (%)	Unstabil n (%)	Stabil n (%)	Rölatif Unstabil n (%)	Unstabil n (%)
Tedavi öncesi	18 (34)	21 (40)	14 (26)	15 (33)	14 (31)	17 (36)
6. hafta	22 (42)	22 (42)	9 (16)	14 (31)	15 (33)	17 (36)
3. ay	23 (43)	19 (36)	11 (21)	14 (31)	15 (33)	17 (36)
6. ay	23 (43)	18 (34)	12 (23)	17 (36)	14 (31)	15 (33)

Tedavi öncesi ve takiplerde elde edilen FFA görüntülerindeki sızıntı miktarlarına göre hastalar tamamen azalma, kısmi azalma ve sızıntı alanlarının sebat etmelerine göre 3 grupta değerlendirildi. Her iki gruba ait tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. hafta, 3. ve 6. ay FFA değişimlerine ait göz sayıları yüzdeleri ile birlikte tablo-XIII’de verilmiştir. Anjiyografik olarak tamamen düzelme gösteren ve kısmi düzelme gösteren hasta sayıları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.36, p=0.72).

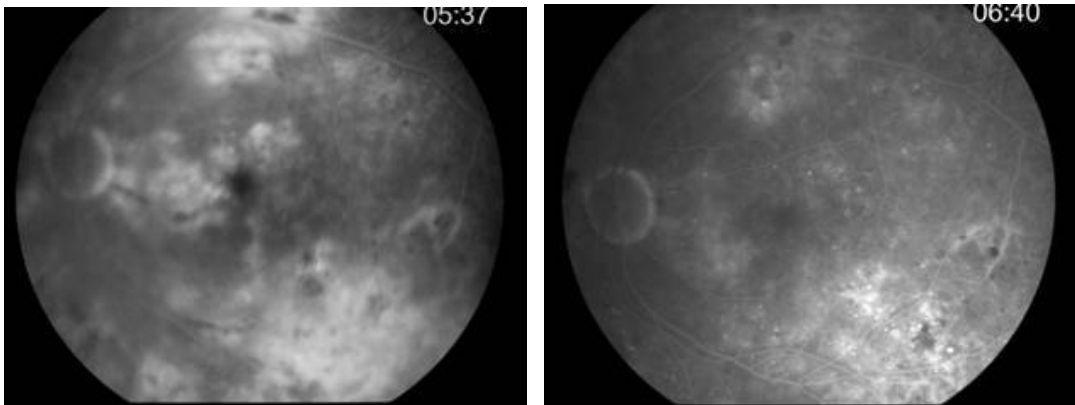
Tablo - XIII: FFA’daki değişimlerine göre göz sayıları.

	SRL GRUBU			GRUP GRİD		
	tamamen n (%)	kısmi n (%)	persistan n (%)	tamamen n (%)	kısmi n (%)	persistan n (%)
6. hafta	10 (19)	18 (34)	25 (47)	9 (20)	15 (31)	22 (49)
3. ay	13 (25)	23 (43)	17 (32)	22 (49)	13 (28)	11 (23)
6. ay	24 (45)	19 (36)	10 (19)	25 (57)	11 (23)	10 (20)

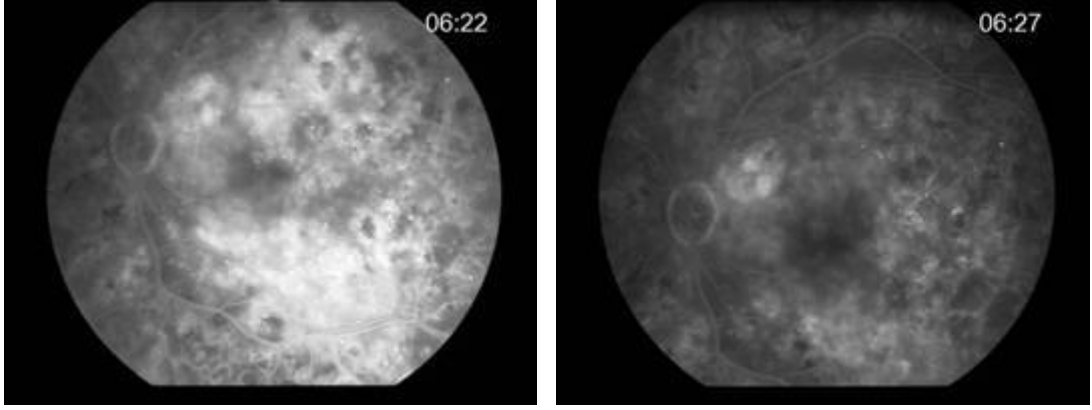
Şekil-5’de SRL grubundan sızıntı alanlarında kısmi azalma gösteren bir hastanın, Şekil-6’da tamamen azalma gösteren başka bir hastanın tedavi öncesi ve 6. ay FFA görüntüleri görülmektedir. Şekil-7’de grid lazer grubundan sızıntı alanlarında tamamen azalma gösteren bir hastanın, Şekil-8’de kısmi azalma gösteren başka bir hastanın tedavi öncesi ve 6. ay FFA görüntüleri görülmektedir.



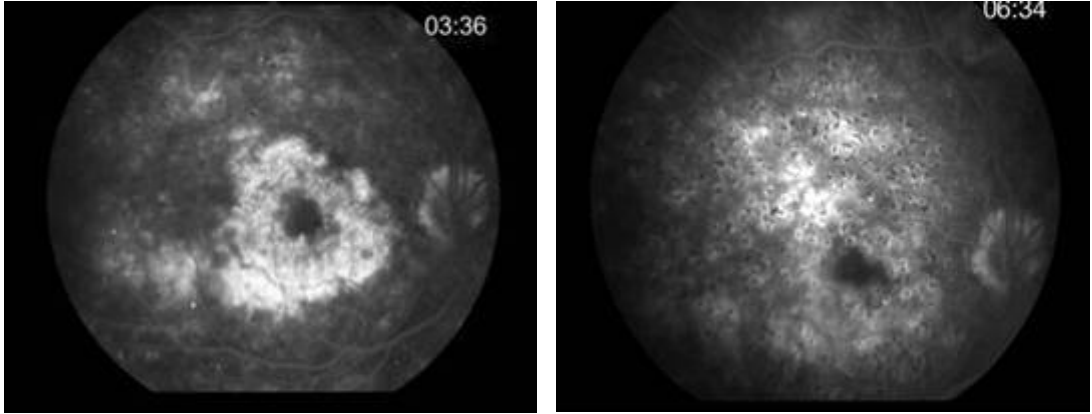
Şekil-5: SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve kısmi azalma gösteren tedavi sonrası 6.ay FFA görüntüsü.



Şekil-6: SRL grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tamamen azalma gösteren tedavi sonrası 6.ay FFA görüntüsü.



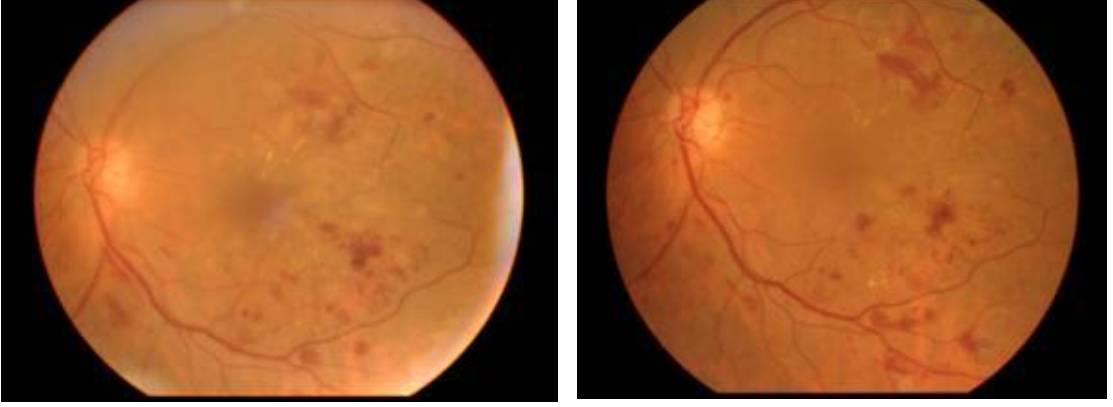
Şekil-7: Grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve tamamen azalma gösteren tedavi sonrası 6.ay FFA görüntüsü.



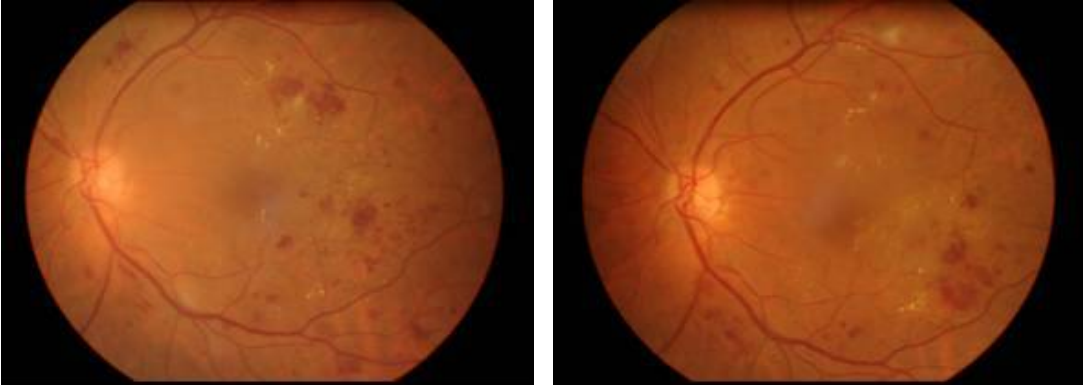
Şekil-8: Grid lazer grubundan bir hastanın tedavi öncesi ve kısmi azalma gösteren tedavi sonrası 6.ay FFA görüntüsü.

