



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DIYABETİK RETİNOPATİ EVRELERİNİN VE
PANRETİNAL FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİSİNİN
OKÜLER PULS AMPLİTÜDÜ VE GÖZ İÇİ BASINCI
ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda Duygu SABUR

KAYSERİ-2013



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK RETİNOPATİ EVRELERİNİN VE
PANRETİNAL FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİSİNİN
OKÜLER PULS AMPLİTÜDÜ VE GÖZ İÇİ BASINCI
ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda Duygu SABUR

**Danışman
Prof. Dr. G. Ertuğrul MİRZA**

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösterici olan başta tez danışmanım Prof. Dr. G. Ertuğrul Mirza olmak üzere Prof. Dr. Hakkı Dođan, Prof. Dr. Kuddusi Erkılıç, Prof. Dr. Sarper Karaküçük, Prof. Dr. Cem Evrekliođlu, Prof. Dr. Ayşe Öztürk Öner, Doç. Dr. Koray Gümüş, Yrd. Doç. Dr. Hatice Ulusal Arda ve Yrd. Doç. Dr. Çađatay Karaca hocalarıma saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ağır çalışma Őartlarını gösterdikleri dayanıőma ve destekle hafifleten asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıőmaktan her zaman keyif aldığım hemőire, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan sevgili anneme ve babama, çok sevdiğim kardeőlerime, beni kendi çocuklarından ayrı tutmayarak desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen sevgili kayınvalidem ve kayınbabama, her zaman desteği ile yanımda olan sevgili eőim Uzm. Dr. Volkan Sabur'a ve varlığıyla mutluluğumuzu katlayan, moral ve motivasyon kaynağım olan canım kızım Defne'me sonsuz teşekkürler...

Dr. Seda Duygu SABUR

Haziran 2013, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
DİABETES MELLİTUS	3
DİYABETİK RETİNOPATİ	5
Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi	5
Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri.....	5
Diyabetik Retinopati Etyopatogenezi	8
Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma	9
Diyabetik Retinopati Tedavisi	15
GÖZÜN VASKÜLER ANATOMİSİ	22
OKÜLER KAN AKIMI	24
PASKAL DİNAMİK KONTÜR TONOMETRE	25
OKÜLER PULS AMPLİTÜDÜ (OPA)	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	53
TEZ ONAY SAYFASI	65

KISALTMALAR

BUN	: Kan Üre Azotu
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DEİGK	: Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği
DKT	: Dinamik Kontür Tonometre
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Maküla Ödemi
DRP	: Diyabetik Retinopati
E	: Erkek
ETDRS	: Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
FK	: Fotokoagülasyon
GİB	: Göz İçi Basıncı
ILM	: İnternal Limitan Membran
İGÜ	: İleri Glikozilasyon Ürünü
İRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
K	: Kadın
KAMÖ	: Klinik Anlamlı Maküla Ödemi
KMÖ	: Kistoid Maküla Ödemi
MA	: Mikroanevrizmalar
NADPH	: Nikotinamid Adenin Difosfat Hidrojen
NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NV	: Neovaskularizasyon
NVD	: Disk Üzerinde Neovaskularizasyon
NVE	: Retinanın Herhangi Bir Yerinde Neovaskularizasyon

OAD	: Oral Antidiyabetik
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OPA	: Oküler Puls Amplitüdü
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SKK	: Santral Korneal Kalınlık
SD	: Standart Deviasyon
TRD	: Traksiyonel Retina Dekolmanı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VIH	: Vitreus İçi Hemoraji
WESDR	: Winconsin Diyabetik Retinopati Çalışması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Grupların demografik özellikleri.....	35
Tablo 2.	Grupların yaş ortalamaları ve SD.....	35
Tablo 3.	Grupların DM süresi ve HbA1c ortalamaları ve SD.....	36
Tablo 4.	Grupların DEİGK ortalamaları ve SD.....	36
Tablo 5.	Grupların SKK ortalamaları ve SD	36
Tablo 6.	Gruplar arasında OPA ve GİB değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 7.	DM’li gruplar arasında OPA ve GİB değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 8.	Gruplar arasında OPA ve GİB değeri ortalamaları ve korelasyon oranları ..	40
Tablo 9.	Yalnız DM’si olan hastalarda HbA1c değerine göre OPA ve GİB ölçümlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 10.	DM süresine göre OPA ve GİB ölçümlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 11.	DM+HT grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri	41
Tablo 12.	DM ile birlikte HT’si olan hastalar ve kontrol grubunun ortalama OPA ve GİB değerleri.....	42
Tablo 13.	Panretinal fotokoagülasyon tedavisi öncesi ve sonrası (1. saat, 1. ay, 3.ay) OPA ve GİB’lerin karşılaştırmaları	43

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Grupların Oküler Puls Amplitüd değeri ortalamaları.....	38
Grafik 2. Grupların DKT ile ölçülen GİB değeri ortalamaları	39

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Mikroanevrizmalar, intraretinal hemorajiler, sert eksüdalar ve FFA görünümü	11
Resim 2. Diyabetik makula ödemi ve FFA görünümü.....	12
Resim 3. Mikrohemorajiler, yumuşak eksüdalar ve FFA görünümü	13
Resim 4. Optik disk üzerinde NV (NVD), retinanın herhangi bir yerinde NV (NVE)14	
Resim 5. Panretinal lazer skarları ve FFA görünümü	19
Resim 6. DKT'nin 1.2 mm'lik basınç sensörü	26
Resim 7. Biyomikroskoba monte edilmiş Paskal DKT.....	28
Resim 8. Paskal Dinamik Kontur Tonometresi.....	28

**DİYABETİK RETİNOPATİ EVRELERİNİN VE PANRETİNAL
FOTOKOAGÜLASYON TEDAVİSİNİN OKÜLER PULS AMPLİTÜDÜ VE
GÖZ İÇİ BASINCI ÜZERİNE ETKİSİ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada diyabetik retinopati evrelerinin ve panretinal fotokoagülasyon tedavisinin koroidal perfüzyona ve göz içi basıncına (GİB) etkisi olup olmadığının Dinamik Kontür Tonometre (DKT) kullanılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya yaşları 40 ile 75 arasında değişen toplam 186 hastanın 342 gözü dahil edilmiştir. Çalışma grupları, yalnız diyabetes mellitusu (DM) olan 106 hastanın 183 gözü, DM ile birlikte hipertansiyonu (HT) olan 40 hastanın 80 gözü ve sağlıklı 40 hastanın 79 gözünden oluşmaktaydı. Bütün gözlerin görme keskinliği, biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenesi, santral kornea kalınlığı ve DKT ile oküler puls amplitüdü (OPA) ve GİB ölçümleri yapıldı. Çalışmada yalnız DM'si olan hastalar diyabetik retinopatinin evresine göre 3 gruba ayrıldı: Diyabetik retinopatisi olmayanlar grup 1, nonproliferatif diyabetik retinopatisi olanlar grup 2, proliferatif diyabetik retinopatisi olanlar grup 3. Grupların OPA ve GİB değerleri kontrol grubuyla ve birbiriyle karşılaştırıldı.

Çalışmanın ikinci basamağında, DM ile birlikte HT'si olan hastaların OPA ve GİB değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ayrıca çok ciddi nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve/veya proliferatif diyabetik retinopati (PDR) hastalara panretinal fotokoagülasyon tedavisi uygulanarak hastaların lazer öncesi ve lazer sonrası 1.saat, 1.ay, 3.ay OPA ve GİB değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: DM'li hastalar ve kontrol grubu arasında OPA değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p=0.051$) GİB değeri gruplar arasında anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bütün gruplarda OPA ile GİB değerleri arasında pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla $p=0.054$, $p<0.001$, $p=0.336$ ve $p=0.006$). DM ile birlikte HT'si olan hastaların OPA ve GİB değerleri kontrol grubundan yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.008$, $p<0.001$). Panretinal fotokoagülasyon

yapılan hastaların lazer öncesi ile lazer sonrası OPA ve GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$).

Sonuç: DM'li bireylerde OPA değerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı farklılık olmamıştır. DM ile birlikte HT'nin varlığında OPA ve GİB değerleri sağlıklı bireylerden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca panretinal fotokoagülasyon sonrası OPA'da azalma izlenirken GİB değerinde erken dönemde artışlar olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Pascal dinamik kontür tonometre, oküler puls amplitüdü, göz içi basıncı, diyabetik retinopati, hipertansiyon, argon lazer fotokoagülasyon

**THE EFFECT OF DIABETIC RETINOPATHY PHASES AND PANRETINAL
PHOTOCOAGULATION TREATMENT ON OCULAR PULSE AMPLITUDE
AND INTRAOCULAR PRESSURE**

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the effect of diabetic retinopathy (DRP) phases and panretinal photocoagulation treatment on choroidal perfusion and intraocular pressure (IOP) using Dynamic Contour Tonometer (DCT).

Material and method: Three hundred forty two eyes of 186 patients between the ages of 40-75 years were included in the study. Study groups consisted of 183 eyes of 218 patients with diabetes mellitus (DM), 80 eyes of 40 patients with hypertension (HT) and DM, and 79 eyes of 40 healthy controls. The results of visual acuity tests, biomicroscopic anterior segment and fundus examinations, central corneal thickness, ocular pulse amplitude (OPA) and IOP values using DCT of all eyes were obtained. Patients with DM were divided into 3 groups depending on the diabetic retinopathy (DRP) phase (Group 1: no DRP; Group 2: Nonproliferative DRP (NPDR); Group 3: Proliferative DRP (PDR)) and their OPA and IOP values compared with the control group (Group 4) and with each other.

On the second step of the study, OPA and IOP values of the patients with HT and DM were compared with the control group. Also, in patients with severe NPDR and/or PDR, pre and post laser (1st hour, 1st month and 3rd month) OPA and IOP values were compared.

Findings: No statistically significant difference was found between the patients with DM and the control group in terms of OPA values ($p=0.051$), but IOP values between the groups were statistically significant ($p<0.001$). For the groups 1, 2, 3 and 4, p values were 0.054, <0.001 , 0.336 and 0.006, respectively. Positive correlation was observed between the OPA and IOP values of all groups. OPA and IOP values of the patients with HT and DM were significantly higher than the control group (respectively; $p=0.008$, $p<0.001$). Statistically significant difference was found between the pre and

post laser OPA and IOP values of the patients who received panretinal photocoagulation (respectively $p < 0.001$).

Conclusion: There was no significant difference between OPA values of the patients with DM and healthy individuals. For the patients with DM and HT together, OPA and IOP values were significantly higher than healthy individuals. Also, a decrease was observed in OPA after panretinal photocoagulation, but IOP value increased at the early stage.

Key words: Pascal dynamic contour tonometer, ocular pulse amplitude, intraocular pressure, diabetic retinopathy, hypertension, argon laser photocoagulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokulardaki etkisinin azalması sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemiye bağlı karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, progresif bir hastalıktır (1). İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artış olmuştur (2).

DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati (DRP), günümüzde 20–75 yaş arasındaki görme kayıplarına yol açan en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik retinopati, proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere sınıflandırılmaktadır (3,4). DRP'nin erken saptanması ve lazer fotokoagülasyon (FK) ile zamanında tedavisi diyabetik retinopatinin kendisini engellememesine rağmen, körlüğe yol açan komplikasyonlarını azaltmaktadır. Lazer fotokoagülasyon tedavisi ile diyabetik maküler ödeme bağlı orta derecede görme kaybı insidansı %50–60 ve PDR'ye bağlı ciddi görme kaybı insidansı %60 azaltılabilir (5).

Diyabete bağlı mikroanjiopatinin klinik olarak en önemli etkisi retina ve koroid üzerinedir. Diyabetin patogenezi, özellikle de oküler dolaşıma olan etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Diyabette görülen dolaşım bozuklukları retina damar yatağının kan akımına karşı olan direncinin artması ile ortaya çıkar (6). Ayrıca diyabette gangliyon hücreleri ve iç nükleer tabaka hücrelerinin apoptozisi erken dönemlerde bile hızlanmıştır. Glokom hastalığı da progressif retinal gangliyon hücre ölümü, akson kaybı

ve optik sinir başı ekskavasyonunda genişleme ile karakterize bir optik nöropatidir (7). Glokomda en önemli risk faktörü göz içi basıncının (GİB) yüksekliğidir. Göz içi basıncı hüner aközün göz küresinde meydana getirdiği basınçtır. Yapılan çalışmalarda, GİB'nin tedavi ile düşürülmesinin glokom ilerlemesini yavaşlattığı ortaya konmuştur (8,9). Diyabet ve glokomun apoptozisde aynı hücre ölüm yolunu kullandıkları ve birbirlerinin etkilerini artırdığı yönünde hipotezler vardır (10).

Dinamik kontur tonometre (DKT), oftalmolojik uygulamalar için geliştirilmiş dijital, üçüncü nesil ve kontakt bir tonometredir (11). DKT, ölçümlerini kardiyak siklusları takip ederek, sürekli biçimde yapmaktadır. Sistol ve diyastol sırasında göze gelen kan akımları arasındaki fark oküler puls amplitüdü (OPA) olarak adlandırılır ve DKT, devamlı ölçüm yapabilmesi sayesinde hem GİB'yi hem de OPA'yı ölçebilmektedir (12). OPA koroidal perfüzyonun indirekt göstergesidir ve kalp atımı süresince olan pulsatil oküler kan akımı hakkında bilgi verir (13,14). Oküler kan akımında azalma hipoksiye ve nöral hücre ölümüne neden olabileceğinden glokom ve optik nöropatide olduğu gibi dolaşım problemlerini tetikleyebilir (15). Vasküler ağın bozulmasıyla başlayan patofizyolojik süreçte optik disk de etkilenebilmektedir (16). OPA değeri glokom ve yüksek miyopi gibi oküler nedenlerden etkilenmekle birlikte yaş, cinsiyet, hormonal durum (menapoz gibi) ile diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik faktörlerden de etkilenebilmektedir (17).