SRL grubundaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası, 6. hafta, 3. ay, 6.ay fundus renkli fotoğrafları değerlendirildiğinde hiçbir hastada lazer spotlarına ait skar dokusu izlenmedi. Grid lazer grubundaki tüm hastalarda lazer spotlarına ait skar dokusu mevcuttu. SRL grubundaki hastaların bazılarında lazer uygulanan alanlarda farklı sayılarda lazere ait sarı spotlar mevcut idi ve takiplerde oluşan bu sarı spotlarda skar dokusu gelişimi izlenmedi. Bazı hastalarda oluşan bu sarı spotlarda solma gözlenirken, bazı hastalarda ise takiplerde tamamen kaybolduğu izlendi. Şekil-9'da SRL grubundan bir hastanın tedaviden sonra 1.saat ve 10. gün

renkli fundus fotoğrafı görüntüsü verilmiştir. Şekil-10'da yine aynı hastanın 3. ve 6. ay fundus fotoğrafları yer almaktadır.



Şekil-9: SRL grubundan bir hastanın tedavi sonrası 1.saat ve 10. gün renkli fundus fotoğrafı görüntüsü.



Şekil-10: SRL grubundan aynı hastanın tedavi sonrası 3. ve 6. ay renkli fundus fotoğrafı görüntüsü.

SRL grubunda 3 hastada 6. ay takiplerindeki FFA'daki sızıntılarında azalma saptanmamasına rağmen görme keskinliklerinde 1 sıra ve üzerinde artış izlendi. Hastaların 3'ünde FFA'daki tamamen sızıntı azalmasına rağmen görme keskinlikleri tedavi öncesi ile aynı düzeyde kaldı, 2 hastada ise görme keskinlikleri azaldı. İki hastadan birinde 2 sıra, diğerinde ise 1 sıra azalma izlendi. Yine 6. ay kontrollerinde FFA da izlenen sızıntılardaki kısmi azalma gösteren gözlerdeki sızıntı azalma dereceleri ile görme keskinliklerindeki iyileşme

düzeyleyleri arasında korelasyon izlenmedi. Yani FFA bulgularındaki iyileşme seviyesi ile görme seviyelerindeki iyileşme aynı düzeyde değildi.

Grid lazer grubunda 6. ay takiplerinde 5 hastada FFA'daki sızıntılarında azalma saptanmamasına rağmen görme keskinliklerinde artış izlendi. Beş hastanın birinde 2 sıra artış, diğeryer 4 hastada 1 sıra artış mevcuttu. Hastaların 8'inde FFA'daki tamamen sızıntı azalmasına rağmen görme keskinlikleri tedavi öncesi ile aynı düzeyde kaldı, 2 hastada ise görme keskinlikleri azaldı. Her 2 hastada da 2 sıra azalma izlendi.

SRL grubunda 6. ay FFA'larında tamamen düzelme gösteren 24 hastanın 6'sında (%25) MP-1 mikroperimetritelerindeki santral 8° deki maküla duyarlılıklarında değışme saptanmadı, 2 hastada (%6) ise azalma izlendi. Santral 16° maküla duyarlılıklarında ise 4 hastada (%17) değışiklik izlenmedi, 5 hastada (%21) ise azalma saptandı. Grid lazer grubunda 6. ay FFA'larında tamamen düzelme gösteren 25 hastanın 10'unda (%40) MP-1 mikroperimetritelerindeki santral 8° deki maküla duyarlılıklarında değışme saptanmadı, 12 hastada (%48) ise azalma izlendi. Santral 16° maküla duyarlılıklarında ise 8 (%32) hastada değışiklik izlenmedi, 15 hastada (%60) ise azalma saptandı.

TARTIŞMA

Diabetik retinopatide yapılan lazer fotokoagulasyon tedavisinin esas amacı görme keskinliğini korumaktır. Görme keskinliğinin önündeki en önemli tehlike maküla ödemi olup, bu da dilate olan kapiller yataktaki sızıntı ve beraberinde gelişen RPE'nin bariyer ve pompa bozukluklarına bağlıdır. Lazerin, iyi transport yapmayan RPE'inde debridman yapmak ve iyi transport yapabilen yeni, canlı, RPE hücrelerinin çalışmayan hücrelerin yerine gelmesini sağlamak suretiyle maküla ödemini tedavi ettiği düşünülmektedir. Lazerin bir diğer tedavi edici mekanizması da RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları parçalayarak ödem sıvısının çözülmesi için yeni çıkış yolları oluşturmasıdır. Wilson ve arkadaşları (142) maymunlarda maküler grid fotokagülasyonunun retina üzerine etkisini araştırmışlardır. Diffüz DMÖ'de anormal retina damarlarından sızıntı söz konusu olduğuna göre grid tedavi ile anormal damarların toplam yüzeyi küçültülürse sızıntının da azalacağını ileri sürmüşlerdir.

Diabetik makülopatide görme, maküla ödemi nedeni ile veya sert eksudaların fovea merkezine ilerleyerek plak oluşturmasıyla azalır. DMÖ olan hastaların lazer fotokoagulasyonu ile tedavisinin sonuçlarını inceleyen çalışmalarda tedavi edilen gözlerde, aynı şartları taşıyan tedavi edilmemiş gözlerle göre uzun dönemde daha iyi görme keskinliğinin elde edilebileceği, görme keskinliğinde artış olmasa bile büyük oranda stabilizasyon sağlanabileceği bildirilmiştir.

Günümüzde diabetik maküla ödeminde uygulanan lazer tedavi yöntemi grid lazer fotokoagulasyonudur. ETDRS'ye göre grid tedavisi makülanın merkezinden 500 mikron uzaklıktan başlayarak optik sinir kenarına 500 mikron kadar yaklaşılarak papillomaküler demet içine girebilen 0.1 saniye süreli, spotlar kullanılması önerilmiştir (6).

ETDRS, KAMÖ nedeniyle görme keskinliğinde azalma riski olanlara lazer tedavisinin yararını göstermiştir (6). Diffüz kalınlığı olan vakalarda foveal avasküler zonu da içeren parafoveal alana grid paternde lazer tedavisi ile desteklenebilir. Bununla birlikte lazerin yararlı etkileri retinal fotoreseptörlerin ciddi harabiyeti ile beraberdir. Öngörülebilir yan etkileri arasında tedavi sonrası

atrofik skara bağlı parasantral yoğun skotom, santral 10° eşik hassasiyetinde jeneralize azalma, koroidal neovaskularizasyon ve subfoveal fibrozis yer alır (11,143-147).

Farklı araőtırmalar da grid lazer fotokoagülasyonun etkinliğinin sınırlı olduğu görölmüő ve lazer skarının progresif olarak büyümesi sonucu makülanın olumsuz etkilenebileceği gösterilmiştir (10,33).

Grid lazer tedavisinin yan etkilerinden kaçınılması amacı ile RPE'nin selektif hasarı sağlanarak koroid ve nöral retinanın korunması ile skotom oluőmasının engellenmesi için çalışmalar yapılmıőtır. Bu durum özellikle maküla alanında yararlı olacaktır (148). Bu amaçla DMÖ, drusen, SSR gibi RPE fonksiyonunun azalması sonucu gelişen bazı retinal hastalıklarda selektif retinal lazer denenmiőtir. RPE'nin selektif harabiyeti sonucu komşu intakt RPE proliferasyonu ve migrasyonu sağlanarak hastalıklı retina alanlarında metabolizma iyileşmesi olduğu düşünölmüőtür (148). Çalışmamızda DMÖ hastalarında SRL tedavisinin, görme keskinliği, FFA, MP-1 mikroperimetri ve HRT-2 ödem indeks sonuçlarına dayanılarak etkinliğini inceledik. Günümüzde selektif retinal lazer fotokoagülasyon için üretilmiőt bir lazer ünitesi olmaması nedeni ile glokomda lazer trabeküloplasti için kullanılan 532 nm dalęa boylu Q-anahtarlı frekans katlamalı Nd-YAG lazeri kullandık.

SLT, düşük enerji ve kısa pulse süresi (nanosaniye) kullanılarak çevredeki trabeküler kollajen demetlerin ve nonpigmente hücrelerin termal hasardan korunduğu pigmente trabeküler ağ hücrelerin izole deströkte edildiği bir yöntemdir. Primer açık açılı glokom, psödoeksfoliyatif, pigmenter, normotansif glokom ve oküler hipertansiyonda kullanılmaktadır. Ortalama uygulanan enerji 0.6-0.9 mJ, spot büyüklüğü 400 µm ve uygulama süresi 3 nanosaniyedir (151). SLT kavramı glokomda kullanılan geleneksel argon lazer tedavileri sonucu ortaya çıkan yan etkileri azaltmak amacı ile oftalmolojiye girmiştir. Glokomda uygulanan lazer trabeküloplasti, ön kamara ile Schlemm kanalı arasına, trabeküler ağda delik oluőtürmek suretiyle bir kanal oluőtürür. GİB'ni düőtürmek amacı ile 1970'lerden itibaren trabeküler ağa lazer uygulaması kullanıma girmiştir (149). Geleneksel tedavide ALT, trabeküler ağda termal koagulatif hasar oluőtürür, ısı çevredeki yapısal kollajen fibrilleri hasara uğratar ve akımı artırarak GİB

azalmasını sağlar. Uygulama sonrası GİB artışı, iritis, periferik anterior sineşi gibi yan etkileri nedeni ile Latina ve Park frekans katlamalı Nd-YAG lazeri kullanarak pigmente trabeküler ağın selektif olarak hedef alındığı çevredeki non-pigmente hücrelerin korunduğu yeni bir tedavi seçeneğini ortaya çıkarmışlardır (113).

SLT etki mekanizması, aköz humörün dışa akımı artırarak göz içi basınç azalmasını sağlamaktır. Uygulama sonrası trabeküler ağda pigmente hücrelerdeki melanin ısıyı absorbe eder, atım süresi çok kısadır termal hasar oluşmaz ve çevredeki dokulara yayılım göstermez. SLT'nin GİB'ni düşürmedeki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar, makrofajların önemli rol oynadıklarını göstermiştir (150). SLT sonrası interlökin-1, tümör nekroz faktör, doku büyüme faktörü- β gibi kemotaktik ve büyüme faktörlerin arttığı gösterilmiştir. Bu sitokinler makrofajları aktive eder ve aktive makrofajlar SLT ile hasarlanmış trabeküler ağdaki pigmente hücre ve granülleri temizlerler. Trabeküler dokudaki debrislerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesi ve sağlıklı trabeküler doku oluşumu sitümülasyonu ile aköz humörün uvea-skleral yoldan dışa akımı artar. Farklı çalışmalarda SLT'nin GİB düşürme etkisi %17- %35 olarak gösterilmiştir (151,152).

İnsan kadvralarında yapılan histolojik çalışmalar, SLT'nin uvea-trabeküler doku veya kornea-skleral koagulatif hasar oluşturmadığını göstermiştir. Pigmente trabeküler hücrelerde intrasitoplazmik pigmente granüllerde çatlamlar izlenmiştir. Bu minimal sitolojik hasarlar nedeni ile SLT'nin teorik olarak 2 avantajı vardır. Birincisi yüksek güvenlik profili, diğeri ise tekrarlanabilirliğidir. SLT sonrası in vivo ve in vitro çalışmalar SLT pulse süresinin (3 nanosn) pigmente trabeküler ağ hücrelerindeki hedef kromoforun termal relaksasyon zamanından çok daha kısa olduğunu göstermiştir. Termal relaksasyon zamanı, kromoforun elektro-magnetik enerjiyi termal enerjiye dönüştürmesi için gereken absolu zaman olarak tanımlanır ki melaninin termal relaksasyon zamanı yaklaşık 1 mikrosaniyedir. SLT pulse süresi çok kısa olduğu için ısı salınımı olmayacak ve çevredeki non-pigmente hücreler korunacaktır (153). Çalışmamızda da SLT'de kullanılan lazer ayrı parametrelerle SRL oluşturmak için kullanılmıştır. SLT'nin amacı pigmente trabeküler hücrelerin hasarı ve sağlıklı trabeküler doku oluşunun sitümülasyonudur. SRL amacı da RPE'nin hasarı ve sağlıklı RPE hücrelerin

sitümülasyonudur. Bu bilgiler ve çalışmalar ışığında Tango-SLT&Nd. YAG Lazer cihazı 400 mikron çap, 3 nanosaniye süre, 0.3 milijoule enerjili parametreleri ile çalışmamızda kullanılmıştır.

DMÖ tedavisinde yararlı etkinin yeni sağlıklı RPE bariyeri oluşmasına bağlanmaktadır (33). Sonra, üretilen growth faktörler ile RPE metabolizması ve pompa fonksiyonunda iyileşme retinal ödem çözülmesi ile sonuçlanır (127,154,155). SRL metodunda sorun selektif RPE hasarının nasıl sağlanacağıdır. RPE hücrelerindeki melanozomlar yeşil dalga boyundaki ışınların %50 sini absorbe ederler. Eğer lazer pulse süresi, diffüz ısı oluşum için gereken süreden daha kısa olursa elde edilen yüksek ısı absorbe edilen alanda lokalize olarak sınırlandırılabilir. Bu termal relaksasyon süresi olarak isimlendirilir. Brinkmann ve ark çalışmalarında, bir melanozomun termal relaksasyon süresini (Tr) 420 ns (suyun termal diffüzitesi kullanılarak), tüm RPE hücrelerinin kalınlığını yaklaşık 5µm kabul ederek RPE'nin termal relaksasyon süresini 10µs olarak belirlemişlerdir (129). Fakat bu parametreler bireysel farklılıklar göstermektedir. Melanozomların çevresindeki ısıyı hesaplamada diğer önemli bir parametre de onların absorpsiyon yetenekleridir. Bunu hesaplamak farklı melanin tiplerindeki çeşitlilik ve ışığın saçılması nedeni ile oldukça zordur.

RPE termal relaksasyon sürelerinin alt ve üst sınırlarındaki RPE hasar eşiğini incelemek için ns ve µs zaman birimi içeren 2 farklı pulse mod lazer sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan birisi, pulse süresi 250 ns ile 3 µs arasında ayarlanabilen 527 dalga boyundaki Q-switched, pulse-stretched Nd:YLF lazer olup diğeri pulse süresi 8 ns olan 532 nm dalga boyundaki Q-switched, frekans katlamalı Nd:YAG lazerdir (130). Brinkmann ve ark araştırmalarında (129), Lazer scanning mode=10 ile 569 mW eşik gücünde lazer uygulamalarında, hücrelerin %50 sini hasarlayan eşik doz ısısını 297 mj/cm² olarak, Lazer pulse=500 mod ile uygulamalarında ise hücrelerin %50 sini hasarlayan eşik doz ısısını 131 mj/cm² olarak saptamışlardır. Yine aynı çalışmada 8 ns pulse sürelerinde vaporizasyon eşiği ile hücre hasar eşiğini birbirine yakın bulmuşlardır. Mikrosaniyelik pulse süre rejimlerinde hücre hasar eşiğini anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır. Hücre hasarını indükleyen primer mekanizma bubble oluşumu olarak varsayılmaktadır. Tek melanozom hasar eşiği ile RPE hücre hasar

eşiği karşılaştırıldığında eşiğin düşük olmasının sebebi lazer uygulanan melenozomun çevresindeki melenozomların ısı katkısıdır. Yüksek pulse sürelerinde ve melenozomlar arası mesafe azalmalarında uygulanan melenozomun yüzeyel ısı piki artar. Elektron mikroskopi çalışmaları göstermiştir ki insanlardaki melenozomlar arası mesafelerde sıfır ile birkaç mikrometre gibi farklılıklar mevcuttur. Bundan dolayı mikrobuble oluşumu ilk olarak lazerin uygulandığı birbirine en yakın iki melenozomda ısı difüzyonu etkisi ile oluşur. Multiple pulse uygulamalarında RPE hasar eşiği azalır. Pulse süresi, pulse sayısı ve dalga boyu hasar eşiğinde etkilidir. Multiple pulse uygulamalarında bubble oluşumu termomekanikal etkiler ile ilişkilidir. Hücre volümünde küçük bir artış ve sonrası minimal hücre rüptürü ardışık olayları başlatabilir. Küçük fakat multiple hücre membranında oluşan stresler sadece birkaç alanda örneğin birbirine çok yakın melenozomlarda irreversible ölümcül defektlere yol açabilir. Pikosaniye ve femtosaniyeler ile oluşturulan multiple pulse tedavilerinde de sorumlu mekanizmanın termomekanik hasar olduğu düşünülmektedir (130).

SRL, RPE'nin hasarlandığı düşünülen retinal hastalıklarda yeni bir lazer seçeneğidir. Amaç, koroid, nöral retina ve fotoreseptörleri etkilemeden selektif olarak RPE'ni hasarlamaktır. Böylelikle tedavi ile irradia alanlara RPE hücre göçü ve proliferasyonu sağlanarak hastalıklı RPE alanlarında metabolizma iyileşmesinin olduğu tahmin edilmektedir. SRL tedavisinin hastalıklar üzerindeki klinik sonuçları RPE'nin proliferasyonunu düşündürmektedir. Marshall ve ark, indirekt etki ile fotokoagülasyonun lazer alanının uzağındaki RPE de hücrel bölünmeye yol açtığını göstermişlerdir (154).

SRL tedavisinde başlıca problem doz ayarlamasıdır. Eşik değerindeki dozlar ile oluşan lezyonlar ancak anjiyografik olarak gözlenebilmektedir. Belirli eşik değerlerde bile RPE'nin reaksiyonun bireysel farklılıklar gösterebileceğine dikkat çekmek gerekir. Yaşlı bireylerde RPE tabakası daha ince, melanin içerikleri daha az, bölünme yetenekleri daha zayıftır ve bu özellikler RPE'nin lazere reaksiyonlarında etkili olmaktadır.

Çalışmamızda uygulanan lazer pulse süresi (3 ns) oldukça kısa olup benzer çalışmalarda uygulanan pulse sürelerinin (200 ns, 1.7 µs ve üzeri değerler) altındadır. Kullandığımız lazerin spot çapı ise 400 µ olup benzer çalışmalarda

kullanılan spot çapı değerlerinden (160 μ) daha yüksektir. Pulse süresinin uygulanan melanozomdaki termal relaksasyon süresinden daha kısa olduğu düşünülürse melanozomlar içinde ısı piklerinin oluşmayacağı öngörülebilir. Kısa pulse süresi sayesinde her pulse süresi hedef RPE'nde kısa süreli ısı artışına neden olmaktadır. Bir sonraki lazer maruziyetinden önce ısı dağılır ve RPE'nde bir soğuma oluşur. Her pulse ile RPE'nden dışarı dağılan bu ısının çok düşük olacağı ve bunun da retinada hasar oluşturacak kadar anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda uyguladığımız lazerin çok kısa pulse süresinin RPE'nde çok az hasar veya RPE'nde sinyal görevi oluşturarak pompa fonksiyonlarını uyardığı ve ödemin azalmasına neden olduğunu varsaymaktayız.