Bu çalışmada öncelikle diyabetle diyabetik retinopati evrelerinin (diyabetik retinopatisi olmayan, NPDR ve PDR) koroidal perfüzyona ve göz içi basıncına etkisi olup olmadığının DKT kullanılarak sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

İkinci amaç olarak da panretinal argon lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan olgularda lazer öncesi ve sonrasında (1.saat, 1.ay ve 3. ay) yine DKT kullanılarak lazer tedavisinin koroidal perfüzyon ve göz içi basıncı üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

DIABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM); pankreas beta hücrelerinden salgılanan endojen insülin hormonunun yokluğu, üretimindeki yetersizlik veya dokularda direnç gelişmesine bağlı olarak etkisinin azalması sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri gibi bozukluklarla karakterize bir kronik multisistemik metabolizma hastalığıdır (18). Tüm diyabet vakalarının %80-90'ı Tip 2 DM'den (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus), %10-20'si ise Tip 1 DM'den (insüline bağımlı diabetes mellitus) oluşur. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi çalışması (TURDEP), ülkemizde 20 yaş üzerinde diyabet prevalansının % 7.2 olduğunu, yani bir başka deyişle ülkemizde 2.5 milyon civarında DM hastası bulunduğunu ortaya koymuştur (19).

Diabetes Mellitus'un Klinik Sınıflandırması (WHO sınıflandırması)

- 1. Tip I DM (insüline bağlı DM)**
- 2. Tip II DM (insüline bağlı olmayan DM)**
- 3. Gestasyonel diyabet**
- 4. Diğer tip (ikincil) diyabetler**

- Pankreas beta hücrelerinin yıkımına neden olan hastalıklar
- Periferik insülin direncine neden olan hastalıklar
- İlaça bağlı diyabet
- Malnutrisyonel diyabet (J tipi diyabet)
- Maturity Onset Diabetes of the Young (Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti)(20)

Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabet hastalarının erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur.

Akut Komplikasyonları

- 1- Diyabetik ketoasidoz
- 2- Nonketotik hiperosmolar koma
- 3- Hipoglisemik koma
- 4- Laktik asidoz

Kronik komplikasyonları

- 1- Mikrovasküler komplikasyonlar: DRP, nefropati, nöropati (periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler)
- 2- Makrovasküler komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonlar (21).

DIYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonu olan DRP gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaşları arasındaki kişilerde gelişen körlüklerin en önemli nedenidir (22). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun yayınladığı 58 ülkeden bildirilen 1989 yılı ve sonrasında yayınlanmış en az 100 olguyu kapsayan araştırmalarda retinopati prevalansı klinik temelli çalışmalarda %10.8-60; popülasyon temelli çalışmalarda ise %14.5-70 arasında değişiklikler göstermektedir. Aynı oranlar tip 2 diyabette %10.6-65.4 ve %10.1-55 arasındaki bir yelpazede yer almaktadır (23).

Winconsin Epidemiyoloji çalışmasında da (Winconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR) diyabetik retinopati sıklığı diyabet tanısı 30 yaşın altında konulan ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda %17 iken, diyabet süresi 15 yıl ve üstündekilerde %97.5'dir (24). Aynı oranlar diyabet tanısı 30 yaş ve üstünde konan diyabetiklerde %28.8 ve %77.8 olarak saptanmıştır (25).

Diyabetik Retinopati İçin Risk Faktörleri

1. Diyabetin süresi
2. Diyabetin türü ve yaş
3. Diyabetin metabolik kontrolü
4. Hipertansiyon
5. Gebelik
6. Diyabetik nefropati
7. Dislipidemi ve obezite
8. Anemi
9. Sigara
10. Alkol

11. Puberte

12. Irk

1. *Diyabetin Süresi*

Diyabetin süresi DRP gelişimi için en önemli faktördür. Otuz yaşından önce diyabet tanısı konan hastalarda 10 yıl içinde DRP gelişme insidansı % 50 iken, bu oran 30 yıl üzerinde %90'a yükselmektedir. Diyabetin ortaya çıkışından itibaren 5 yıl içerisinde ve puberte öncesinde DRP gelişimi son derece nadir olmakla birlikte, insüline bağımlı olmayan diyabetiklerin yaklaşık %5'inin ilk muayenelerinde DRP gözlenebilir. Diyabetin süresi makülopatiden daha çok proliferatif hastalık gelişimi için risk faktörüdür (26).

2. *Diyabetin Türü ve Yaş*

Tip 1 DM'li hastalarda PDR, tip 2 DM'li hastalarda ise diyabetik maküler ödem (DMÖ) gelişme sıklığı daha yüksektir (27).

3. *Diyabetin İyi Metabolik Kontrolü*

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından DRP'yi önlemesede ortaya çıkışını geciktirmektedir. Glisemik kontrolün en önemli göstergesi HbA1c düzeyidir. Normal değer %4–6 arasındadır. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (DCCT); Tip 1 diyabetlilerde yoğun insülin tedavisi (günde üç veya daha fazla insülin injeksiyonu) ve kan glukoz düzeylerinin yakın takibi yapılarak iyi glisemik kontrol sağlanan grupla, konvansiyonel insülin tedavisi (günde bir veya iki insülin injeksiyonu) ve kan glukoz düzeylerinin yakın takibi yapılarak kontrol sağlanan grup, glisemik kontrol açısından karşılaştırılmış ve HbA1c yoğun tedavide %7.2 iken konvansiyonel tedavide ortalama %9,1 bulunmuştur. Bu da yoğun tedavi ile daha iyi bir glisemik kontrol sağlandığını göstermektedir. Her %10'luk HbA1c düşüşü çalışma başlangıcında DRP'si olmayanlarda DRP gelişme riskini %39, DRP ilerleme riskini %43, çalışma başlangıcında DRP'si olanlarda ciddi derecede NPDR gelişme riskini %26 azalttığını göstermiştir. Sonuç olarak yoğun insülin tedavisi ile DRP gelişiminin azaldığı veya DRP'nin ilerlemesinin yavaşladığı gösterilmiştir (28,29).

4. Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT) hem tip 1, hem de tip 2 diyabet hastaları açısından bağımsız, önemli bir risk faktörüdür. DRP progresyonunda ilerlemenin ve DMÖ insidansında artmanın, yüksek diyastolik basınçla ilgisi olduğu bilinmektedir. Özellikle HT'nin kontrol altında olmamasının, DRP'nin hızlı ilerleyişi ve PDR gelişimi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Önerilen kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altındadır (4,28,30).

5. Gebelik

Belirleyici faktörler hamilelik öncesi DRP'nin şiddeti, hamilelik döneminde kötü diyabet kontrolü, hamileliğin erken dönemindeki yoğun aşırı diyabetik kontrol, preeklamsi ve sıvı imbalansı gelişmesidir. Progresyon riski ilk trimesterdeki DRP'nin şiddeti ile ilişkilidir. Belirgin DRP varlığında takip araları riske göre belirlenir ve ayda bir olarak ayarlanabilir. Hamilelik sonrasında diyabetik maküler ödem spontan olarak düzelebileceğinden, geç hamilelik döneminde maküler ödem gelişirse tedavisiz olarak takip edilebilir (26).

6. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, DRP'nin ilerlemesini hızlandırabilmektedir. Yüksek kan üre nitrojeni (BUN), kan kreatinini ve proteinüri DRP'nin bir öngörücüsüdür. Mikroalbuminüri olan hastalar DRP gelişimi açısından risk altındadır. Benzer şekilde DRP'si olan hastaların %35'inde yüksek BUN, kan kreatinini ve proteinüri saptanmıştır (4,28,31).

7. Dislipidemi ve Obezite

Hiperlipidemi DRP için risk faktörüdür. Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) ve Winconsin Diyabetik Retinopati Çalışması'nda (WESDR) insülin kullanan DM'li hastalarda kolesterol düzeyindeki artış ile sert eksudanın sıklığında ve DRP'nin ciddiyetinde artış gösterilmiştir (32). Bazı çalışmalarda oral statinlerin (Atorvastatin), dislipidemili tip 2 DM'li hastalarda sert eksüdarı ve klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) azaltıcı etkileri gösterilmiştir (33). HMG-CoA redüktaz inhibitörü simvastatinin DRP'nin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (34).

8. Anemi

Anemisi olan diyabetli hastalarda, diyabetik retinopati, nefropati ve kardiyovasküler hastalığın olumsuz sonuçlarına yönelik risk artmıştır (35)

9. Sigara

Bazı çalışmalar sigara kullananlarda sigaranın retinopati riskini artıran etkisinin istatistiksel olarak önemli düzeyde olduğunu savunurken, bazıları ise sigara retinopati ilişkisinin çok kesin olmadığını bildirmiştir (36,37).

10. Alkol

DRP’de etkisiz bulunurken, Howard ve arkadaşları günde üç kadehten fazla alkol tüketiminin DRP riskini artırdığını bildirmişlerdir (38) .

11. Puberte

IGF (insülin-like growth factor) yüksekliği erken DRP’ye neden olur.

12. Irk

Siyah ırk, Amerika yerlileri ve Latin Amerika’lılarda DRP prevalansı yüksektir.

Diyabetik Retinopati Etiyopatogenezi

DRP, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Bununla birlikte daha büyük damarların tutulduğu da görülebilir. Retinopatide, hem mikrovasküler oklüzyona, hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır. DRP’ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu başlıkları altında açıklanmaktadır (39).

Non-enzimatik Glikozilasyon

Uzun süreli hiperglisemide glukoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak

ileri glikozilasyon ürünlerinin (İGÜ) ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli İGÜ bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur.

Oksidatif Stres

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

Sorbitol Yolu

Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken nikotinamid adenin difosfat hidrojen (NADPH) kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve myoinositol ile sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşüm engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucunda aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi sonucu yaygın vasküler disfonksiyon meydana gelir (39).

Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma

DRP için günümüzde kabul edilen sınıflandırma Modifiye Airlie House sınıflamasını temel alan ve stereoskopik fundus fotoğraflarının evrenlenmesiyle gerçekleştirilen ETDRS grubunun yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflama klinik DRP'nin evrelendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. ETDRS'ye göre DRP, NPDR ve PDR olarak iki ana gruba ayrılmıştır (40).

A. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR' deki bulgular retinada sınırlıdır. Retina damar geçirgenliği sonucu oluşan değişimlere ve damar tıkanıklığı sonucu oluşan hipoksik, iskemik değişimlere bağlı

bulgular izlenir. Diyabete bağlı mikroanjiyopatide bazal membran kalınlaşması ve kapiller duvarda perisit kaybı görülür. Sonuçta mikroanevrizmalar oluşur (40,41).

a) Hafif NPDR: En az bir mikroanevrizma

b) Orta NPDR: Sert ve yumuşak eksudalar, mikrohemorajiler, venöz boncuklanmalar

c) Şiddetli NPDR: Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur:

- Retinanın dört kadranda da hemoraji ve mikroanevrizma oluşumu
- İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma oluşumu
- En az bir kadranda intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) oluşumu

d) Çok Şiddetli NPDR: c' de tanımlanan kriterlerden herhangi ikisi veya hepsi mevcuttur (42).

Evrelenen lezyonlar

Mikroanevrizma (MA)

Diyabetik retinopatide oftalmoskopik olarak ilk tespit edilen değişikliklerdir. Retina kapiller tıkanma bölgelerinde, hidrostatik basınc artışı ve perisit hücre kaybı sonucu retina kapillerlerinden gelişir. Yüzeysel ve derin retina kapillerler sisteminde, hatta koroid dolaşımında bile ortaya çıkabilirler. Genelde maküla temporalinde küçük (12–125 µm çapında), yuvarlak, düzgün kenarlı, merkezinde ışık refleksi bulunan noktalar Şeklinde göze çarparlar. Fundus floresein anjiyografisinde (FFA) MA'lar hiperfloresans gösterirken, kanamalar ise hipofloresan olarak görülür(4,25,37,38)

İntraretinal kanama

İntraretinal kanama, prekapiller arteriyollerin ya da venüllerin yırtılması sonucu meydana gelir. Dış pleksiform ve i nükleer tabakada kapillerin venöz ucu kaynaklı yuvarlak, benek, nokta, leke (dot, blot) Şeklinde kanama görülürken, yüzeysel sinir lifi tabakasında ise yüzeyel prekapiller arteriyol kaynaklı iğsi mum alevi Şeklinde kanama görülür. Hemorajiler FFA'da hipofloresans gösterir, buna karşılık mikroanevrizmalar ise hiperfloresandır. Altı hafta ile 4 ay içinde kendiliğinden, iz bırakmadan kaybolurlar.

Çevrelerine basınç yaparak nöron hasarına yol açabilirler. Büyük hemorajiler ise fibrotik skar oluşumuna neden olabilirler (4,28,43,44).



Resim 1. Mikroanevrizmalar, intraretinal hemorajiler, sert eksüdarlar ve FFA görünümü

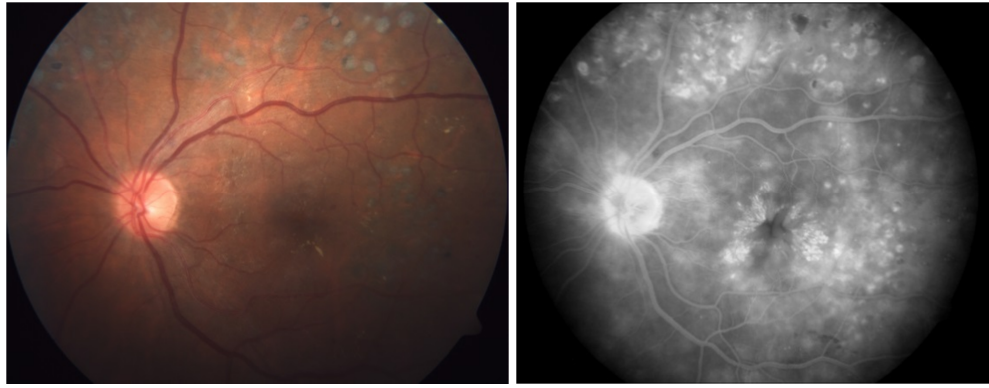
Diyabetik maküla ödemi

Diyabetik makülopati (foveal ödem, eksudalar, iskemi) diyabetik hastalardaki (özellikle tip 2 DM'lilerde) görme azlığının en önemli sebebidir. Diffüz retinal ödem yoğun kapiller sızıntıya, fokal ödem ise mikroanevrizmalardan ve dilate kapiller segmentlerdeki sızıntıya bağlıdır. Sıvı başlangıçta dış pleksiform tabakada ve iç nükleer tabakada birikir, zamanla iç pleksiform tabakayı ve sinir lifi tabakalarını da kapsar ve tüm retina tabakaları ödemlenir. Sıvının foveaya doğru ilerlemesine bağlı olarak fovea kistoid form alır (KMÖ). FFA'da retinal kapillerdeki sızıntıya bağlı olarak geç dönemde diffüz hiperflorasans gösterir (KMÖ varlığında çiçek pateni şeklindedir). OCT'de retinal kalınlaşma izlenir. Eğer mevcutsa kistoid patern şeklindedir. OCT aynı zamanda tedaviye cevabın değerlendirilmesinde faydalıdır.