SRL tedavisi uygulanan hastaların görme keskinliklerinde 6. ayda %33.9 gözde 2 sıra ve üstü, %67.9 gözde 1 sıra ve üstü artış tespit edildi. Görme keskinliği azalanlar ise olguların %15.1'ni oluşturmaktaydı. Saeed ve ark. klinik anlamlı maküla ödemi bulunan 39 hastanın 55 gözüne lazer tedavisi (frekans katlamalı Nd:YAG lazer, dalga boyu 532 nm, ortalama güç 108 mW, spot çapı 75 μ m, pulse süresi 50 ms) uygulamışlardır ve 6 aylık takip sonrası görme keskinliğinde, %20 iyileşme, %72 stabilizasyon, %7 kötüleşme saptamışlardır (156). Bandello ve ark. 532 nm dalga boylu Nd:YAG green lazer ile 24 diabetik hastanın diabetik maküla ödemi olan 29 gözünü 2 gruba ayırarak [14 göze klasik (47 atış, 140 mW güç), 15 göze hafif lazer (92 atış, 50 mW)] lazer tedavisi uygulamışlardır. Görme keskinliklerini ETDRS kartlarında ≥ 5 harf azalma, değişiklik olmayan ve ≥ 5 harf artma olarak değerlendirmişlerdir. Hafif lazer tedavisi uyguladıkları gruptaki 6 ay sonucunda görme keskinliklerinde %47 hastada ≥ 5 harf artma, %12 hastada ≥ 5 harf azalma ve %40 hastada değişiklik saptanmamıştır. Klasik tedavi uygulanan grupta ise %14 hastada ≥ 5 harf artma, %0 hastada ≥ 5 harf azalma ve %86 hastada değişiklik izlenmemiştir (157). C. Framme ve ark. 532 dalga boylu Nd:YAG lazer ile yaptıkları çalışmada maküla hastalığına sahip 26 hastaya SRL tedavisi uygulamışlar (ortalama güç 75-175 μ J, spot çapı 200 μ m, pulse süresi 800 ns) ve 6 aylık takiplerini sunmuşlardır. Tedavi uygulanan 14 hasta DMÖ'ne sahiptir ve bu hastaların görme keskinlikleri ETDRS eşeli ile değerlendirilmiştir. Görme keskinliklerinde 6 ay sonucunda 4

hastada (%28.6) 2 sıra ve üstü artış, 2 hastada (%14.3) 1 sıra ve üstü azalma, 8 hastada (%57.1) değişiklik saptamamışlardır (158).

Grid lazer yapılan hastalarımızda 6 aylık takip sonucunda görme keskinliğinde %62.2 gözde 1 sıra ve üstü, %35.6 gözde 2 sıra ve üstü artış izledik. Görme keskinliği %11.1 gözde ise azaldı. Shimura ve arkadaşları (159) yaptıkları bir çalışmada diffüz DMÖ olan 23 hastanın 45 gözüne temporal grid patern fotokoagülasyon uygulamışlar, gözlerin %43'ünde görme keskinliğinde 2 sıra ve üstü bir artış tespit etmişler. %91 gözde retinal kalınlıkta azalma tespit etmişlerdir. Ünal ve ark (160), grid fotokoagülasyon uyguladıkları olguların %90.3'ünde görme keskinliğinde korunma ve artış bildirmişlerdir. Çeliker ve ark (161) ise görme keskinliğinde korunma ve artışı, fokal makülopati grubunda %73.3, diffüz makülopati grubunda %72.3 olarak bildirmişlerdir. Lee ve ark (11), diabetik makülopati nedeniyle maküla bölgesine fotokoagülasyon uygulanan olgularda beş yıllık izlem sonucunda görmeye artma ve korunmayı %70.9 olarak bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda da grid lazer uyguladığımız hastaların, ortalama 6 aylık izlem süresince görmeye artma ve korunmayı %88.9 olarak belirledik.

Erken evrede RPE bariyerinin bozulması ile lokal ödem gelişir geç evrede bariyerin tekrar oluşması ve RPE'nin subretinal alandaki sıvıyı aktif transport ile koroide taşıması ile ödem kaybolur. Bu konuda yapılan çalışmalar, sürekli dalga lazer fotokoagülasyon sonrası kan-retina bariyerinin oluşması ve aktif transport ile fluoresinin kan-retina bariyerini geçişini tamamlaması için gereken süreyi 4 hafta olarak tanımlamışlardır (162). Çalışmamızda, SRL tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası takip kontrollerinde HRT-2 ile saptanan 6. hafta ve 3. aydaki ortalama ödem indeksindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ödem indeksinde 6. aydaki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı idi. Tedavi sonrası 6. hafta ve 3. ayda DMÖ'nde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir miktar ödemin azalması lazer uygulanan alanda sağlıklı RPE oluştuğunun bir göstergesi olabilir. DMÖ'de 6. ayda istatistiksel azalma ise, oluşan sağlıklı RPE'nin ödemi temizlemek için zaman gerektiğinin bir göstergesi olabilir. Bandello ve ark. 532 nm dalga boylu Nd:YAG green lazer ile 15 DMÖ olan göze hafif lazer (92 atış, 50 mW) tedavisi uygulayarak primer sonuçları OCT' de

retinal kalınlıktaki değişiklikler ile takip etmişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası OCT ile retinal kalınlık haritalarını belirleyerek foveal kalınlıkları karşılaştırmışlardır. Altı ay sonunda %43 hastada foveal kalınlık azalması, %36 hastada foveal kalınlık artması, %21 hastada foveal kalınlıkta değişiklik saptamamışlardır (157).

Çalışmamızda grid lazer tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası takip kontrollerinde HRT-2 ile saptanan ortalama ödem indekslerindeki azalma 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hudson ve arkadaşlarının (147) yaptığı bir çalışmada 24 KAMÖ olan göze grid lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. Görme keskinliği ve HRT-2 santral ödem indeksi ortalamaları değerlendirilmiştir. Üç aylık takip sonuçlarında görme keskinliğinde artma ve ödem indeksinde azalma saptamışlardır. Fakat ortalama ödem indeksindeki azalmanın ortalama görme keskinliğindeki artma ile korele olmadığı gözlenmiştir.

Anatomik foveanın santral 1.2-1.7 derecelik bölümü fiksasyonun yapıldığı yer olup "Optimal locus" olarak adlandırılır. Diyabetik maküla ödemi olan hastalarda santral fiksasyon etkilenmekte, tercih edilen retina alanı ortaya çıkabilmektedir. Diyabetik maküla ödemli gözler ile normal olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada, fiksasyon özellikleri, maküler ışık duyarlılığı, görme keskinliği kıyaslanmış ve diyabetik grupta fiksasyon stabilitesi önemli ölçüde azalırken, görme keskinliği, foveal ışık duyarlılığı ve foveal fiksasyon arasında korelasyon saptanmamıştır (163). Maküla ödemi olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise retinal duyarlılıklar ile maküla kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamış, klinik anlamlı maküla ödemi olan gözlerde normal gözlere göre maküla kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı artış, maküla duyarlılıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (164). Klinik anlamlı olmayan maküla ödemli gözlerde görme keskinliği ile maküla duyarlılıkları arasında korelasyon tespit edilmiştir.

Çalışmamızda MP-1 mikroperimetri ile elde edilen ortalama santral 8 derece maküla duyarlılıkları, SRL uygulanan hastalarda tedavi öncesi 9.04 ± 4.1 iken takip sonunda 6. ayda 8.59 ± 4.1 olarak saptanmıştır. Grid lazer uygulanan hastalarda tedavi öncesi ortalama santral 8 derece maküla duyarlılıkları 9.78 ± 4.9

iken takip sonunda 6.ayda 7.94 ± 4.4 olarak saptandı. SRL uygulanan hastalarda 6 ay sonunda santral 8° ortalama maküla duyarlılığı azalması istatistiksel olarak anlamlı değilken, grid lazer yapılan hastalarda maküla duyarlılığı azalması istatistiksel olarak anlamlı idi. Takipler sonucunda 6. aydaki santral 16° ortalama maküla duyarlılıkları azalması ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bilindiği gibi ödem, maküla duyarlılığını azaltmaktadır. SRL grubunda tedavi sonrası maküla ödemi azalmasına bağlı olarak duyarlılık artmakta fakat RPE hasarı nedeni ile bir miktar duyarlılık azalmakta ve sonuç olarak tedavi öncesi ve sonrası duyarlılıkta anlamlı bir değişiklik olmamaktadır. Grid lazer grubunda ise tedavi sonrası RPE ve nörosensorial tabakadaki hasar nedeni ile oluşan maküla duyarlılığındaki azalma, ödem iyileşmesi ile oluşacak duyarlılık artışından daha fazla olduğu için tedavi sonrası maküla duyarlılığında anlamlı bir azalma meydana gelmektedir.

Çalışmamızda, SRL grubunda tedavi öncesi gözlerde %34 stabil, %40 rölatif unstabil ve %26 unstabil fiksasyon mevcuttu. Takipler sonrası 6. ayda gözlerde %43 stabil, %34 rölatif unstabil ve %23 unstabil fiksasyon mevcuttu. Grid lazer grubunda tedavi öncesi gözlerde %33 stabil, %31 rölatif unstabil ve %36 unstabil fiksasyon mevcuttu. Tedavi sonrası 6. ayda gözlerde %38 stabil, %29 rölatif unstabil ve %33 unstabil fiksasyon mevcuttu. Sonuç olarak, diabetik maküla ödemi olan her iki grup hastalarda da fiksasyon belirgin şekilde etkilenmişti ve MP-1 mikroperimetri ile fiksasyon özellikleri kantitatif olarak değerlendirilebilmişti. Her iki grupta da fiksasyon özellikleri stabil fiksasyon yönünde değişmişti ve unstabil fiksasyon azalmıştı. Bu durumda her iki grupta tedavi ile ödem azalmasının fiksasyon stabilitesini olumlu yönde etkilediğini söyleyebiliriz.

Rohrschneider ve arkadaşları DMÖ olan 30 hastaya grid lazer tedavisi uygulamışlardır. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında scanning lazer oftalmoskop fundus perimetrisi ile maküla duyarlılıkları ve fiksasyon stabilitesini değerlendirmişlerdir. Sonuçta, 7 hastada ortalama maküla duyarlılığında 1 dB ve üzeri azalma, 15 hastada 1 dB ve üzeri artış, 8 hastada değişiklik saptamamışlardır. Fakat lazer spotlarına ait skarların geliştiği retina noktalarında belirgin maküla duyarlılık (13 dB'e ulaşan) azalmaları görülmüştür. Fiksasyon

stabilitelelerinde 9 hastada iyileşme, 5 hastada kötüleşme, 16 hastada değişiklik izlenmemiştir. Hastaların takip süresi ortalama 4 ay olup, hastaların görme keskinlikleri ile fiksasyon stabiliteleleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır (165).

Çalışmamızda 6 aylık takipler sonucunda SRL uygulanan gözlerin %19'unda anjiografik düzelme sağlanamazken diğer gözlerde (%81) tamamen veya kısmi olarak maküla ödeminde anjiografik azalma saptandı. Saeed ve ark. ETDRS sınıflamasına göre KAMÖ bulunan 39 hastanın 55 gözüne lazer tedavisi (frekans katlamalı Nd:YAG lazer, dalga boyu 532 nm, ortalama güç 108 mW, spot çapı 75 µm, pulse süresi 50 ms) uygulamışlardır. Tedavi sonrası hastaların FFA'larındaki DMÖ'ni, tamamen çözülme, kısmi çözülme, kötüleşme ve ödemde değişiklik olmamasına göre gruplara ayırmışlardır. Altı aylık izlem sonrasında 44 hastada (%80) tamamen ve kısmi çözülme, 10 hastada (%18) değişiklik saptanmazken 1 hastada (%2) ödemde artma izlenmiştir (156). Framme ve arkadaşları maküla hastalığı (DMÖ, YBMD, SSR) bulunan 26 hastaya lazer tedavisi uygulayarak 6 ay takip etmişlerdir. Tedaviyi 532 dalga boylu, 75-175 mJ enerjili, 200 µm spot çaplı Nd:YAG lazer ile yapmışlardır. SSR'li 4 hastanın hepsinde subretinal sıvıda kaybolma, 14 diabetik maküla ödemli hastanın 8'inde (%57) sert eksuda ve sızıntıda azalma, 8 YBMD hastasının 5'inde (%62) drusenlerde stabilizasyon, 3'ünde (%38) drusenlerde azalma saptamışlardır (158).

Daha önce SRL tedavisi uygulayan araştırmacılardan Roider ve ark. 12 diabetik makülopati, 10 yumuşak drusen, 4 santral seröz retinopati, hastalarını tedavi ederek 1 yıl takip etmişlerdir. Lazer sistemi olarak Nd:YLF lazer 527 nm dalga boylu, pulse süresi 1.7 µs, ortalama spot çapı 160 µm olarak uygulamışlar. Anjiografik görünebilen değer 350-500 mJ/cm² arasında bulunmuştur. Tedavi tipik olarak, oküler transmisyon ve pigmentasyon varyasyonları göz önüne alınarak 650 mJ/cm² olarak uygulanmıştır. Altı ay sonunda 12 diabetik hastanın 6'sında sızıntı azalması, 1'inde sızıntı artışı ve 5'inde sızıntıda değişiklik saptanmamıştır. Makülasında sert eksuda bulunan 10 DMÖ'li hastanın 6'sında eksuda azalması, 1'inde eksuda sayısında değişiklik izlenmezken, 2 hastada artış izlenmiştir. Yine aynı çalışmada yumuşak drusene sahip 10 YBMD hastasının 7'sinde drusen sayısında azalma, 4 SSR'li hastanın 3'ünde seröz dekolmanın

kaybolduğu bildirilmiştir (166). Bandello ve ark. DMÖ olan 15 hastaya 532 nm dalga boylu Nd:YAG lazer (92 atış, 50 mW gúç) tedavi uygulamışlardır ve 6 ay sonunda %63 hastada FFA' da sızıntıda azalma ve tamamen çözünmeye saptamışlardır (157).

SRL tekniğinin bireysel dozimetri, bireysel melanin farklılıkları, tedavi için uygun parametreleri içeren bir lazer ünitesinin henüz mevcut olmaması ve literatür çalışmalarında takip süresinin kısa olması, uzun dönem sonuçların bulunmaması gibi potansiyel problemleri mevcuttur. Bizim çalışmamızda SRL uyguladığımız hastalarda 6. ay kontrollerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinde artma, HRT- 2 ödem indekslerinde azalma, FFA da sızıntılarda azalma ve MP-1 mikroperimetri santral 8 ve 16 derece maküla duyarlılıklarında azalma saptanmaması ve maküla duyarlılığının korunması SRL ile sensorial retina hasar verilmediğini gösterebilir. Kısa pulse süreli tedavi uygulanması RPE hücrelerinde hasar oluşturmamış olabilir. Takipler sırasında yan etki ve komplikasyon izlenmedi. Elde ettiğimiz bu sonuçlar doğrultusunda; SRL'nin maküla ödemi tedavisinde grid lazer fotokoagülasyon kadar etkili olduğu ve lokalize skotomlar oluşturmayarak koroid ve nörosensorial retinaı koruduğunu söyleyebiliriz. Eğer bu tekniğin terapotik etkisi mevcut ve lokalize skotom oluşturmuyor ise hastalara tekrar aynı tedavinin uygulanabilmesi mümkün olacaktır. SRL tekniğinin önemini ortaya çıkarmak için, ETDRS'nin DMÖ tedavisinde belirlediği geleneksel argon grid lazer fotokoagülasyon ile eşik-altı RPE fotokoagülasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda SRL ve grid lazer DMÖ tedavisinde etkili bulunmuştur. SRL tedavisi uygulanan hastaların görme keskinliklerinde %84.9 artış ve stabilizasyon, %15.1 azalma tespit edildi. Grid lazer grubunda 6 aylık takip sonucunda görme keskinliğinde %89.9 artış ve stabilizasyon, %11.1 azalma saptandı.

SRL ve grid lazer fotokoagülasyon grubunda 6. ay da görülen ödem indeksindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

SRL grubunda 6 ay sonunda santral 8 ve 16 derece ortalama maküla duyarlılığı azalması istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun da, tedavi sonrası maküla ödemi azalmasına bağlı olarak duyarlılık artmakta fakat RPE hasarı nedeni ile bir miktar duyarlılık azalmakta, nörosensörial retinada hasar oluşmaması ve sadece RPE de oluşmuş olabilecek hasar ile birlikte maküla ödemi azalması sonucu duyarlılık artışına bağlı olabileceği düşünüldü.

Grid lazer fotokoagülasyon grubunda ise santral 8 ve 16 derece maküla duyarlılığında azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ve bu duyarlılıktaki azalmanın nörosensörial tabakadaki hasara bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda 6 aylık takipler sonucunda SRL uygulanan gözlerin %19'unda anjiyografik düzleme sağlanamazken diğer gözlerde (%81) tamamen veya kısmi olarak maküla ödeminde anjiyografik azalma saptandı. Grid lazer grubunda 6 ay sonunda %80 gözde tamamen veya kısmi azalma, %20 gözde anjiyografik ödemde değişme izlenmedi.

SRL grubundaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası, 6. hafta, 3. ay, 6.ay fundus renkli fotoğrafları değerlendirildiğinde hiçbir hastada lazer spotlarına ait skar dokusu izlenmedi. Grid lazer grubundaki tüm hastalarda lazer spotlarına ait skar dokusu mevcuttu. SRL grubundaki hastaların bazılarında lazer uygulanan alanlarda farklı sayılarda lazere ait sarı spotlar mevcut idi ve takiplerde oluşan bu sarı spotlarda skar dokusu gelişimi izlenmedi. Bazı hastalarda oluşan bu sarı spotlarda solma gözlenirken, bazı hastalarda ise takiplerde tamamen kaybolduğu izlendi. SRL grubunda takipler süresince lazere ait yan etkiler saptanmazken, grid lazer grubunda atrofik skar spotları gözlemlendi.

Çalışmamızda DMÖ tedavisinde SRL ve grid lazer fotokoagülasyon etkili bulunmuştur.

ÖZET

AMAÇ: Diabetik maküla ödemi (DMÖ) tedavisinde selektif retinal lazerin (SRL) etkinliğini saptamak ve SRL'nin görme keskinliği ve DMÖ regresyonu üzerindeki etkilerini grid lazer fotokoagulasyonu ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM: Diabetik maküla ödemi olan 84 hastanın 99 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Birinci grup selektif retinal lazer tedavi grubu, 2. grup grid lazer tedavi grubu idi. Hastalar 6 ay takip edildi. Tedavi öncesi, tedaviden sonra 1. hafta, 6. hafta, 3. ay ve 6. ay ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Hastalar tedavi öncesi, tedaviden sonra 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda FFA, ETDRS eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EDGK), HRT-2 maküla modülü ile ödem indeksi, MP-1 Mikroperimetri ile santral 8° ve 16° ortalama maküla duyarlılığı ve fiksasyon stabilite yüzdeleri değerlendirildi.