- **Fokal makülopati:** Kapillerlerin dilate segmentlerinden ve mikroanevrizmalardan sızıntı ile karakterizedir.
- **Diffüz makülopati:** : Yaygın ödem varlığı ile karakterizedir.
- **İskemik makülopati:** Kapiller kapanma sonucu retinal non perfüzyon ve iskemi gelişir. Büyük leke şeklinde kanamalar, birden fazla pamuk atımı eksudalar ve İRMA ile karakterizedir.

Klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ):

- Fovea merkezinden 500 μm mesafe içindeki retina ödemi,
- Fovea merkezinden 500 μm mesafe içindeki sert eksüda ile ilişkili retinal kalınlaşma (retina kalınlaşması 500 μm 'nin dışında da olabilir),
- Herhangi bir kısmı fovea merkezine bir disk çapından (1500 μm) daha az mesafede yer alan, bir disk alanı boyutunda (1500 μm) veya daha geniş retina ödemi (26).



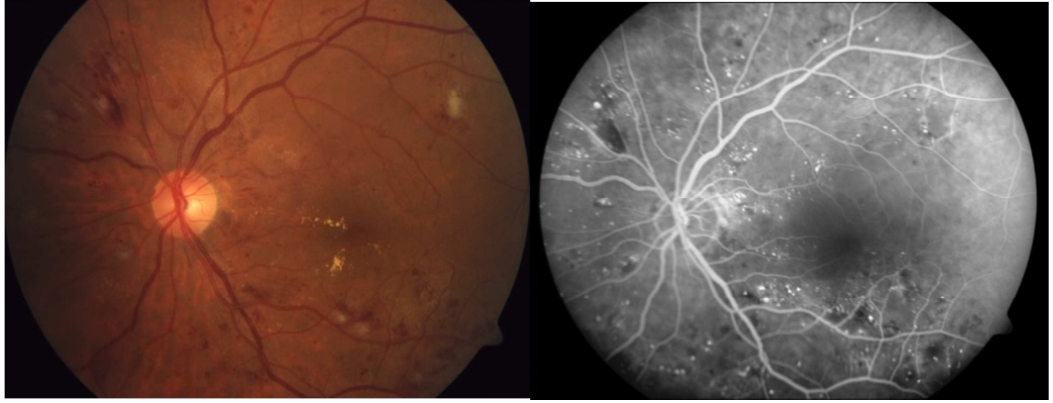
Resim 2. Diyabetik makula ödemi ve FFA görünümü

Sert eksüda

Normal retina ile ödemli retina arasında kronik lokalize retina ödemi sonucu oluşan sarımsı beyaz, mumu benzeyen, keskin kenarlı küçük depozitlerdir. En sık arka kutupta halka veya küme şeklinde görülürler. İç pleksiform tabaka ve iç nükleer tabaka arasında lipoprotein ve lipid yüklü makrofajlardan oluşurlar. Merkezinde sızdıran bir MA olup çevresinde halka şeklinde sert eksüda birikmesi ile sirsine retinopati oluşur. FFA'da koroid floresansını maskeleydiklerinden hipofloresan gözükürler (43).

Atılmış pamuk görünümlü eksüda (Cotton Wool Spotları)

Prekapiller arteriyollerdeki tıkanmaya bağlı sinir lifi tabakasında iskemi sonucu meydana gelir. Aksoplazmik akımın kesilmesi sonucu aksoplazmik staz ve sinir liflerinde şişme, sinir fibrillerinde küçük infarktlar oluşur. Yuvarlak oval görünümde, sınırları keskin olmayan, sinir liflerine paralel yerleşimli, beyaz pamuksu görünümde lezyonlardır. FFA'da atılmış pamuk görünümlü eksüdalar kapiller perfüzyonun olmadığını gösterir ve çevrelerini MA'lar çevreler (43).



Resim 3. Mikrohemorajiler, yumuşak eksüdatlar ve FFA görünümü

Venöz Boncuklanma

Yavaş hareket eden retina dolaşımının önemli bir bulgusudur. Ven duvarında incelmeyeyle birlikte görülen fokal venöz dilatasyon alanlarıdır. PDR riskini 4 kat artırır (43).

İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA)

İRMA, retinal arteriollerle venüller arasındaki arteriovenöz shuntlardır. Bu yüzden bu kapiller yatak bypass edildiği için, sıklıkla kapiller hipoperfüzyon alanlarının yanında gözlenir. Ana kan damarlarını çaprazlamayan arteriollerden venüllere uzanan düzensiz belirgin kırmızı intraretinal çizgilerdir. FFA' da sızıntı olmaksızın kapiller tıkanıklık alanlarının yanında fokal hiperflorasans gösterirler (43,44).

B. Proliferatif Diyabetik Retinopati

PDR komponentleri, optik diskte veya retinanın başka herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon, preretinal hemoraji, vitreus içi hemoraji (VİH), fibröz doku proliferasyondur. PDR'de disk üzerinde yeni damarlar (NVD) gelişmeden önce retinanın dörtte birinden fazlasının perfüzyon dışı kalması gerekmektedir. Çok ciddi NPDR'si olan gözlerin %50'si 1 yıl içinde PDR'ye ilerler (43).

a) Erken PDR: Disk üzerinde neovaskülarizasyon (NVD) veya retinanın herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE) mevcuttur.

b) Yüksek riskli PDR: Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur:

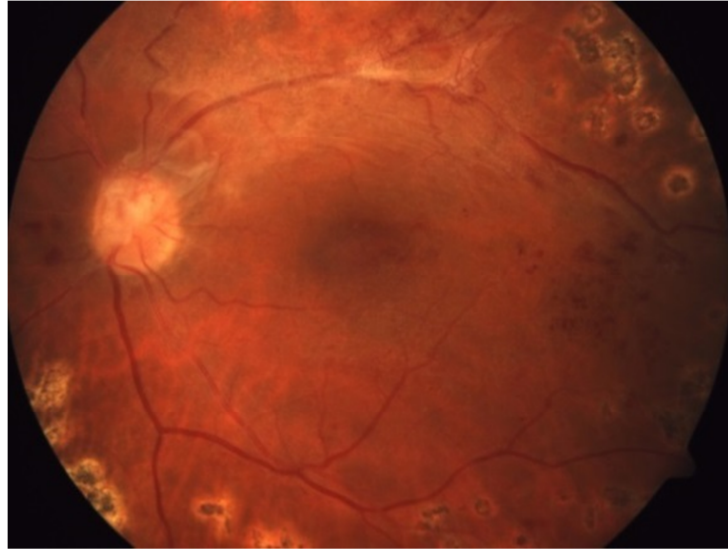
- NVD' nin 1/3-1/2 optik disk alanı veya daha fazla alanda olması
- NVD' ye vitreus içi veya preretinal hemorajinin eşlik etmesi
- NVE' nin 1/2 optik disk veya daha fazla alanda olup beraberinde vitreus içi veya preretinal hemoraji olması (42).

Evrelenen lezyonlar

Neovaskularizasyon (NV)

Neovaskularizasyon PDR'nin başlıca belirteçidir. Retina kapillerinin tıkanıklığına bağlı olarak iç retina katlarının iskemisi sonucunda gelişir. Çoğunlukla iskemik retina alanlarının kenarındaki büyük venüllerin endotel tabakalarının proliferasyonu sonucu gelişir. NV internal limitan membrandaki (ILM) defektlerden geçerek retina ile posterior hyaloid arasındaki boşlukta ilerler. NVD, optik sinir başı üzerinde veya 1 disk çapı mesafe içindeki neovaskularizasyonlar için kullanılan bir terimdir. Eğer 1 disk çapı mesafeden daha uzakta neovaskularizasyon varsa NVE terimi kullanılır.

FFA'da hem NVD hem de NVE vitreusa floresein sızdırır (4,43).



Resim 4. Optik disk üzerinde NV (NVD), retinanın herhangi bir yerinde NV (NVE)

Kanama

Preretinal, vitreusta veya beraber olabilir. Vitreus hemorajilerinin resorpsiyonu genellikle daha yoğun bir kanama sebebiyle oluştuğundan preretinal hemorajilere göre daha uzun sürer. Bazı gözlerde kan arka vitre yüzeyinde kompakt bir yapı oluşturabilir (ochre membran). Hastalara yoğun fiziksel aktivite, yüksek tansiyon, hipoglisemi ve direkt oküler travmanın kanamaya sebep olabileceği konusunda bilgi verilmelidir. Yoğun vitreus hemorajisi varlığında kanamanın retina dekolmanı ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek için ultrasonografiden faydalanılır (26).

Traksiyonel Retina Dekolmanı (TRD)

DM'li hastalarda retina yırtığı oluşması nedeniyle (regmatojen) ve traksiyon nedeniyle (traksiyonel) retina dekolmanı oluşabilir. Geniş vitreoretinal yapışıklık alanları üzerindeki fibrovasküler membranların ilerleyici kontraksiyonu sonucu TRD meydana gelir. Proliferasyonun artmasıyla fibrovasküler kompleks diskten, özellikle temporal yöne doğru arkadlar boyunca ilerleyerek diski, üst ve alt arkadları birleştirir. Eğer bu fibrovasküler kitle büzülürse ve en gergin vitreoretinal yapışıklıklar disk üstünde ise maküla diske doğru çekilir ve maküla dekolmanı gelişir (43,44).

Diyabetik Retinopati Tedavisi

- 1) Sistemik faktörlerin kontrolü
- 2) Protein Kinaz C-beta inhibitörleri
- 3) Vitrektomi
- 4) VEGF inhibitörleri
- 5) Lazer Fotokoagülasyonu

1. Sistemik faktörlerin kontrolü

a) *Glisemik kontrol*

Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması sonuçlarına göre yoğun tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve

şiddetini olumlu yönde etkilemektedir (16). Yoğun tedavi uygulanan grupta diyabetik makula ödemi (DMÖ) gelişme riski bu çalışma sonuçlarına göre % 29 oranında, KAMÖ gelişme riski de % 23 oranında azalmıştır. Her % 10'luk HbA1c düşüşünün retinopatinin ilerleme riskini % 35-40 oranında azalttığı belirtilmiştir (45).

b) Kan Basıncı Kontrolü

Hipertansiyon, DR progresyonunda ve DMÖ insidansında artış ile ilişkilidir. Sistolik hipertansiyon tip I ve II diyabetlilerde makula ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında yalnızca tip I diyabetlilerde 3 kat risk artışı bildirilmiştir (45).

c) Hiperlipidemi Kontrolü

ETDRS'ye göre, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl üzerinde olan hastalarda sert eksuda görülme olasılığı, 200 mg/dl'nin altında olan hastalara göre iki kat daha fazladır (46).

2. Protein Kinaz C-beta İnhibitörleri

Diabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonları azaltacak protein kinase-C beta inhibitörü Ruboxistaurinin (LY333531), retina kan akımındaki anomaliler, NV gibi vasküler komplikasyonları önlediği saptanmıştır (47).

3. Vitrektomi

Vitre içi hemorajiler, traksiyonel dekolmanlar ve aktif progresif PDR tedavisi için vitrektomi cerrahisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Lazer FK'ye yanıt vermeyen bazı gözlerde görme kaybının nedeni vitreden kaynaklanan tanjansiyel traksiyonel kuvvetler olabilir. Tanjansiyel vitreomakuler traksiyon, premakuler hyaloidal membranın kontraksiyonundan kaynaklanabilir ve retina damarlarında artmış permeabiliteye ya da retinal dekolmana neden olabilir (48).

4. VEGF İnhibitörleri

a) Kortikosteroidler

Prostaglandinlerin üretildiği araşidonik asit yolunu inhibe ederek maküla ödemi tedavisinde uzun yıllar kullanılmaktadır. Bu ajanlar iskemiye karşı gelişen inflamatuvar cevabı azaltmasının yanısıra, kalsiyum kanal blokajı yoluyla da ödemin çözülmesine yardımcı olur (49). İntravitreal steroidler vasküler endotelial büyüme faktörü inhibisyonu, antiinflamatuvar etki ve endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirme yoluyla maküla ödemi üzerine olumlu etkilerini göstermektedirler (50).

Günümüzde bu amaçla kullanılan steroidler:

- **Triamsinolon asetonid**; En çok kullanılan steroidajandır.
- **Flusinolon asetonid**; Etki süresi 1000 güne kadar devam eden yavaş salımlı implantlar şeklindedir (51).
- **Deksametazon**; Deksametazon (florometilprednizolon) antiinflamatuvar etki gücü en yüksek sentetik bir glukokortikoiddir. Sodyum fosfat esteri suda daha iyi çözünür. İntravenöz, intramuskuler enjeksiyon, oftalmik damla ve pomad şeklinde kullanılabilir. Triamsinolon asetatı göre antiinflamatuvar etki gücünün 4-5 kat daha fazla ve yan etki profilinin daha düşük olması önemli bir avantajdır (52,53). Etki süresinin kısa olması nedeniyle intravitreal uygulamalar için yavaş salımlı implant formunda üretilmiştir (Prosurdex-Oculex Dos) (54).

İntravitreal steroid enjeksiyonunun yan etkileri:

- Göz içi basıncında artış; En sık görülen komplikasyondur.
- Katarakt
- Psödohipopiyon; Özellikle intravitreal triamsinolon enjeksiyonu uygulamalarında irak ve psödoirak gözlerde ilacın ön kamaraya sızması sonucu görülür.
- Endoftalmi (55,56).

b) Anti-VEGF Ajanlar

Pegaptanib sodyum, vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bağlayan 28 baz uzunluğunda oligonukleotid yapıda bir aptamerdir (22). Bevacizumab, insan anti-VEGF monoklonal antikordur ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde FDA tarafından onaylanmış ilk antianjiyogenik ajandır. Bevacizumab teorik olarak VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin ikisini de inhibe eder. Ranibizumab, bevacizumab'dan daha küçük molekül ağırlıklıdır. Bu nedenle daha küçük antikor fragmanının retinanın tüm tabakalarından penetre olması ve tedavi potansiyelinin daha fazla olması gibi avantajları mevcuttur (57). Bu ajanlar DMÖ'nün tedavisinde ve NV'lerin geriletilmesinde cerrahi öncesinde kullanılmaktadır.