BULGULAR: Ortalama diabetes mellitus süreleri, yaş, cinsiyet bakımından gruplar arası istatistiksel fark yoktu (sırasıyla $p=0.083$, $p=0.063$, $p=0.069$). Görme keskinliği logaritmik ortalaması, SRL grubu için tedavi öncesi 0.52 ± 0.35 iken tedavi sonrası 1. hafta 0.49 ± 0.34 , 6. hafta 0.48 ± 0.34 , 3. ayda 0.41 ± 0.35 , 6. ayda 0.39 ± 0.34 olarak bulundu. Grid lazer grubu için görme keskinlikleri logaritmik ortalamaları tedavi öncesi 0.53 ± 0.31 iken tedavi sonrası 1. hafta 0.53 ± 0.35 , 6. hafta 0.50 ± 0.33 , 3. ayda 0.47 ± 0.33 , 6. ayda 0.44 ± 0.34 olarak bulundu. SRL grubu hastalarında tedavi öncesine göre 3. ay ve 6. ay görmelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.000$). SRL grubundaki hastaların %84.9'nda görme keskinliklerinde 6. ayda artış ve stabilizasyon saptandı. Grid lazer grubu hastalarında tedavi öncesine göre 6. ayda görme artışları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$). Grid lazer grubu hastaların %89.9' da 6 aylık takip sonucunda görme keskinliğinde artış ve stabilizasyon izlendi. SRL grubu hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. hafta, 3. ay, 6. ay ortalama HRT-2 maküla ödemi indeksleri 1.96 ± 0.52 , 1.53 ± 0.46 , 1.47 ± 0.50 ve 1.24 ± 0.58 iken, grid lazer grubunda 2.08 ± 0.4 , 1.85 ± 0.34 , 1.66 ± 0.31 ve 1.41 ± 0.39 idi. Her iki grupta da

6. ay HRT-2 maküla ödemi indeksleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p=0.000$, $p=0.000$). SRL grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. hafta, 3. ay, 6. ayda görülen santral 8° maküla duyarlılıkları 9.11 ± 4.1 , 9.02 ± 4.2 , 8.57 ± 4.3 ve 8.67 ± 4.1 iken grid lazer grubunda 9.79 ± 4.2 , 8.43 ± 4.6 , 8.06 ± 3.6 ve 7.78 ± 3.5 idi. SRL grubunda tedavi sonrası 3. ay ve 6. ayda görülen santral 8° maküla duyarlılıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmezken (sırasıyla $p=0.29$, $p=0.23$) grid lazer grubunda tedavi sonrası 3. ay ve 6. ayda görülen santral 8° maküla duyarlılıklarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0.00$, $p=0.00$). SRL grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda görülen santral 16° maküla duyarlılıkları 9.95 ± 3.8 , 9.98 ± 2.9 , 10.31 ± 4.2 ve 9.49 ± 3.9 iken grid lazer grubunda 11.06 ± 4.8 , 12.45 ± 3.2 , 10.04 ± 3.2 ve 9.39 ± 4.4 idi. SRL ve grid lazer grubunda tedavi sonrası 3. ay ve 6. ayda görülen santral 16° maküla duyarlılıklarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla SRL grubu için $p=0.48$, $p=0.24$, grid lazer grubu için $p=0.51$, $p=0.28$). SRL grubunda 6. ayda FFA'da 24 (%45) gözde tamamen, 19 (%36) gözde kısmi düzelme saptanırken grid lazer grubunda 25 (%57) gözde tamamen ve 11 gözde (%23) kısmi düzelme saptandı. Her iki grupta da koroidal neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi, subfoveal fibrozis ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlar görülmezken grid lazer grubundaki tüm hastalarda lazere ait atrofik skar spotları gelişti.

SONUÇ: Selektif retinal lazer fotokoagülasyon diabetik maküla ödemi tedavisinde görme keskinlikleri, HRT-2 ödem indeksleri, FFA'daki bulguları ile grid lazer fotokoagülasyon tedavisine benzer sonuçlar vermiştir. SRL grubunda mikroperimetrik olarak santral 8° maküla duyarlılığının korunuyor olması, nörosensorial retinaya hasar vermeden retina pigment epitelinin selektif olarak uyarıldığını gösteriyor olabilir. SRL'nin yan etki insidansının düşük olması tekrarlayan uygulamalara izin veriyor olması bir avantaj gibi görünmektedir. SRL'nin etkisini tam olarak değerlendirebilmesi için ileri klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

SUMMARY

OBJECTIVE: To investigate the efficacy of selective retina laser (SRL) in the treatment of diabetic macular edema (DME); comparing the effects of SRL on visual acuity and resolution of DME with conventional grid laser photocoagulation.

MATERIAL AND METHOD: Ninety-nine eyes of 84 patients with diabetic macular edema were enrolled in the study. The patients were divided into two groups. The first group was treated with the SRL and the second group was treated with grid laser photocoagulation. The patients were observed for 6 months. Detailed ophthalmological examination was done before and after the treatment, in the 1st week, 6th week, 3rd month and 6th month. Patients were evaluated by ophthalmoscopy, fluorescein angiography (FFA), best corrected visual acuity (BCVA) was measured by ETDS chart, macular edema index was evaluated by Heidelberg Retina Tomography (HRTII) and, fixation stability and mean retinal sensitivity within central 8° and 16° were measured by microperimetry (MP-1) at pretreatment, week 6, month 3 and 6.

RESULTS: The differences of mean duration of diabetes mellitus, age, and sex between the groups were not statistically significant ($p=0.083$, $p=0.053$, $p=0.069$, respectively). In the SRL group mean logMAR BCVA was 0.52 ± 0.35 , 0.49 ± 0.34 , 0.48 ± 0.34 , 0.41 ± 0.35 and 0.39 ± 0.34 at pretreatment, week 1, week 6, month 3 and month 6, respectively. In the grid laser group mean logMAR BCVA was 0.53 ± 0.31 , 0.53 ± 0.35 , 0.50 ± 0.33 , 0.47 ± 0.33 and 0.44 ± 0.34 at pretreatment, week 1, 6, month 3 and 6, respectively. In the SRL group increase in vision at 3rd and 6th month after the treatment were statistically significantly compared to baseline measurements ($p=0.002$, $p=0.000$ respectively). An increase or stabilization of vision was determined at month 6 in 84.9% of patients in the SRL group. In the grid laser photocoagulation group increase in vision at month 6 after treatment was statistically significant compared to baseline measurements ($p=0.003$). An increase or stabilization of vision was determined at month 6 in 89.9% of patients in the grid laser photocoagulation group. Edema index was was

1.96±0.52, 1.53±0.46, 1.47±0.50 and 1.24±0.58 after SRL and of 2.08±0.4, 1.85±0.34, 1.66±0.31 and 1.41±0.39 after grid laser at pretreatment, week 6, month 3 and 6 respectively. In the SRL and grid laser photocoagulation group decrease in edema index at 6th month after the treatment was significantly different from baseline measurements (p=0.000, p=0.000 respectively). Mean retinal sensitivity at central 8 degree were 9.11±4.1, 9.02±4.2, 8.57±4.3 and 8.67±4.1 in the SRL group and 9.79±4.2, 8.43±4.6, 8.06±3.6 and 7.78±3.5 in the grid laser group at pretreatment, week 6, month 3rd and 6th respectively. No significant retinal sensitivity changed at month 3, month 6 after SRL treatment was seen (p=0.29, p=0.23 respectively) whereas statistically significant decrease was detected at month 3, month 6 after grid laser treatment (p=0.00 at month 3 and 6). Mean retinal sensitivity at central 16 degree were 9.95±3.8, 9.98±2.9, 10.31±4.2 and 9.49±3.9 in the SRL group and 11.06±4.8, 12.45±3.2, 10.04±3.2 and 9.39±4.4 in the grid laser group at pretreatment, week 6, month 3 and month 6 respectively. No significant change in retinal sensitivity (p=0.48 and 0.24 at month 3 and 6) after SRL and grid laser treatment (p=0.51 and 0.28 at month 3 and 6) was detected by MP-1. At month 6, FFA showed complete resolution of edema in 24 (45%) eyes and partial resolution of edema in 19 (36%) eyes in SRL group whereas 25 (57%) eyes showed complete resolution and 11 (23%) eyes partial resolution in the grid laser group. No complication such as choroidal neovascularisation, vitreous haemorrhage, subfoveal fibrosis and retinal detachment occurred in both groups whereas atrophic scar spots due to laser treatment developed in all patients in the grid laser group.

CONCLUSION: Treatment of DME by SRL was found to be as effective as grid laser photocoagulation with visual acuity, HRT-2 edema index and FFA. In the SRL group, preservation of the central 8° macular sensitivity may indicate that RPE is stimulated or damaged selectively without injury to neurosensorial retina. The low incidence of side effects and possibility of repeated applications seem to be advantageous of SRL. Further clinical studies are warranted for evaluation of SRL effects precisely.

KAYNAKLAR

1. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr* 2001;131:354-360.
2. Howlett HCS, Bailey CJ. A risk-benefit assesment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 1999;20:489-503.
3. G. Reaven ve T. Strom. *Tip 2 Diabet – Sorular ve Cevaplar* 2003. S:5.
4. Satman I, Yılmaz MT, Şengül AM, et al and the TURDEP group: Population based study of diabetes and the risk chracteristics: final results of the TURDEP, *Diabetologia* 2000;43:433.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91:1-9.
6. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
8. Stefansson E, Bek T, Porta M, et al. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:374-385.
9. Atmaca L. Maküla ödemi: Klinik seyir. *Ret-Vit* 2000;8:18-26.
10. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986;93:989-997.
11. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-1602.
12. Nohutçu GS, Bankeroğlu F, Kohen D. Diabetik maküla ödeminde fokal ve grid argon lazer fotokoagülasyon sonuçlarımız. Andaç K, Menteş J, Yağcı A ve ark, editörler. *TOD XXVII. Ulus Kong Bult* (1993) İzmir: Yenyol Matbaası, 1991; 913.

13. Arsan AK, Beştaş H, Sargın M, et al. Diabetik maküla ödeminde lazer fotokoagölasyon uzun dönem görme keskinliği sonuçları. MN Oftalmoloji 1998;5:369-373.
14. Ünal M, Akman A, Yaylalı V, et al. Diffüz diabetik maküla ödeminde lazer fotokoagölasyon ve asetazolamid etkinliğinin karşılaştırılması. T Oft Gaz 1999;29:421-425.
15. Fong DS, Ferris FL 3rd, Davis MD, et al. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol 1999;127:137-141.
16. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. In: Erdoğan G, ed. Endokrinoloji: Temel ve Klinik. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2005:342-348.
17. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. Pharmacoeconomics 1995;8:1-11.
18. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-1556.
19. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27:5-10.
20. Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Pruneda L, et al. The effect of the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, on the progression of diabetic retinopathy. J Diabetes. Complications: 1992;6:131-137.
21. The DCCT research group (The diabetes control and complication trial): design and methodologic considerations for the feasibility phase. Diabetes 1986;35:530-545.
22. The DCTT research group: Diabetes control and complications trial update. Diabetes Care 1990;13:427-433.
23. Kohner EM. Diabetic retinopathy. BMJ 1993;307:1195-1199.
24. Kador PF, Kinoshita JH. Role of aldose reductase in the development of diabetes associated complications. Am J Med 1985;79:8-12.

25. Frank RN. Etiologic mechanism in diabetic retinopathy. In: Ryan S S, ed. *Retina Vol:2 Medical retina* St. Louis CV Mosby 1989;301-326.
26. Buzney SM, Frank RN, Varna SD et al. Aldose reductase in retinal mural cells. *Invest Ophthalmology Vis Sci* 1977;16:392-396.
27. Frank RN, Keim RS, Kennedy A, et al. Galactose induced retinal capillary basement membrane thickening; prevention by sorbinil and aldose reductase inhibition. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:1519-1524.
28. Arısoy İ. Diabetik anjiyopati ve tedavisi *Türk Diabet Yıllığı*. İstanbul Nurettin Uycan cilt ve basım sanayi 1984;93-111.
29. Robinson WG. The polyol pathway in the retina. Abst. The polyol pathway and complications of diabetes. XII. International IDF congress, 1985.
30. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1975;26:521-536.
31. Cagliero E, Maiello M, Boeri D, et al. Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. *J Clin Invest* 1988;82:735-738.
32. Orledge A, D'Amore PA Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes of smooth muscle cells. *J Cell Bio* 1987;105:1455-1462.
33. Bresnick GH. Diabetic Maculopathy. *Ophthalmology* 1983; 90:1301-1317.
34. Ditzel J. Affinity hypoxia as a pathogenic factor of microangiopathy with particular reference to diabetic retinopathy. *Acta Endocrinol* 1983;238:39-55.
35. De la Rabia G, Ohver FJ, Inoguchi T, et al. Induction of resistance to endothelin 1's biochemical action by elevated glucose levels in retinal pericytes. *Diabetes* 1992;41:1533-1539.
36. Sulhvan PM, Davies EG, Caldwell G, et al. Retinal blood flow during hyperglycemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2041-2045.
37. Bili A. Ocular Circulation. In: Moses RA, editor. *Adler's Physiology of the eye: Clinical Application*. St. Louis: Mosby 1981;193-194.
38. Hickam JB, Sieker HO. Retinal vascular reactivity in patients with diabetes mellitus and with atherosclerosis. *Circulation* 1960;22:243-246.

39. Shotliff KP, Chibber R, Wang ZD, et al. The effect of hipoxia and basic FGF on endothelial cell proliferation. *Dibetologica* 1993;36:70-72.
40. Frank NR. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991;98:586-593.
41. Hanneken A, Litty GA, Me Leod DS, et al. Localization of basic fibroblast growth factor to the developing capillaries of the bovine retina. *J Cell Physiol* 1989;138:15-20.
42. Noji S, Matsuo T, Kayama E, et al. Expression patern of acidic and basic fibroblast growth factor genes in adult rat eyes. *Biochem Biophys Res Commi* 1990;1688:343-349.
43. Ussman JH, Lazarides E, Ryans J. Fractional retinal detachment; a cell mediated avent. *Arch Ophthalmol* 1981;99:869-872.
44. Davis MD. Vitreus contraction in proliferatif diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1964;74:741-751.
45. Sebag J. Effects of diabetes on vitreous collagen and role of vitreous in proliferatif diabetic retinopathy. *Proceedings of club Jules 18. meeting.* 1992;6-10.
46. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık, 1989:161-166.
47. Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology CD ROM* edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins,1993.
48. Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Clinical Practice Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
49. Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology, Second Edition (CD avaliable)*. St. Louis; Mosby, 2004.
50. Flynn HW, et. al. Basic Anatomy. In: Grand ME, Bressler NM, Brown GC, et al (eds). *Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1999-2000;7-11.
51. Williams PL, Warwick R. *Gray's Anatomy*. London: Churchill Livingstone, 1980:1163-1176.
52. Aydın P, Akova YA. *Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:34-35
53. Aydın P, Akova YA. *Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:15-18

54. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, et al. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998;158:998-1004.
55. Fong DS, Ferris FL, Davis MD. ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmology* 1999;127:137-161.
56. Ashton N. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br J Ophthalmology* 1963;47:521-538.
57. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. *Arch Ophthalmol* 1961;66:100-112.
58. Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes* 1987;36:808-812.
59. Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmology* 1970;69:403- 413.
60. De Venecia G, Davis M, Engerman R. Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy, I: Histology and fluorescein angiography of microaneurysms. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1766-1773.
61. Krupin T, Waltman SR, Szewczyk P, et al. Fluorometric studies on the blood-retinal barrier in experimental animals. *Arch Ophthalmol* 1982;100:631-634.
62. Gillies MC, Su T, Stayt J, et al. Effect of high glucose on permeability of retinal capillary endothelium in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:635-641.
63. Gardner TW, Lieth E, Khin SA, et al. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2423-2427.
64. Wallow IHL, Engerman RL. Permeability and patency of retinal blood vessels in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:447-460.
65. Viores SA, Niel EV, Swerdloff JL, et al. Electron microscopic immunocytochemical evidence for the mechanism of blood-retinal barrier breakdown in galactosemic rats. *Exp Eye Res* 1993;57:723-735.

66. Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989;2:81-88.
67. Grunwald JE, Brucker AJ, Petrig BL, et al: Retinal blood flow regulation and the clinical response to panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1989;96:1518-1522.
68. Antonetti DA, Barber AJ, Lieth E, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occluding content: occludin expression is decreased in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998;47:1953-1959.
69. Bresnick GH, Segal P, Mattson D. Fluorescein angiographic and clinicopathologic findings. In: Little HL, Jack RL, Patz A, Forsham PH, eds: *Diabetic Retinopathy*. New York: ThiemeStratton; 1983:37-71.
70. Bresnick GH. Background diabetic retinopathy. *Retina*. The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto. 1994:1277-1318.
71. Bandello F, Roman Pognuz D, Polito A, et al. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Seminars in Ophthalmology* 2003;18:251-258.
72. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. ETDRS. *Arch. Ophthalmol* 1996;114:1079-1084.
73. Klein BE, Klein R and Moss SE . Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger onset diabetes of long duration. *AM J Ophthalmology* 1999;128:652-654.
74. Davis D, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-252.
75. Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM, et al. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997;104:466-472.

76. Takagi H, Otani A, Kiryu J, et al. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106:249-256.
77. Bayraktar MZ. Diabetik Maküla Ödemi ve Tedavisi, Eldem B, Aslan BS, Aydın P, Kasım R, Or M, Akata F, Can İ, Fırat E, Barlas B: Maküla Hastalıkları. Ankara: Şahin Matbaa, 2001;119-128.
78. Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy. Retina. Vitreous. Macula. WB Saunders Co. Toronto 1999:316-344.
79. Kadonosono K, Hoh N and Ohno S. Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *AM J Ophthalmology* 2000;130:740-744.
80. Gandorfer A, Messmer E, Ulbig M, et al. Resolution of Diabetic Macular Edema After Surgical Removal of the Posterior Hyaloid and the Inner Limiting Membrane. *Retina* 2000;20:126-133.
81. Chung MY. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina* 2000;20:121-125.
82. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1998;95:1335-1359.
83. Pandergast SD, Hassan T, Williams S, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *AMJ Ophthalmology* 2000;130:175-186.
84. Olk JR, Lee CM. The role of fluorescein angiography in diabetic retinopathy. In *Duane's Ophthalmology*. CD ROM Edition. 1998: Volume 113.
85. ETDRS Research Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144.
86. Özkan Ş. Maküla ödeminin tanısı. *Retina-Vitreus* 2000;8:7-17.
87. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetic treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmology* 1995;113:36-51.

88. The UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.
89. Roy MS, Klein R. Macular edema and retinal hard exudates in African-Americans with type I diabetes: The New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001;119:251-259.
90. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, et al. Diabetic macular edema: Risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:170-175.
91. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-1084.
92. Jirousek MR, Gillig JR, Gonzalez CM, et al. (S)-13-[(dimethylamino)methyl]-10, 11, 14, 15 - tetrahydro-4, 9:16,21-dimetheno-1H, 13H-dibenzo[e,k] pyrrolo [3,4h] [1,4,13] oxadiazacyclohexadecene-1,3(2H)-dione(LY333531) and related analogues: isozyme selective inhibitors of protein kinase C beta. *J Med Chem* 1996;39:2664-2671.
93. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996;272:728-731.
94. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective β -isoform-selective inhibitor. *Diabetes*.1997; 46:1473-1480.
95. Danis RP, Bingaman DP, Jirousek M, et al. Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKC beta inhibition with LY333531. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:171-179.
96. Schepens CL, Avila MP, Trempe CC. Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28:499-504.
97. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, et al. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001;131:44-49.

98. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud A, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Euro J Pharmacol* 1998;341:309-315.
99. Nauck M, Roth M, Tamm M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is down regulated by corticosteroids: *Am J Resp. Cell Mol Biol* 1997;16:398-406.
100. Tachi N. Surgical management of macular edema. *Semin Ophthalmol* 1998;13:20-30.
101. Davis D, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-252.
102. Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM, et al. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997;104:466-472.
103. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type 1 diabetes incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995;102:1170-1176.
104. Thomas AC, Armando GA, Bernard Z. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2003;26:2653-2664.
105. Chung MY. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina* 2000; 20:126-133.
106. Glazer BM, Campochiaro PA, Davis JL, et al. Retinal pigment epithelial cells release inhibitors of neovascularization. *Ophthalmology* 1987;94:780-784.
107. Meyer-Schwickerath G. Koagulation der Netzhaut mit Sonnenlicht. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 1949;55:256-259.
108. Mainman TH. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature* 1960;187:493-497.
109. Birngruber R. Die Lichtbelastung unbehandelte Netzhautareale bei der Photokoagulation. *Fortschr Ophthalmol* 1984;81:147-149.

110. Lorenz B, Birngruber R, Vogel A. Quantifizierung der Wellenlangenabhängigkeit lazerinduzierter Aderhauteffekte. *Fortschr Ophthalmol* 1989;86:644-654.
111. Marshall J, Mellerio J. Pathological development of retinal lazer Photocoagulations. *Exp Eye Res* 1968;7:225-230.
112. Wallow IH, Birngruber R, Gabel VP, et al. Netzhautreaktion nach intensivlichtbestrahlung. *Adv Ophthalmol* 1975;31:159-232.
113. Latina MA, Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: In vitro studies of pulsed and CW lazer interactions. *Exp Eye Res* 1995;60:359-371.
114. Roider J, Michaud NA, Flotte TJ, et al. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1786-1792.
115. Gabel VP, Birngruber R, Hillenkamp F. Visible and near infrared light absorbtion in pigment epithelium and choroid. In: Shimizu K, ed. *International Congress Series No 450, XXIII Concilium Ophthalmologicum*, Kyoto. Princeton, NJ: Excerpta Medica 1978:658-62.
116. Roider J, Hillenkamp F, Flotte TJ, et al. Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short lazer pulses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8643-8647.
117. Roider J, Brinkmann R, Wirbelauer C, et al. Retinal sparing by selective retinal pigment epithelial photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1028-1034.
118. Birngruber R. Thermal modeling in biological tissue. In: Hillenkamp, Pratesi, Sacchi (eds.) *Lasers in biology and medicine*. New York: Plenum Pres, 1980:77-97.
119. Birngruber R, Hillenkamp F, Gabel VP. Theoretical investigation of lazer thermal injury. *Health Phys.* 1985;48:781-796 .
120. Schuele G, Rumohr M, Gereon H, et al. Thresholds and mechanisms for lazer exposure in the microsecond-to-milisecond time regimen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:714-719.

121. Wallow IH. Repair of the pigment epithelial barrier following photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1984;102:126-135.
122. Bulow N. The process of wound healing of the avascular outer layers of the retina. Light-and electron microscopic studies on the laser lesions of monkey eyes. *Acta Ophthalmol* 1978; 139:7-60.
123. Inomata H. Wound healing after xenon arc photocoagulation in the rabbit retina. *Ophthalmologica* 1975;170:462-474.
124. Herio W, Machemar R. Pigment epithelial repair. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:91-100.
125. Johnson RN, Mcnaught EI, Foulds WS. Effect of photocoagulation on the barrier function of the pigment epithelium. II.A study by electron microscopy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1977; 97:640-651.
126. Boulton ME, Khaliq A, Moriarty PJC, et al. Changes in growth factor expression in pig eyes following scatter laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:95.
127. Yoshimura N, Matsumoto M, Shimizu H, et al. Photocoagulated human retinal pigment epithelial cells produce an inhibitor of vascular endothelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1686-1691.
128. Matsumoto M, Yoshimura N, Honda Y. Increased production of transforming growth factor- β 2 from cultured human retinal pigment epithelial cells by photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:4645-4652.
129. Brinkmann R, Roeder J, Birngruber R. Selective retina therapy: A review on methods, techniques, preclinical and first clinical results. *Bul Soc belge Ophthalmol* 2006;302:51-69.
130. Brinkmann R, Hüttmann G, Rögner J et al. Origin of retinal pigment epithelium cell damage by pulsed laser irradiance in the nanosecond to microsecond time regimen. *Lasers Surg Med* 2000;27:451-464.
131. Schuele G, Elsner H, Hoerauf H, et al. Optoacoustic online dosimetry during selective RPE treatment. *Proc SPIE* 2004;5314:286-297.
132. Blackburn S. Enzyme structure and function. Newyork: Marcel Dekker, 1976.

133. Del Priore LV, Glazer BM, Quigley HA, et al. Response of pig retinal pigment epithelium to laser photocoagulation in organ culture. *Arch Ophthalmol* 1989;107:119-122.
134. Hergott GJ, Sandig M, Kalnins VI. Cytoskeletal organization of migrating retinal pigment epithelial cells during wound healing in organ culture. *Cell Motil Cytoskeleton* 1989;13:83-93.
135. Marshall J, Fankhauser F, Lotmar W, et al. Pathology of short pulse retinal photocoagulations using the Goldmann contact lens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1971;182:154-169.
136. Bülow N. The process of wound healing of the avascular outer layers of the retina, light and electron-microscopic studies on laser lesions of monkey eyes. *Acta Ophthalmol* 1978;139:7-60.
137. Marshall J. Interactions between sensory cells, glia cells and the retinal pigment epithelium and their response to photocoagulation. *Dev Ophthalmol* 1981;2:308-317.
138. Wallow IH, Tso Mo. Repair after xenon arc photocoagulation, II: a clinical and light microscopic study of the evolution of retinal lesions in the rhesus monkey. *Am J Ophthalmology* 1973;75:610-626.
139. Arend O, Remky A, Evans D, et al. Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1819-1824.
140. Okuyama M, Okisaka S. Automatic static threshold perimetry is useful for estimating the effects of laser photocoagulation on diabetic maculopathy. *Ophthalmic Res* 1998;30:207-215.
141. Remky A, Arend O, Hendricks S. Short-wavelength automated perimetry and capillary density in early diabetic maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:274-281.
142. Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, et al. Macular grid photocoagulation An experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol* 1988;106:100-105.
143. Sinclair SH, Alaniz R, Presti P. Laser treatment of diabetic macular edema: Comparison of ETDRS-level treatment with threshold-level treatment by

- using high-contrast discriminant central visual field testing. *Sem Ophthalmol* 1999;4:214-222.
144. Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, et al. Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990;97:503-510.
 145. Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992;113:652-656.
 146. Han DP, White WF, Burton TC. Submacular fibrosis photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992;113:513-531.
 147. Hudson C, Flanagan JG, Turner GS, et al. Correlation of a scanning laser derived oedema index and visual function following grid laser treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2003;87:455-461.
 148. Brinkmann R, Koop N, Özdemir M, et al. Targeting of the Retinal pigment epithelium by means of the rapidly scanned continuous wave laser beam. *Lasers in Surgery and Medicine* 2003;32:252-264.
 149. Van der Zypen E, Frankhauser F. Lasers in the treatment of chronic simple glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1972;102:147.
 150. Alvarado JA, Murphy CG. Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1769-1778.
 151. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, et al. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabekuloplasty (Selective laser trabekuloplasty). *Ophthalmology* 1998;105:2082-2090.
 152. Gracner T. Intraocular pressure response to selective laser trabekuloplasty in the treatment of primary open angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2001;215:267-270.
 153. Latina MA, Tumbocon JA. SLT evolves as a treatment for open angle glaucoma. *Rev Ophthalmol* 2001;8:118-118.
 154. Marshall J, Clover G, Rothery S. Some new findings of retinal irradiation by krypton and argon lasers. In: Birngruber, Gabel (eds) *Laser treatment and photocoagulation of the eye. Doc Ophthalmol Proc Series 36*. The Hague: Junk, 1984:21-37.

155. Yamamoto C, Ogata N, Takahashi K, et al. Immunolocalization of transforming growth factor- β 2 during wound repair after laser photocoagulation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:41-46.
156. Saeed M, Parmar D, Mchugh D. Frequency-doubled Nd:YAG laser for the treatment of exudative diabetic maculopathy. *Eye* 2001;15:712-718.
157. Bandello F, Polito A, Borrello M, et al. 'Light' versus 'classic' laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89:864-870.
158. Framme C, Brinkmann R, Birngruber, et al. Autofluorescence imaging after selective RPE laser treatment in macular disease and clinical outcome: A pilot study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1099-1106.
159. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Effective treatment of diffuse diabetic macular edema by temporal grid pattern photocoagulation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:270-280.
160. Ünal M, Günalp İ, Tezel T. Diabetik makülopatide fokal ve grid argon lazer fotokoagülasyon. *T Oftalmoloji Gazetesi* 1998;18:471-475.
161. Çeliker Ü, Esmertil S, Çelebi S, et al. Diabetik makülopatide fotokoagülasyon sonrası görsel sonuçlarımız. *Ret-Vit* 1995;3:384-387.
162. Zweig K, Cunha-Vaz J, Peyman G, et al. Effect of argon laser photocoagulation on fluorescein transport across the blood retinal barrier. *Exp Eye Res* 1981;32:323-329.
163. Kube T, Schmidt S, Toonen F, et al. Fixation stability and Macular Light Sensitivity in Patients with Diabetic Maculopathy: A Microperimetric Study with a Scanning Laser Ophthalmoscope. *Ophthalmologica* 2005;219:16-20.
164. Shah VA, Chalam KV. Letter regarding correlation of retinal sensitivity measured with fundus related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular oedema. *Eye* 2006; 20:1307-1308.
165. Rohrschneider K, Bültmann S, Glück R, et al. Scanning Laser Ophthalmoscope Fundus Perimetry Before and After Laser Photocoagulation for Clinically Significant Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2000;129:27-32.

166. Roider J, Brinkmann R, Wirbelauer C, et al. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular disease: A pilot study. *Br J Ophthalmol* 2000;84:40-47.