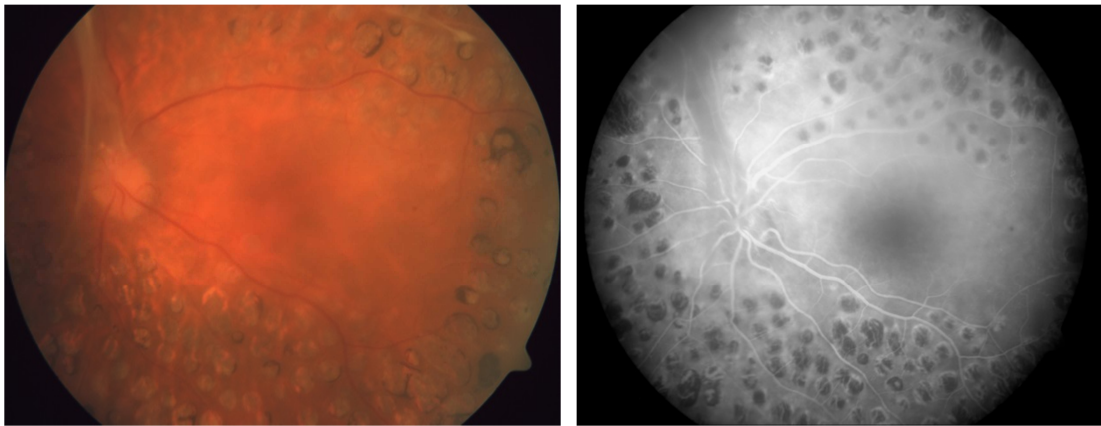
5. Lazer Fotokoagülasyonu

FK oftalmolojide önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Günümüzde kullanılan geleneksel lazer sürekli dalga argon lazeridir. Uygulanan süre genellikle 100-200 ms'dir. Argon lazer yaklaşık 488-515 nanometre (nm) arası dalga boyunda koherent mavi-yeşil ışık saçar. Işın huzmesi % 70 mavi ve % 30 yeşil ışıktan meydana gelmiş olup, bir filtre ilavesiyle tümüyle yeşil ışık haline dönüştürülebilmektedir. Lazer uygulaması sonrası, uygulanan alanda termal ısının sonucu olarak kirli-beyaz yanık lezyonları oluşur. Gri lezyonlar başarılı FK'nin bir göstergesidir. Lazer FK sonrası histolojik olarak, primer absorpsiyon alanında retina pigment epiteli (RPE) harabiyeti ve nöroretinanın iç ve dış retina tabakalarında geri dönüşümsüz hasar gelişir. Bu da grid lazer gibi uygulamalardan sonra makulanın hasar görmesi ile lazer skotomlarına ve görme keskinliğinde azalmalara sebep olabilir (58-61). DRP'de FK'nin yararını açıklayan teorilerden biri oksijen tüketen fotoreseptörlerin harabiyeti, diğer teori de yeni RPE ve büyüme faktörü üretiminin dengelenmesidir. DMÖ tedavisinde ikinci teorinin etkili olduğu düşünülmektedir. (62). Birçok çalışma RPE hücrelerinin NV inhibitörleri üreterek NV oluşumunun engellenmesinde rol aldıklarını göstermiştir (63). Panretinal FK sonrası vitreusda büyüme faktörlerinde anlamlı azalmalar saptanmıştır (64).

PDR tedavisinde en yaygın olarak kullanılan lazer mavi-yeşil argon lazeridir. NV'nin lokalizasyonu dışında çapı, yoğunluğu, retina üstündeki NV'lerin retina yüzeyinden kabarık olup olmadığı tedavi sonucunu etkileyecek bulgulardır. Retina yüzeyine yapışık, fazla geniş olmayan NV'ler FK tedavisine, vitreusa doğru kabarmış yoğun

NV'lere göre daha iyi cevap verirler. Tedavi sonucunu etkileyecek ikinci faktör mevcut fibrozisin yoğunluğudur. FK tedavisi fibrovasküler dokuların sadece vasküler komponentinin gerilemesini sağlar. Fibröz doku kalıcıdır ve bu da traksiyonel retina dekolmanı gelişme potansiyelinin kalıcı olması demektir (44).

Panretinal FK tedavisi bir veya daha çok seansla, yaklaşık 1500-2000 lazer yanığının arka kutuptan başlayarak perifere doğru yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Çoğunlukla topikal anestezi yeterli olur. Retrobulber veya peribulber anesteziye seyrek olarak gereksinim duyulur. Tedavi sırasında uzun silyer sinirlerin bulunduğu bölgede hassasiyet olabilir. Bu nedenle bu bölgelerin tedavisinde daha küçük spot çapı ve daha düşük enerji uygulanabilir. Tedaviye arka kutupta makülanın merkezinden yukarı-aşağı ve temporale doğru iki disk çapı, nazal kadranda ise optik diskten 500 µm mesafe bırakılarak başlanmalıdır. İlk seansla makülanın temporalı sınırlandırıldıktan sonra alt kadranın tedavisinin yapılması, olası vitreus hemorajisi riski göz önüne alınarak tercih edilmelidir. Tedavi sırasında ana retina arterlerine, fibröz dokulara, koryoretinal nedbe dokularının üstüne, doğrudan lazer tedavisi uygulamadan kaçınılmalıdır. Panretinal tedavinin tamamlanmasından en erken 6-8 hafta sonra yapılan kontrolde, NV'lerin devam ediyor olması ek tedavi gerektirir. Diğer endikasyonları, retinopatinin ilerlemesi, yeni disk NV'sinin, yeni rubeozisin, yeni preretinal veya vitreus hemorajisinin görülmesidir. NV'nin gerilemesi boş hayalet damarların varlığı, venöz dilatasyonun azalması, retina hemorajilerinin absorpsiyonu ve optik diskin hafif solması ile anlaşılır. Olguların çoğunda bu duraklama evresi kalıcıdır (44).



Resim 5. Panretinal lazer skarları ve FFA görünümü

Makülopatide lazer tedavileri

Fokal Lazer Tedavisi

Maküla santralinden 500-3000 µm mesafedeki mikroanevrizmalar üzerine veya eksüda kümelerinin merkezindeki mikrovasküler lezyonların üzerine uygulanır. Spot çapı 50-100 µm, süre 0.05-0.1 sn, güç ise mikroanevrizmalarda hafif solukluk oluşturacak şekilde ayarlanmalıdır (26).

Grid Lazer Tedavisi

Maküla merkezine 500 mikron mesafedeki ve optik disk temporal kenarına 500 mikron uzaklıktaki diffüz retinal kalınlaşma alanlarına lazer uygulanır. Spot çapı 100 mikron, uygulama süresi 0.1 sn, çok hafif yanık oluşturacak şekilde yapılır. Yaklaşık %70 göz stabil görme keskinliğine ulaşır. %15 olguda ise zamanla ilerleme olur. Ödemin rezolüsyonu yaklaşık olarak 4 ay gerektirdiğinden tekrar tedavi için bu süre beklenmeli, erken tekrar tedavi yapılmamalıdır. Grid lazer FK komplikasyonları ise retinal skar gelişimi, metamorfopsi, parasantral skotom, foveal yanıklar, makula ödeminde artış ve koroid NV'leridir (26).

Lazer Fotokoagülasyonu komplikasyonları

Panretinal fotokoagülasyon yaparken şu komplikasyonlarla karşılaşmamız mümkündür:

- **Kornea, iris ya da lens yanıkları:** Yüksek güçte, uzun süreli, küçük spotlar kullanıldığında kornea veya lenste ilerleyici olmayan gri beyaz opasiteler görülebilir (65).
- **Göz içi basıncının yükselmesi:** Şut sayısı 500'den fazla olan panretinal fotokoagülasyon uygulamalarından sonra hafif göz içi basıncı artışıyla karşılaşılması mümkündür. Yoğun fotokoagülasyon sonrası silyer cismin şişmesi ve koroid dekolmanı ön kamara açısının daralmasına ve göz içi basıncının artmasına neden olabilir (66-68).
- **Refraksiyon kusuru:** Silyoretinal dekolman ve silyer cisimde ödem ile geçici bir miyopi ortaya çıkabilir (44).

- **Makula ödeminde artış:** Maküler kan akımı artışının ve lazer sonucu meydana gelen inflamasyonun bu ödeme neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle ya panretinal fotokoagülasyondan önce hastaya grid fotokoagülasyonu yapılmalı ya da intravitreal triamsinolon veya anti VEGF ilaç uygulanmalıdır. Panretinal FK uygulanan hastalar tedavi sonucu görmelerinin bir miktar azalabileceği söylenerek uyarılmalıdır (69).
- **Epitel erozyonu:** Epitelin bazal membrana tutunması zayıf olduğu için diyabetli hastalarda lazer tedavisi sırasında kontakt lense bağlı epitel defektleri ortaya çıkabilir (70).
- **İnternal oftalmopleji:** Suprakoroid boşlukta parasempatik sinirlerin zedelenmesi sonucu Adie pupillasına benzer görünüm ve üç diyoptriye varan akomodasyon güçlüğü ile birlikte afferent pupilla defekti (Marcus-Gunn pupillası) ortaya çıkabilir (69,71).
- **Karanlık adaptasyon bozulması**
- **Eksudatif retina dekolmanı:** RPE ve koryokapiller disfonksiyonu sonucu oluşur.
- **Ağrı:** Suprakoroid boşluktan geçen silyer sinirlerin koagülasyonu ile ortaya çıkar.
- **Koroid, retina altı ve vitreus içi hemoraji:** Koroid hemorajisi genelde, küçük-spot ve yüksek güç kullanıldığında ortaya çıkar. Koroid veya retina altı hemorajinin vitreusa geçmesi veya retina dışı NV'nin kanamasıyla vitreus içi hemoraji meydana gelir. Bazen küçük spot veya yüksek güçte retina damar duvarına atış yapılırsa hemoraji görülebilir.
- **Epiretinal membranlar:** Gerek panretinal, gerekse uygun teknikle makulaya yapılan lazer uygulamalarından sonra, makula üstünde ince membranlar gelişebilir.
- **Görme alanı daralması:** Makulaya uygulanan fokal /grid lazer tedavisi santral görme alanında daralmaya neden olur. Panretinal FK'den sonra, büyük objelerle yapılan muayenede ksenon tedavisiyle % 25, argon lazer ile % 5 oranında periferik alan kaybı bildirilmektedir. Bu konuda dikkat edilmesi gereken özellikler, eski lazer skarları üstüne tedavi yapmamak ve çok yoğun lazer tedavisi uygulamamaktır.

- **Renkli görmede bozulma**
- **İstemedenden oluşan fovea yanıkları**
- **Koroidal neovaskülarizasyon:** Yüksek enerji değerleri ile ve küçük spot çapı ile (50 mikron) ile lazer tedavisi Bruch membranında çatlaklara yol açabilir. Bruch membranında ki çatlak koroidal neovasküler membran oluşumu ile sonuçlanır (72,73).
- **Optik disk hasarı:** Panretinal fotokoagülasyon sırasında optik diske çok yaklaşılmamalı ve spotlarla arasında kendisi kadar boşluk bırakılmalıdır.
- **Yetersiz tedavi:** Diabetik Retinopati Çalışma Grubu düzgün olarak yerleştirilmiş 500 µm çapında spotlarla en az 1200-1500 yanık uygulanmasını önermektedir.
- **Retina altı fibrozis:** Şiddetli uzun süreli ve kronik DMÖ' lü olgularında daha sık görülmektedir.

GÖZÜN VASKÜLER ANATOMİSİ

Arteriyel Sistem

Göz, retinal ve koroidal olmak üzere çift beslenme sistemine sahiptir. Bütün arterler, internal karotid arterin dalı olan oftalmik arterden kaynaklanırlar.

Oftalmik Arter: İnternal karotid arterin ilk dalı olup supraklinod parçasından ayrılır, orbitaya optik kanaldan optik sinirin alt ve dışından komşu olarak girer. Orbital kavitede kısa bir süre optik sinirin lateralinde seyreder. Daha sonra mediale dönerek, optik siniri çaprazlar. Orbitanın iç duvarından öne doğru yönelir ve burada terminal dallara ayrılır.

Bu major dallardan önemlileri şunlardır:

Santral Retinal Arter: Oftalmik arterin ilk ve en küçük dalıdır. Çapı 0,3-0,4 mm'dir. Oftalmik arterden ayrıldıktan sonra dura kılıfını globun 10-15 mm gerisinden deler ve optik sinir içine girer. Optik sinirin ortasında santral retinal ven ile beraber seyrederek retinaya gelir. Optik diskte her biri retinanın bir kadranını besleyen dört ana dala ayrılır.

Retinanın 2/3 iç kısmını ve optik sinir başının yüzeysel sinir tabakasını besler. Retinanın periferi avaskülerdir.

Posterior Silier Arterler: Uzun ve kısa dallardan oluşur. Uzun arka silier arter genellikle iki tanedir ve oftalmik arterden optik siniri çaprazladığı yerde ayrılır. Optik sinirle beraber ilerler, sklerayı medial ve lateralde delerek göze girer. Sklera ile koroid arasında silier cisme ilerler, üst ve alt dallarına ayrılır. Ön silier arterlerle anastomoz yaparak irisin majör arteriyel halkasını oluştururlar. Arka silier arterler koroidi beslerler.

Kısa arka silier arterler genellikle 6–8 adettir. Oftalmik arterden optik siniri çaprazladığı yerde ayrılır. 10–20 dala ayrıldıktan sonra optik sinirle beraber seyrederek. Sklerayı optik sinirin giriş yerinin etrafında deler ve ekvatora kadar koroidi besler. Burada uzun arka silier arterlerin rekürren dalları, irisin majör arteriyel halkasının dalları ve ön silier arterler ile anastomoz yapar.

Lakrimal Arter: Oftalmik arterden, optik sinir lateralinde ayrılır. Lakrimal gland, göz kapakları, göz küresi ve kasları besleyen dallara ayrılır.

Supraorbital Arter: Oftalmik arterden değişik lokalizasyonlarda çıkabilir. Öne doğru seyrederek supraorbital çentikten gözü terk eder ve üst göz kapağı, alın ile kafa derisini besler.

Supratroklear Arter: Oftalmik arterin terminal dalıdır. Üst oblik kasın trokleası üzerinden geçer, orbital septumu delerek orbitayı terk eder ve alın üzerinde yukarı doğru seyrederek.

Venöz Sistem

Orbitanın venleri kıvrımlıdır ve serbestçe birbirleriyle anastomoz yaparlar, valvleri yoktur. Orbita, superior ve inferior oftalmik venler aracılığıyla kavernöz sinüse drene olur.

Superior oftalmik ven: Supraorbital venin bir dalı ve fasiyal venin bir dalının birleşmesiyle oluşur. Orbital yağ dokusu içinde ilerlerken birçok dal alır. Santral retinal ven ile birleşir ve orbita apeksi yakınında sıklıkla inferior oftalmik veni, ayrıca iki vena

vortikozayı alır. Orbitayı superior orbital fissürün üst kısmından terk ederek kavernöz sinüse drene olur.

İnferior oftalmik ven: Orbitanın medial ve inferior kısmındaki venöz pleksustan köken alır. Arkaya doğru uzanırken iki dala ayrılır. Dallardan biri, pleksus pterigoideausa diğeri ise kafa boşluğuna girerek kavernöz sinüse boşalır.

Santral retinal ven: Göz küresinin 10 mm gerisinde sinirden ayrılır. Arter gerisinde dura ve araknoid kılıfı delerek çıkar. Direkt olarak kavernöz sinüse veya superior oftalmik vene dökülür. Santral retinal ven daima superior oftalmik ven ile ilişkidir (74-77).

OKÜLER KAN AKIMI

Oküler kan akımı yaklaşık 1 ml/dk'dır. Bu kan akımının % 2-5'i retinaya kalan kısmı koroide dağılır. Oftalmik arterdeki kan basıncı, brakial arterdeki kan basıncının 2/3'üdür. Gözün perfüzyon basıncı ise bu değerden azdır, bunun nedeni de 10-21 mmHg arasında değişebilen göz içi basıncıdır (78). Oküler perfüzyon basıncı şu şekilde formüle edilmiştir.

$$\text{Ortalama OPB} = 2/3 [\text{DKB} + 1/3 (\text{SKB} - \text{DKB})] - \text{GİB}$$

OPB: Oküler perfüzyon basıncı

DKB: Diastolik kan basıncı (brakiyal)

SKB: Sistolik kan basıncı(brakiyal)

GİB: Göz içi basıncı

Gözün kan akımı pulsatildir ve göz içi basınç değişikliklerinden etkilenir. Ortalama oküler pulsatil kan akımı 0.724 ml/dk'dır (78). İnsanda retinal kan akımı ortalama 0.033 ml/dk'dır. Retinanın temporal kısmındaki kan akımı nazal kısmından daha fazladır. Bunu temporal kısmın daha geniş olmasına ve makülanın yüksek metabolik aktivitesine bağlamak mümkündür (78-80).

Retinal arteriyollerde kan akımı santralde sabit hızlı olup, perifere doğru giderek genişleyen bir patern izlenmektedir. Bu da end arteriyel sistemlerin ortak özelliği olan retinal arteriyol ve venüllerde akım hızlarının birbirine eşit olması ilişkisini gösterir. Kan akım hem santral arter hem de vende pulsatildir (77,78).

İntraoküler retinal arteriyol çaplarının venüllerden daha küçük olmasına bağlı olarak arteriyollerdeki akım hızı venüllerden fazladır (78). Doku ihtiyacına göre kan akımı dinamik olarak regüle edilmektedir. Retina hücrelerinin yüksek metabolik aktivitesine bağlı olarak retinal kan akımını düzenleyen bir mekanizma vardır. Kan akımına karşı olan direnç sabit değildir. Regülasyon mekanizmaları değişken koşullara rağmen oküler kan akımını sabit tutmaya çalışır, buna otonöregülasyon mekanizması denir (78,81,82).

Retinal kan akımı otonöregülasyonunda miyojenik faktörler, lokal oksijen ve karbondioksit, pH ile metabolitler rol oynar görünmektedir. Yine otonöregülasyonda lokal olarak salınan transmitterlerin de rol alması olasıdır (81,82).

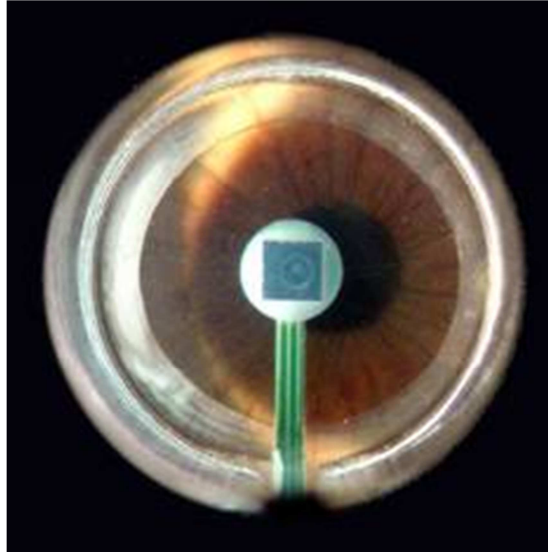
Oküler kan akımının % 85'ini koroidal dolaşım oluşturur. Koroiddeki arter ve arteriyoller koryokapillaris tarafından retinadan ayrılır. Bu düzenleme sayesinde retinanın metabolitleri koroidal vasküler direnci çok az etkiler (78,81). Koroidal dolaşım otonomik innervasyon yönünden zengin olmasına rağmen otonöregülasyonu yoktur. Bu nedenle retinadan farklı olarak, göz içi basıncındaki dalgalanmalara duyarlıdır. Ancak koroiddeki yüksek akım hızından dolayı göz içi basıncındaki orta derecedeki değişikliklerden retina beslenmesi etkilenmez. Oküler kan akımı postür değişikliklerinden de etkilenir. Oftalmik arterdeki perfüzyon basıncı ayakta yapılan ölçümlerde, yatar pozisyonundakinden 10 mmHg daha azdır. Göz içi basıncının artması; ön üvea, koroid ve retinada kan akımı azalmasına yol açar. Retinal kan akımı, 30-34 mmHg göz içi basıncına dek otonöregüle edilebilir. Ancak bu noktadan sonra kan akımı azalmaya başlar (77,78).

PASKAL DİNAMİK KONTÜR TONOMETRE

Dinamik Kontür Tonometre (DKT) (Pascal tonometer, SwissMicrotechnology AG, Port, İsviçre) oftalmolojik uygulamalar için geliştirilmiş üçüncü kuşak, dijital, kontakt tonometredir. Kornea ile temas eden ancak aplanasyon yapmayan bir cihazdır. DKT ile GİB ölçüm yöntemine "direkt transkorneal metot" adı verilir. Bu cihaz sayesinde

pulsatil GİB doğrudan ve dinamik olarak ölçülebilmektedir. DKT, aplanasyon tonometrelerinde hata kaynağı olan korneal biyomekanik özelliklerden etkilenmeyecek şekilde tasarlanmıştır. Cihaz elektronik ve mekanik aksamı bulunan ve biomikroskoba bağlanabilen bir ana üniteden oluşmaktadır. Bu ana ünite ölçüm değerlerinin üzerinde okunabildiği bir likid kristal ekran, kontrol düğmesi ve üst kısmında DKT ucunun takıldığı yuva olan bir kaldıraç koldan oluşmaktadır. Bu kolun öne ve arkaya doğru hafif esneme özelliği vardır. Bu hareket özelliği DKT ucunun hastanın gözüne temas ettiği anda yaklaşık 1 gr'lık karşı güç oluşturarak ölçüm yapmasına imkan vermektedir. Bu mikropressör tüm sistemi kontrol etmektedir ve elde edilen verilerin sonuçlarını hesaplamaktadır (11).

DKT'nin temel çalışma prensibi, kapalı bir sıvıya uygulanan basıncın, kabın duvarları da dahil olmak üzere kapalı bir sistemin her parçasına aynı şekilde aktarılacağını ifade eden Pascal prensibidir. DKT'nin ucu korneaya değdiğinde ön kamaradaki aköz basıncı korneanın tüm yüzeyine eşit dağılır ve korneanın hem arka hem DKT'ye bakan yüzündeki basınç, Pascal prensibince eşitlenmiş olur. Tonometre ucunun ortasına gömülü bir sensör bu basıncı kaydeder (83). GİB'i ölçerken ekstra bir güç uygulamak zorunda kalınmaması ve basınca duyarlı başlığın korneada daha az şekil bozukluğu yapması nedeniyle GİB olağana daha yakın ölçülür.



Resim 6. DKT'nin 1.2 mm'lik basınç sensörü

DKT'nin kullanımı

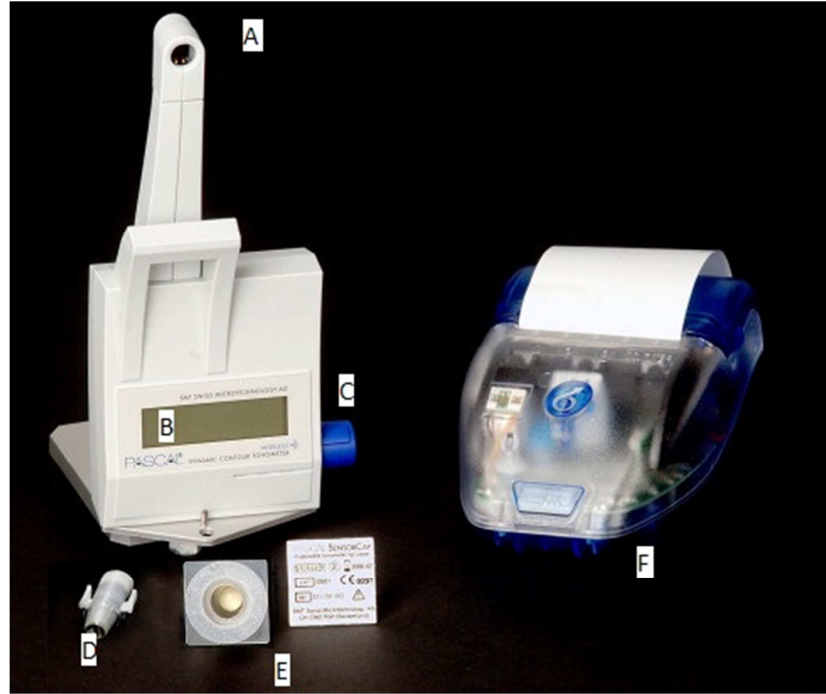
Cihaz biomikroskoba monte edilerek ucuna steril kılıf takılır ve kılıfın uygunluğu kontrol edilir. DKT ucu taşıyıcı yuvaya yerleştirilir. Kontrol düğmesi saat yönünde 10 derece çevrildiğinde ekranın ikinci satırında 'recording' yazısı çıkar. Ölçüm yapmaya hazır olan cihaz korneanın tepesine doğru yaklaştırılır. Topikal anestezi altında hasta gözünü birkaç defa kırptıktan sonra DKT'nin ucu kornea tepesine dokundurulur. Cihaz kornea üzerine sabit ve küçük bir 'F' kuvveti ile tutulduğu zaman, çapı 'd' olan sirküler bir alanda kornea ile temas eder. Cihazın silindirik ucunda 10.5 mm çaplı konkav yüzey, 7 mm çaplı temas yüzeyi ve 1.7 mm çapta piezo elektrik basınç sensörü yer almaktadır. DKT'nin kurvatür yarıçapı kornea kurvatür yarıçapından büyüktür. Böylece ölçüm esnasında konturlar tam olarak temas ederken korneanın her iki yüzeyinde basınç dengelenir. Tonometre ucunun içine yerleştirilmiş olan basınç sensörü ile GİB ölçülür (11,84). Uç santralize olduğu zaman temas alanı koyu, sirküler bir şekil alır ve cihazdan düzenli, sürekli artıp azalan şekilde sinyal sesi gelir. Bu seslerden 5 ile 7 adet sayıldıktan sonra cihaz gözden çekilir. GİB, OPA ve yapılan ölçüme ait kalite değeri (Q) ekrandan okunur. OPA, DKT tarafından GİB ile birlikte ölçülen bir diğer parametredir ve pulsatil GİB'in en yüksek (sistolik) ve en düşük (diastolik) değerler arasındaki farkıdır. DKT ile yapılan ölçümün kalitesi cihaz tarafından 1-5 arasında skorlanmaktadır. Q=1; optimum ölçüm, Q=2-3; kabul edilebilir ölçüm, Q=4-5; güvenilir olmayan ve tekrarlanması gereken ölçüm olarak sınıflandırılmıştır (84,85).

Dinamik kontür tonometresi ile yapılan hata nedenleri:

1. Steril kılıfın uygun şekilde takılmaması
2. Düz kornea
3. DKT ucunun korneaya santralize edilmemesi
4. Düşük hasta kooperasyonu, kısa ölçüm zamanı ve düşük OPA'ya (<1mmHg) bağlı olarak kötü kalite değeri
5. Gözyaşı film tabakasının az olması yapılan ölçümün hatalı olarak yüksek olmasına, fazlalığı ise düşük olmasına neden olmaktadır (11).



Resim 7. Biyomikroskoba monte edilmiş Paskal DKT



Resim 8. Paskal Dinamik Kontur Tonometresi

A: DKT 'nin sensör kolu, B: Elektronik görüntü ekranı, C: Kalibrasyon düğmesi, D: Sensör ucu, F: Kablosuz yazıcı

OKÜLER PULS AMPLİTÜDÜ (OPA)

Sistolik ve diyastolik göz içi basıncı farkına OPA denir. OPA koroidal perfüzyonun indirekt göstergesidir ve kalp atımı süresince olan pulsatil oküler kan akımı hakkında bilgi verir (13,14). Oküler kan akımında azalma hipoksiye ve nöral hücre ölümüne neden olabileceğinden glokom ve optik nöropati gibi dolaşım problemlerini tetikleyebilir. Literatürde bugüne kadar ideal OPA'nın kaç olduğu, hangi risk faktörlerinin OPA'yı azaltıp artırdığı tam olarak açıklanamamıştır. OPA değeri, sağlıklı gözlerde 1.5-3 mmHg arasındadır. Daha elastik kornealarda, yüksek oküler perfüzyonu ve yüksek sistemik kan basıncı olanlarda daha yüksek olabilir (10 mmHg'a kadar değerler görülebilmektedir). Azalmış perfüzyonda OPA değeri 1.5 mmHg'ın altına inebilmektedir. OPA yaş, cinsiyet, glokom ve miyopi gibi oküler faktörler ile diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklardan etkilenmektedir (86). OPA azalması, koroidal kan akımı ile birlikte oküler kan akımının da azalmasını gösterebilir (84).

OPA'nın gün içi varyasyonlarını tespit etmek amacıyla, 58 sağlıklı göz üzerinde yapılan bir çalışmada, tüm gözler hem Goldmann aplanasyon tonometresi (GAT) hem de DKT ile değerlendirilmiş ve GİB'leri ile OPA değerleri ölçülmüştür. Bu amaçla hastaların sabah 9, öğleden sonra 1 ve 4'te ölçümleri yapılmıştır. Bu hastaların yaş ve sistemik durumları da incelenmiştir. GİB değerleri arasında her iki yöntemle de herhangi bir fark bulunmamıştır. GAT ile ortalama 15.2 mmHg olarak saptanan basınç, DKT ile ortalama 16.8 mmHg ölçülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. OPA değerlerine bakıldığında günün farklı saatlerinde yapılan ölçümler kendi aralarında istatistiksel olarak farklı olmayıp, ortalama OPA değeri 2.2 bulunmuştur. Bu sonuçla, OPA değeri ile ilgili ölçümlerin, günün istenen saatinde yapılabileceği yorumu yapılmıştır (87).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu'nun 05.08.2010 tarihli ve 2010-88 sayılı onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışma Eylül 2010 ile Eylül 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı göz polikliniğinde prospektif olarak gerçekleştirildi. Bütün hastalara çalışmanın amaç ve prosedürü anlatılarak çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütüldü. Ayrıca hastalardan aydınlatılmış onay formu alındı.

Çalışmaya yaşları 40-75 arasında değişen toplam 186 hastanın 342 gözü dahil edilmiştir. Hastalar, yalnız DM'si olan 49'u erkek 57'si kadın 106 hastanın 183 gözü, DM ile birlikte HT 'si olan 19'u erkek 21'i kadın 40 hastanın 80 gözü ve sağlıklı 20'si erkek 20'si kadın 40 hastanın 79 gözünden oluşmaktaydı.

DM'si ve/veya HT'si olan hastalarda bu hastalıklarının tanısı daha önce Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji ve/veya Kardiyoloji bölümlerince konulmuş olup en az bir antidiyabetik ve/veya antihipertansif ilaç kullanan ve başka sistemik hastalığı olmayan hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu ise refraksiyon kusuru dışında göz hastalığı olmayan ve diyabet, hipertansiyon veya başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Çalışmada:

Yalnız DM'si olan hastalar diyabetik retinopatinin evresine göre 3 gruba ayrıldı: DRP olmayanlar 1.grup, NPDR olanlar 2. grup ve PDR olanlar 3. grup. Bu hastaların OPA ve GİB değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

DM ile birlikte HT'si olan hastaların OPA ve GİB değerleri kontrol grubunun OPA ve GİB değerleriyle karşılaştırıldı.

Yalnız DM'si olan hasta grubundan çok ciddi NPDR ve/veya PDR'si olan 30 hastanın 52 gözüne panretinal argon lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Hastaların lazer öncesi ve lazer sonrası 1.saat, 1.ay, 3. ay OPA ve GİB değerleri karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Kooperasyonu güç hastalar
- Oküler travma geçirenler
- Oküler yüzey hastalığı olanlar
- Herhangi bir oküler cerrahi geçirenler
- Üç dioptriden fazla miyopi ya da hipermetropi ile 1 dioptriden fazla astigmatizması olanlar
- Sistemik steroid kullanım öyküsü olanlar
- Antiglokomatöz kullananlar ve
- Koroidal perfüzyonu etkileyebilecek diyabet ve hipertansiyon dışında başka bir sistemik hastalığı olanlar.

Tüm olguların Snellen eşeli ile görme keskinlikleri saptanıp kırma kusuru olanlarda düzeltme yapıldıktan sonra düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) belirlendi ve biomikroskopik (Haag-Streit, Bern, Switzerland) ön segment muayenesi yapıldı. Refraksiyon değerleri otorefraktometre (Nidek OPD- Scan Ark 10000, Japan) ile ölçüldü. Tüm gözlerde sırayla Goldmann Aplanasyon Tonometresi (GAT) ile GİB, Paskal DKT (SMT Swiss Microtechnology AG) ile GİB ve OPA ölçümü, ultrasonik pakimetre cihazı (Nidek UP 1000 modeli) ile SKK ölçümü yapıldı. Ölçümler öncesinde göze lokal anestezi amacıyla topikal proparacaine (Alcaine, Alcon, Türkiye) damlatıldı. Ayrıca hastalardan HbA1c düzeyini içeren kan tahlili istenerek sonuç kaydedildi.

DKT ile ölçüm esnasında hastalardan oturur pozisyonda, iki gözlerini açık tutmaları, sakın bir şekilde nefes almaları ve belli bir noktaya bakmaları istendi. Her gözden 3 kez ölçüm yapıldı. Tonometre ucu korneaya hafifçe değdirildi ve doğru pozisyon ve uygun kontür sağlandığını ve ölçüm alındığını gösteren ses duyulduktan sonra 5-10 saniye boyunca tonometre ucu kornea üzerinde tutuldu. Daha sonra LCD ekrandan GİB değeri, OPA değeri ve ölçümün kalitesini gösteren Q değeri okundu. Q değeri 3 ve 3'ün altında olan 3 ölçümün ortalaması alındı. DKT ile yapılan tüm ölçümler aynı kişi tarafından uygulandı. DKT ölçümlerinde hastalar arası hijyeni korumak için tonometre ucunda aletin orijinal lateks kılıfı kullanıldı.

Her ne kadar DKT'nin SKK'dan etkilenmediği iddia edilsede çalışma gruplarındaki SKK'lar ölçülerek normal sınırlarda olan gözler çalışmaya alındı. SKK'lar ultrasonik pakimetre ile hasta oturur pozisyonda karşıya doğru bakarken pupillalar dilate edilmeden, pupilla ortasından pakimetre probu korneaya dik yerleştirilerek uygulandı. Merkezi korneada standart sapması 5 µm veya daha az olan 3 ölçüm yapılarak ortalamaları alınıp SKK olarak kaydedildi.

Pupillalar % 1 tropikamidle dilate edilerek 90 dioptrilik asferik lens (Volk Optical Inc, USA) ile göz dibi muayeneleri yapıldı. Fundus muayenesinde DRP saptanan hastalara retina biriminde Zeiss FF450 model fundus kamera ile FFA çekildi. FFA öncesi olguların pupillaları % 0.5 tropikamid (Tropamid % 0.5, Bilim İlaç) ve % 2.5 fenilefrin (Mydfrin % 2.5, Alcon) damla ile dilate edildi. Yeterli pupilla dilatasyonu sağlandıktan sonra kırmızıdan yoksun fundus fotoğrafları çekildi. Antekübital venden % 10'luk 5 ml floresein solüsyonunun (Florescite % 10, Alcon) enjekte edilmesinin ardından, 5-25 saniyeler arasında, yaklaşık birer saniyelik aralıklarla FFA fotoğrafları çekildi. Enjeksiyon sonrası 5-10 dk arasında geç dönem fotoğrafları alındı.

Fundus muayenesi ile birlikte FFA sonuçları da değerlendirilerek DM'li hastalar DRP 'si olmayan, NPDR ve PDR olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ayrıca aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalara panretinal fotokoagülasyon tedavisi planlandı.

- Ciddi veya çok ciddi nonproliferatif olgular,
- Neovaskülerizasyonları aktif olan gözler,

- Optik diskte 1/3'den küçük neovaskularizasyonu olan olgular,
- Retinopatisi hızlı ilerleyen hastalar,

Fotokoagulasyon Yöntemi

Panretinal FK tedavisi ETDRS protokolüne uygun olarak 514 nm dalga boylu Zeiss marka 532S model mavi-yeşil argon lazer cihazıyla yapıldı. Uygulama sırasında topikal anestezi ile Goldmann üç aynalı ve Volk Superquad 160 lensleri kullanıldı. Spot büyüklüğü 300 veya 500 µm, süre 0.2 sn, güç 200-300 mW arasında ve spot sayısı 1500-2000 arasında olacak şekilde, mavi-yeşil dalga boyunda lazer tedavisi uygulandı. Fokal veya grid lazer için 50-100 µm spot çapı ve 100 mW güç kullanılarak 0.1 sn süre ile uygulama yapıldı ve uygulama sırasında Volk Area Santralis lensi kullanıldı.

FK' ye bağlı makula ödemi artırılmamak için önce makula ve vasküler ark bölgesine lazer uygulandı. Daha sonraki seanlarda perifer retina FK uygulandı. Seanslar arasında en az bir hafta süre olmasına dikkat edildi ve 5 seansta tamamlandı. Her seansta 600 spot sayısının aşılmamasına özen gösterildi. Bu şekilde yapılan FK ile makula ödeminin ve diğer komplikasyonların en aza indirilmesi amaçlandı.

İstatistiksel Analizler

Hastaların istatistiksel analizi SPSS for Windows programında (SPSS for Windows software, version 20.0, SPSS Inc, Chicago, IL) yapıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Friedman testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda iki yönlü varyans analizi ANOVA Post Hoc testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin ve varsa ilişkinin yönünün ve gücünün incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. $P \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bütün istatistiksel analizler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı danışmanlığında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada öncelikle yalnız DM'si olan hastalar 3 gruba ayrıldı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Buna göre:

- Grup 1: DRP'si olmayan DM'li 40 hastanın 72 gözü
- Grup 2: NPDR'si olan DM'li 40 hastanın 69 gözü
- Grup 3: PDR'si olan DM'li 26 hastanın 42 gözü
- Grup 4: DM'li olmayan sağlıklı 40 hastanın 79 gözünden oluşturuldu.

Çalışma kapsamındaki DM'li hastaların tedavisi, sadece oral antidiyabetik kullananlar (OAD), sadece insülin kullananlar ve her ikisinin birlikte kullanımı şeklindeydi. Biomikroskopik muayenede hastaların en fazla grade 2 nükleer skleroz ve/veya kortikal kesafeti bulunmaktaydı.

Gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.983$) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	p
Hasta sayısı, n	40	40	26	40	146	-
Göz sayısı, n	72	69	42	79	262	-
Cinsiyet, n (E/K)	19/21	19/21	11/15	20/20	69/77	0.983

E: erkek, K: kadın

Hastaların yaş ortalaması grup 1’de 55.33 ± 7.62 , grup 2’de 55.72 ± 8.56 , grup 3’de 58.05 ± 6.90 ve grup 4’te 53.05 ± 5.36 idi. Yaş bakımından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ($p=0.003$). Bu fark sadece grup 4 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların yaş ortalamaları ve SD

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	p
Yaş, yıl (<i>ort\pmSD</i>)	55.33 ± 7.62	55.72 ± 8.56	58.05 ± 6.90	53.05 ± 5.36	55.18 ± 7.33	0.003

Anova test

DM’li grupların ortalama DM süresi; grup 1’de 8.22 ± 5.18 yıl, grup 2’de 12.03 ± 6.75 yıl, grup 3’de 12.95 ± 6.04 yıl olup, genel ortalama ise 7.50 ± 7.23 yıldır. DM süresi bakımından grup 1; grup 2 ve grup 3’ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulunurken (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p=0.001$); grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.999$).

Grupların ortalama HbA1c değerlerine bakıldığında grup 1’de 7.04 ± 1.57 , grup 2’de 8.17 ± 1.65 , grup 3’de 9.12 ± 2.16 ve grup 4’de 4.92 ± 0.39 idi. Grup 4; grup 1, grup 2 ve grup 3 ile karşılaştırıldığında istatistik açıdan anlamlı fark vardı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların DM süresi ve HbA1c ortalamaları ve SD

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	p
DM süresi, <i> yıl(ort±SD.)</i>	8.22±5.18	12.03±6.75	12.95±6.04	0	7.50±7.23	<0.001
HbA1c, <i>%(ort±SD)</i>	7.04±1.57	8.17±1.65	9.12±2.16	4.92±0.39	7.03±2.13	<0.001

Anova test, DM: diabetes mellitus,

Grupların ortalama DEİGK değerlerine bakıldığı zaman; grup 1’de 0.92±0.12, grup 2’de 0.75±0.26, grup 3’te 0.40±0.33 ve grup 4’te 0.98±0,33 idi. Bütün gruplar arasında istatistiksel açıdan kuvvetli anlamlı fark olduğu gözlemlendi (p<0.001) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların DEİGK ortalamaları ve SD

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	p
DEİGK, <i>Snellen</i> <i>(ort±SD)</i>	0.92±0.12	0.75±0.26	0.40±0.33	0.98±0,33	0.81±0.28	<0.001

Anova test, DEİGK: düzeltilmiş en iyi görme keskinliği

Grupların ortalama SKK değerine bakıldığı zaman; grup 1 ‘de 539.96±31.5, grup 2 ‘de 536.48±36.9, grup 3’de 529±36.03 ve grup 4 ‘de 532.33±30.7 idi. Gruplar arasında SKK değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0.480) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların SKK ortalamaları ve SD

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	p
SKK, <i>µm (ort)</i>	539.96±31.5	536.48±36.9	529±36.03	532.33±30.7	535.00±33.5	0.480

Anova test, SKK: santral kornea kalınlığı

DM'li hastalardan oluşan gruplar birleştirildiklerinde (grup 1, 2, ve 3) DKT ile ölçülen ortalama OPA değeri 2.66 ± 1.08 mmHg, ortalama GİB değeri 18.15 ± 2.51 mmHg olarak hesaplandı. DM'li hastalar, grup 4 (kontrol grubu) ile karşılaştırıldığında DRP evresi göz önüne alınmadığında, OPA değeri DM'li grupta kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.171$). DKT ile ölçülen GİB değeri kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Grup 1, 2, 3 ve 4 kendi aralarında OPA ve GİB değerleri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında OPA değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p=0.051$) DKT ile ölçülen GİB değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). DKT ile ölçülen GİB değeri gruplar içinde Anova Post Hoc test ile karşılaştırıldığında; grup 2 ile grup 4 arasında ($p<0.001$) ve grup 3 ile grup 4 arasında ($p=0.002$) istatistiksel olarak anlamlı fark varken grup 1 ile grup 4 arasında ($p=0.221$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 6).

Tablo 6. Gruplar arasında OPA ve GİB değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p değeri1	p değeri2
OPA mmHg (DKT ile)	2.45 ± 0.78	2.78 ± 1.16	2.81 ± 1.32	2.44 ± 0.79	0.171	0.051
GİB mmHg (DKT ile)	17.45 ± 1.88	18.38 ± 2.29	19.0 ± 3.37	16.78 ± 2.34	<0.001	<0.001

OPA: oküler pulse amplitüd, GİB: göz içi basıncı, DKT: dinamik kontür tonometre

**P değeri-1: DM'li hastalardan oluşan gruplar birleştirilip (grup 1, 2, ve 3) grup 4 ile karşılaştırıldı. (Mann-Whitney U testi)*

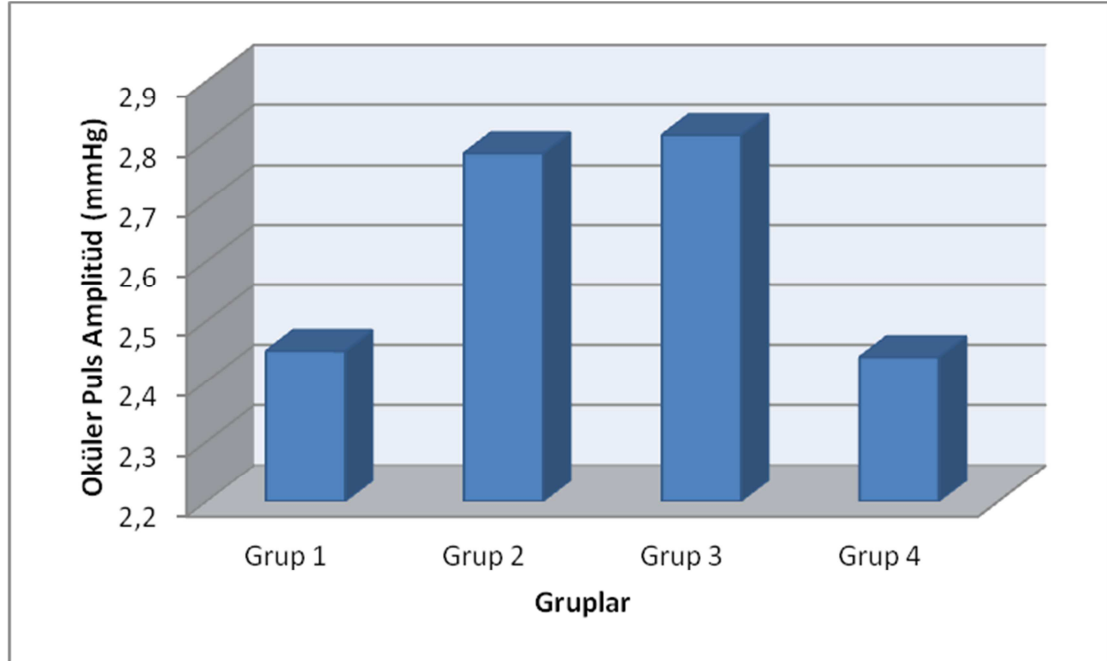
**P değeri-2: Gruplar (grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4) kendi aralarında değerlendirildi. (Anova test)*

DM'li hastalar (grup1, 2 ve 3) kendi aralarında OPA ve GİB değerleri açısından karşılaştırıldı. OPA değerinin gruplar arasında anlamsız olduğu görülürken ($p=0.208$), DKT ile ölçülen GİB değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.004$). DKT ile ölçülen GİB değeri gruplar içinde Anova Post Hoc test ile karşılaştırıldığında; grup 1 ile grup 2 arasında ($p=0.026$) ve grup 1 ile grup 3 arasında ($p=0.022$) anlamlı fark varken grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.543$) (Tablo 7).

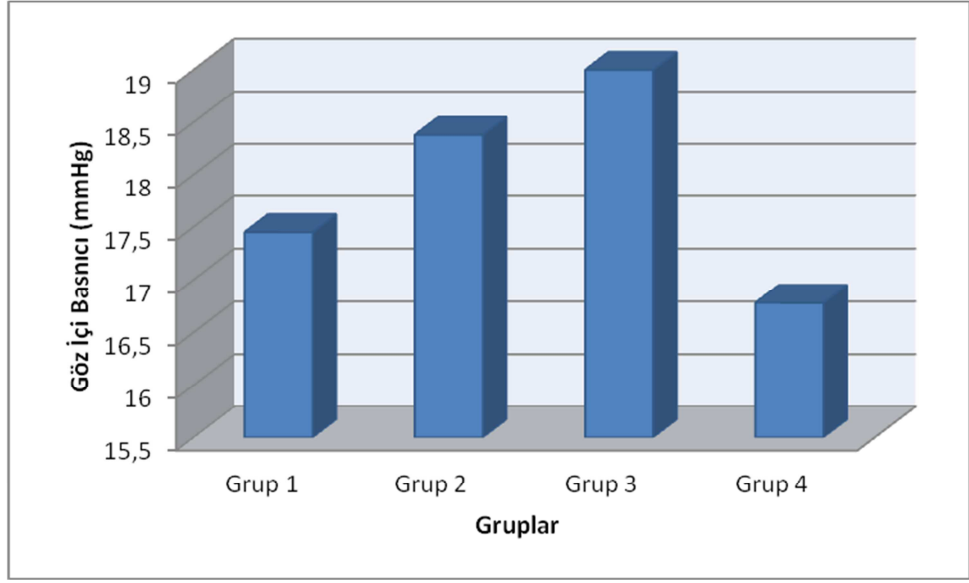
Tablo 7. DM'li gruplar arasında OPA ve GİB değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
OPA mmHg (DKT ile)	2.45±0.78	2.78±1.16	2.81±1.32	0.208
GİB mmHg (DKT ile)	17.45±1.88	18.38±2.29	19.0±3.37	0.004

Anova test, OPA: oküler pulse amplitüd, GİB: göz içi basıncı, DKT: dinamik kontür tonometre



Grafik 1. Grupların Oküler Puls Amplitüd değeri ortalamaları



Grafik 2. Grupların DKT ile ölçülen GİB değeri ortalamaları

Gruplar arasında DKT ile ölçülen OPA ve GİB değerleri arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4 için sırasıyla; $r:0.228$ $p=0.054$, $r:0.401$ $p<0.001$, $r:0.152$ $p=0.336$ ve $r:0.308$ $p=0.006$. Bütün gruplarda OPA ve GİB değerleri arasında pozitif korelasyon izlenirken, sadece grup 2 ve grup 4’de bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi.

Bütün gruplar birleştirildiğinde (grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4) olguların OPA ile GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi ($r: 0.299$ $p<0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arasında OPA ve GİB değeri ortalamaları ve korelasyon oranları

Gruplar	OPA (ort±SD)	GİB (ort±SD) (DKT ile)	R	p
Grup 1	2.45±0.78	17.45±1.88	0.228	0.054
Grup 2	2.78±1.16	18.38±2.29	0.401	<0.001
Grup 3	2.81±1.32	19.0±3.37	0.152	0.336
Grup 4	2.44±0.79	16.78±2.34	0.308	0.006
Toplam	2.45±0.78	17.45±1.88	0.299	<0.001

Pearson korelasyon testi. r: korelasyon katsayısı

Çalışma kapsamındaki DM’li hastalar kendi aralarında HbA1c değeri ≤ 6.5 ve HbA1c >6.5 olarak iki gruba ayrıldı. HbA1c düzeyi >6.5 olanlarda HbA1c düzeyi ≤ 6.5 olan (diyabeti regüle olan gözler) hastalara göre OPA değeri düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.708). DKT ile ölçülen GİB değeri yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, p=0.156) (Tablo 9).

Tablo 9. Yalnız DM’si olan hastalarda HbA1c değerine göre OPA ve GİB ölçümlerinin karşılaştırılması

	HbA1c (%)		p değeri
	≤ 6.5	>6.5	
OPA mmHg	2.75±1.35	2.63±0.97	0.708
GİB mmHg (DKT)	17.62±1.85	18.34±2.69	0.156

Mann Whitney-U Test, OPA: oküler puls amplitüd, GİB: göz içi basıncı,
DKT: dinamik kontür tonometre,

Çalışma kapsamındaki yalnız DM ‘si olan hastalar DM süresi <10 yıl ve DM süresi >10 olarak iki ayrı gruba ayrıldı. DM süresi ≤ 10 yıl olan grupta DM süresi > 10 yıl olan gruba göre OPA değeri yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsız

(p=0.778) ve GİB değeri de diğer gruba göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi (sırasıyla p=0.207) (Tablo 10).

Tablo 10. DM süresine göre OPA ve GİB ölçümlerinin karşılaştırılması

	DM süresi (yıl)		p değeri
	≤10	>10	
OPA mmHg	2.72±1.17	2.56±0.93	0.778
GİB mmHg (DKT ile)	18.02±2.54	18.35±2.47	0.207

Mann Whitney-U Test, OPA: oküler puls amplitüd, GİB: göz içi basıncı,
DKT: dinamik kontür tonometre,

Çalışmada ikinci basamak olarak DM ile birlikte HT'si olan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Çalışmaya DM ile birlikte HT'si olan 19'u erkek, 21'i kadın 40 hastanın 80 gözü ve sağlıklı 20'si erkek, 20'si kadın 40 hastanın 79 gözü alınmıştır. Hastalar arasında yaş, cinsiyet ve SKK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. DEİGK bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (Tablo 11).

Tablo 11. DM+HT grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	DM+HT grubu	Kontrol grubu	p
Hasta sayısı, n	40	40	-
Göz sayısı, n	80	79	-
Cinsiyet, n (E/K)	19/21	20/20	0.583
Yaş, yıl (ort±SD)	51.06±4.43	53.05±5.36	0.08
SKK, µm (ort±SD)	530±28.3	532±30.7	0.764
DEİGK (ort±SD)	0.76±0.30	0.98±0.33	<0.001

E: erkek, K: kadın, DM: diabetes mellitus DEİGK: düzeltilmiş en iyi görme keskinliği,

SKK: santral kornea kalınlığı

DM ile birlikte HT'si olan hastaların OPA ve GİB değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, DM ile birlikte HT'si olan hastaların OPA ve GİB değerleri kontrol

grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.008$, $p<0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. DM ile birlikte HT'si olan hastalar ve kontrol grubunun ortalama OPA ve GİB değerleri

	DM+HT	Kontrol Grubu	<i>P değeri</i>
OPA mmHg	2.81±0.98	2.44±0.79	0.008
GİB mmHg (DKT ile)	18.91±3.31	16.78±2.34	<0.001

Mann Whitney-U Test, OPA: oküler puls amplitüd, GİB: göz içi basıncı,
DKT: dinamik kontür tonometre

Çalışmanın üçüncü basamağında, çok ciddi NPDR ve/veya PDR grubunda olup panretinal argon lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılan hastaların lazer öncesi ve lazer sonrası OPA ve GİB'leri karşılaştırıldı. Çok ciddi NPDR evresinde 21 göz ve PDR evresinde 31 göz olmak üzere toplam 30 hastanın 52 gözüne panretinal argon lazer FK tedavisi yapıldı. Bu hastaların lazer öncesi, lazer sonrası 1. saat, lazer sonrası 1. ay ve lazer sonrası 3. ay DKT ile OPA ve GİB ölçüm değerleri karşılaştırıldı ve ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$).

Buna göre OPA değeri açısından ölçümler kendi aralarında karşılaştırıldığında; lazer öncesi ile lazer sonrası 1.saat ($p=0.004$), lazer öncesi ile lazer sonrası 1. ay ($p<0.001$), lazer öncesi ile lazer sonrası 3.ay ($p<0.001$), lazer sonrası 1.saat ile lazer sonrası 3.ay ($p=0.002$), lazer sonrası 1.ay ile lazer sonrası 3.ay ($p=0.001$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (Tablo 13).

DKT ile ölçülen GİB değerleri açısından ölçümler kendi aralarında karşılaştırıldığında; lazer öncesi ile lazer sonrası 3.ay ($p=0.001$), lazer sonrası 1.saat ile lazer sonrası 3.ay ($p=0.001$) ve lazer sonrası 1.ay ile lazer sonrası 3.ay ($p=0.004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar izlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Panretinal fotokoagülasyon tedavisi öncesi ve sonrası (1. saat, 1. ay ve 3.ay) OPA ve GİB'lerin karşılaştırmaları

	Lazer öncesi	Lazer sonrası 1. saat	Lazer sonrası 1.ay	Lazer sonrası 3.ay	p değeri
OPAmHg	2.77±1.13	2.50±0.92	2.35±0.67	2.52±3.10	<0.001
GİB mmHg (DKT ile)	18.87±2.97	19.47±2.97	18.80±3.29	17.60±3.53	0.002

Friedman test, OPA: oküler puls amplitüd, GİB: göz içi basıncı, DKT: dinamik kontür tonometre,

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitusun medikal tedavisindeki ilerlemeler sonucu, diyabetik hastaların yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak diyabetik retinopatinin ortaya çıkışı kaçınılmaz olmuştur (88). Gelişmiş ülkelerde diyabetik retinopati halen önemli bir oküler morbidite ve körlük nedenidir (89). Diyabette görülen dolaşım bozuklukları retina damar yatağının kan akımına karşı olan direncinin artması ile ortaya çıkar (6). Retina, diyabetik vasküler patoloji tarafından etkilenen majör dokulardan biridir (89). Diyabetik hastaların çoğunda kan damarlarında karakteristik bulgular oluşmasının yanı sıra kan yapısında da değişiklikler oluşmaktadır. Bu bozukluklar sonucu da kan akım hızında değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

OPA sistolik ve diyastolik GİB arasındaki farktır ve göze gelen kan akımının yansıması olarak kabul edilir. Aynı zamanda koroid perfüzyonunun da dolaylı bir ölçütüdür (90). Oküler kan akımının % 2-5'i retinaya kalan kısmı koroide dağılır. Gözün kan akımı pulsatildir ve göz içi basınç değişikliklerinden etkilenir (78,80).

Bu çalışmada diyabetin oküler kan akımına olan etkisini araştırmak ve GİB değişikliklerini tespit etmek amacıyla diyabetik hastalarda OPA ve GİB ölçümleri değerlendirildi. Ayrıca HT varlığının ve panretinal FK tedavisinin OPA ve GİB değerlerinde değişiklik yapıp yapmadığı da çalışıldı.

Literatürde bugüne kadar ideal OPA'nın kaç olduğu, hangi risk faktörlerinin OPA'yı azaltıp artırdığı henüz tam olarak açıklanamamıştır (83). OPA değeri, sağlıklı gözlerde 1,5-3 mmHg arasındadır. Daha elastik kornealarda, yüksek oküler perfüzyonu ve

yüksek sistemik kan basıncı olanlarda daha yüksek olabilir (10 mmHg'a kadar değerler görülebilmektedir). Bazı kaynaklarda OPA'nın, yaş, cinsiyet, glokom ve miyopi gibi oküler faktörlerden, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklardan etkilendiği belirtilmektedir (84,86). OPA azalması, koroidal kan akımı ile birlikte, oküler kan akımının da azalmasını gösterebilir.

Langham sağlıklı insanlarda oküler akım analizatörü pnömotometre ile OPA değerini 1.5 ± 0.11 mmHg olarak saptamıştır (91). Daha yeni oküler akım analizatörü pnömotometrelerde ise OPA değeri 2.2 ± 0.8 ve 3.0 ± 1.2 mmHg arasında tespit edilmiştir (92,93). Alimgil ve ark.'nın 17 sağlıklı bireyde Langham'ın pnömotometresi ile yaptıkları çalışmada OPA'yı 2.6 ± 0.7 mmHg olarak saptamışlardır (94). OPA ölçümüne yönelik DKT ile yapılan ilk çalışma Hoffmann ve ark. tarafından yapılmıştır ve sağlıklı insanlarda ortalama OPA değeri 3.08 ± 0.92 mmHg olarak tespit edilmiştir ve literatürdeki en yüksek değer Hoffmann ve ark. 'na aittir (95). Özçetin ve ark. ise yaşları 50 ve 75 arasında değişen 17 sağlıklı bireyde DKT ile OPA değerini 2.8 ± 0.8 mmHg olarak tespit etmişlerdir (96).

Bizim çalışmamızda yaşları 40 ve 75 arasında değişen 40 sağlıklı bireyin 79 gözünde yapılan ölçümlerde OPA değeri ortalaması 2.44 ± 0.79 mmHg olarak saptanmıştır.

Diyabetik hastalarda değişmiş oküler kan akımı diyabetik retinopatinin gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunabilmektedir (97). Yapılan klinik çalışmalar diyabetiklerdeki oküler hemodinamik değişikliklerin oldukça kompleks olduğunu göstermiştir. Genellikle klinik olarak saptanabilen retinopatinin başlangıcından önce diyabetin erken evrelerinde retinal kan akımında azalma saptanmıştır (6,89,98). Retinopati ilerlemesiyle kan akım hızında artış gözlenir (99,100). Bazı yayınlar ise retinopatinin ilerlemesiyle kan akım hızındaki azalmanın devam ettiğini, artış olmadığını ileri sürmektedir (101).

Schmidt ve ark. Tip 1 diyabetli hastalarda OPA değerini incelemişler ve diyabetik hastaları 3 evreye ayırmışlar: DRP olmayan, background diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati olmak üzere. OPA değerini kendi aralarında ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve OPA'nın diyabetik retinopatinin varlığına ve evresine bakılmaksızın diyabetik hastalarda değişmediğini

bulmuşlardır. Çalışmalarında diyabetik retinopatinin ileri evrelerinde dahi koroidin fonksiyonel bütünlüğünün değişmediğini göstermişlerdir (102). Tilton ve ark. da yaptıkları bir çalışmada retinal ve koroidal vasküler yatağı etkileyen mekanizmaların benzer olmasına karşın erken diyabetik retinopatinin en önemli bulgusu olan perisit kaybının koroid kapillerlerinde gelişmediğini gözlemişlerdir (103).

Geyer ve ark.'nın diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada pnömotometre ile OPA değeri, diyabetik retinopatinin erken dönemlerinde normal sınırların altında seyrederken preproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatide normal seviyelerde seyretmektedir. Bununla birlikte Langham ve ark. diyabette koroidal kan akımını araştırmış ve OPA 'nın diyabetik retinopatinin ağırlığıyla birlikte düştüğünü ifade etmiştir (104). Görüldüğü üzere literatürde diyabet ve OPA arasındaki ilişki oldukça farklılık göstermektedir ve bu konuda kesinlik yoktur.

Bizim çalışmamızda da diyabetik hastaların gözünde OPA ölçümleri değerlendirilmiştir. Diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik hastaların OPA değeri NPDR'li ve PDR'li hastalardan düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsız olarak bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte Geyer ve ark.'nın çalışmasını destekler gibi görünmektedir. Diyabetik hastaların OPA değeri DRP evresi göz önüne alınmadan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında ise DM'li hastalarda OPA değeri yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca diyabetik retinopatinin her bir evresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine OPA değerleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamız, diyabetin OPA değeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığını göstermektedir. Bu sonuç diyabetin koriokapiller sisteme etki etmediği ile ilgili çalışmaları da desteklemektedir.

Çalışmamızda diyabetin GİB üzerindeki değişikliklerini tespit etmek amacıyla hastalarda DKT ile GİB ölçümleri alınmış ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Birçok araştırmacı diyabetik retinopatili hastalarda GİB değişikliklerinin olduğunu savunmaktadır. Klein ve ark. 'nın çalışmasında diyabetik hastaların GİB'lerinin sağlıklı bireylerin GİB'lerinden daha yüksek olduğu belirtilmektedir (105). Arora ve ark.

Schiotz tonometresi kullanarak diyabetik hastalarda ve sağlıklı bireylerde göz içi basınç ölçümü yapmışlar, ayrıca tahmini skleral rijidite ve tahmini hümör aköz dışı akımını hesaplamışlardır. Sonuç olarak retinopatisi olmayan diyabetik hastaların GİB değerini sağlıklı bireylerin GİB'lerinden yüksek bulmuşlardır. Hastaların skleral rijidite değerleri arasında anlamlı fark izlenmezken hümör aköz dışı akım değerleri retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda azalmış ve anlamlı fark olduğu izlenmiştir. GİB yüksekliğinin retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda hümör aköz dışı akımının azalmasına bağlı olabileceği kanısına varmışlardır (106). Göz içi basıncı hümör aközün göz küresinde meydana getirdiği basınçtır ve GİB'nin tedavi ile düşürülmesi sonucu glokom ilerlemesi yavaşlamaktadır (8,9). Çalışmaların çoğunda diyabetik popülasyonda glokom prevalansının aynı yaştaki sağlıklı bireylerden fazla olduğu belirtilmektedir. Diyabet ve glokom arasındaki patofizyolojik ilişki tam olarak ortaya konamamıştır. Olası teori her iki hastalık arasında genetik ortaklık bulunduğu şeklindedir (88).

Bizim çalışmamızda da diyabetik retinopatinin her bir evresinde GİB ölçümleri alınmış, hastalar kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. DM'li hastalar (grup 1, 2 ve 3) kendi aralarında GİB değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1'in GİB değeri grup 2 ve grup 3'den düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunurken grup 2'nin GİB değeri grup 3'den düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda diyabetik retinopati ağırlaştıkça GİB'nin daha da arttığı gözlenmektedir. DM'li hastalar (grup 1, grup 2 ve grup 3) ile grup 4 (kontrol grubu) karşılaştırıldığında DRP evresi göz önüne alınmadığında DKT ile ölçülen GİB değerleri kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur. Diyabet mikrovasküler komplikasyonları sonucu kan damarlarında değişiklikler yaparak normal hümör aköz dışı akımını engelleyip göz içi basıncında artışa sebep olabilir.

Çalışmamızda DM'li hastalarda DM'ye ilaveten HT varlığının OPA ve GİB değeri üzerindeki etkileri de çalışılmıştır. Literatürde sistemik hipertansiyonun oküler kan akımını etkilediği ve GİB ile arasında pozitif ilişki olduğu rapor edilmiştir. Yazarlara göre yüksek kan basıncı siliyer arter basıncını artırarak hümör aközün ultrafiltrasyonunu artırmakta ve böylece GİB artmaktadır (107-111).

Hipertansiyon, bütün ölümlerin %6'sından sorumludur ve dünyadaki dördüncü mortalite risk faktörü olarak saptanmıştır. İnatçı patolojik arteriyel basınç yükselmesi ve total periferik direnç artmasının söz konusu olduğu hipertansiyon, beyin, kalp, böbrekler ve retinada vasküler lezyonlara yol açar. Sistemik kan basıncının yükselmesi muhtemelen otoregülasyonla idare edilen retinal arteriollerde hem fokal hem de jeneralize daralmalara yol açar. Sistemik hipertansiyon diyabetik retinopatinin ilerlemesini hızlandırır ve retinal arteriyel ve venöz oklüzyon riskini artırır (112). Esgin ve ark. çalışmalarında oküler kan akımı tonografi ile koroidal pulse oküler kan akımını ölçmüşler, hipertansif olmayan diyabetiklerde pulsatil oküler kan akımının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu buna karşın hipertansif diyabetik olgulardaki pulsatil oküler kan akımı ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır. Böylece hipertansiyonun varlığının diyabetik olgularda koroid kan akımını arttırdığı sonucuna varmışlardır (86). Karadağ ve ark. yaptığı çalışmada tedavi ile kontrol altında olan HT'li hastalarda OPA ve GİB değerlerine bakılmıştır. Çalışmada GİB değerleri arasında fark bulunmazken OPA değerleri HT grubunda daha yüksek olarak ölçülmüştür. Bu durum sistemik hipertansiyonlu hastaların koroidal perfüzyonunun ve oküler kan akımlarının normal bireylerden daha fazla olduğunu göstermektedir (113).

Bizim çalışmamızda DM ile birlikte HT'si olan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Buna göre DM ile birlikte HT'si olan hastaların DKT ile ölçülen OPA ve GİB değerleri kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Hipertansiyon oküler kan akımı parametrelerini etkileyen vasküler bir patoloji olarak görülmektedir ve bu çalışmanın sonucunda da HT'nin OPA değerini arttırdığı görülmüştür. Sonuç literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Sistolle birlikte oküler kan hacmindeki artışa GİB'in verdiği yanıt gözün elastik özelliklerine bağlıdır. Kaufmann ve ark. DKT ile ölçülen OPA ve GİB arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (83). Yüksek GİB'yle birlikte, skleral duvar gerilimi artmakta ve göze sistolde gelen kan hacmi zaten stres altında olan göz küresi duvarlarında elastik genişleme yapmaktan ziyade GİB'de belirgin bir artış oluşturmaktadır. Bu durum, OPA ile GİB arasında saptanan pozitif korelasyonu açıklayabilir (114). Çalışmamızda bütün gruplarda (grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4) OPA ve GİB değerleri arasında pozitif

korelasyon izlenmektedir yani OPA arttıkça GİB de artmaktadır ancak bu korelasyonun sadece grup 2 ve grup 4’de istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmektedir.

Diabetik retinopatide argon lazer fotokoagülasyonu ile retinanın makula dışındaki alanlarının perfüzyonu azaltılarak retinal kan akımı arasındaki hassas denge kurulmaya çalışılmaktadır. Birçok araştırmacı panretinal fotokoagülasyonun (PRF) retinal kan akımını azalttığını buna karşılık retinal vasküler yatağın oksijen yararlanımını artırdığını bildirmektedir (115). Panretinal fotokoagülasyonun iskemik retinayı tahrip edip, metabolik ihtiyaçları azaltarak sağlam kalan retinaya daha fazla oksijen sağladığı ve sonuçta vazoproliferatif faktörlerin salınımını engellediği çoğu araştırmacı tarafından kabul edilmektedir. Aynı zamanda yüksek metabolik aktiviteye sahip fotoreseptörlerin tahrip edilmesi ile koriokapillerden iç retinal tabakalara daha fazla oksijen geçişi sağladığı, retinal kan akımının azaltılması ile birlikte otheregülatuar mekanizmaların devreye girdiği düşünülmektedir. Birçok çalışmada panretinal fotokoagülasyonun retinal kan akımını azalttığı tespit edilmiştir (115,116). Bunun sebebi olarak da panretinal fotokoagülasyon ile koriokapiller damarların oblitere olması gösterilmiştir. Buna karşın büyük koroidal damarlar fotokoagülasyondan etkilenmemektedir (117,118). Lieb ve ark.’nın çalışmasında da panretinal fotokoagülasyonu takiben kan akımı azalmasının panretinal FK ‘nun terapötik etkisini, iç kat retinanın oksijenasyonunu arttırarak ve zamanla vasodilatasyonun geriye dönmesini sağlayarak gösterdiği düşünülmektedir (119).

Yülek ve ark.’nın yaptığı çalışmada proliferatif retinopatili hastalarda panretinal fotokoagülasyondan 15 dakika sonra GİB ve OPA değişiklikleri incelenmiştir. Bu çalışmada fotokoagülasyon tedavisi öncesinde GAT ile ölçülen GİB değeri ve tedaviden sonra ölçülen GİB arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Fakat tedavi öncesi DKT ile ölçülen OPA ve GİB değerlerinin her ikisi de tedavi sonrasında ölçülen OPA ve GİB değerlerinden anlamlı şekilde daha az bulunmuştur (120).

Çalışmamızda ciddi NPDR ve PDR’si olan 30 hastaya panretinal FK tedavisi uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında 1. saat, 1.ay ve 3. ay DKT ile OPA ve GİB değerleri ölçülmüştür. OPA değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında; lazer öncesi OPA değerleri lazer sonrası 1.saat, 1.ay ve 3.ay değerlerine göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca lazer sonrası 3. ay OPA değeri lazer sonrası 1. saat

OPA değerinden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ve lazer sonrası 3.ay ölüm değeri lazer sonrası 1.ay ölümü değerinden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı izlendi.

DKT ile llen GİB değerleri açısından ölümler kendi aralarında karşılaştırıldığında; lazer öncesi ile lazer sonrası 3.ay, lazer sonrası 1.saat ile lazer sonrası 3.ay ve lazer sonrası 1.ay ile lazer sonrası 3.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar izlendi.

Buna göre panretinal fotokoagülasyon tedavisi sonrası oküler kan akımının lazer öncesi döneme göre azaldığı ve lazer sonrası erken dönemde GİB'nin yükseldiği görülmüştür. Lazer sonrası özellikle erken dönemde OPA değerindeki azalma panretinal fotokoagülasyon ile koriokapiller damarların oblitere olması ile açıklanabilir. Lazer sonrası erken dönem GİB'teki artış ise silier cisim dolayısı ile ön segment ve olası trabeküler doku enflamasyonuna bağlanabilir.

Sonuç olarak çalışmamız, diyabetin OPA değeri üzerinde etkisi olmadığını göstermektedir. Bu sonuç diyabetin koriokapiller sisteme etki etmediği ile ilgili çalışmaları da desteklemektedir. Hipertansiyon oküler kan akımı parametrelerini diyabetten daha çok etkileyen vasküler bir patoloji olarak görülmektedir. Diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklarda GİB değerlerinde artışlar olabilmektedir. Ayrıca panretinal fotokoagülasyon sonrası da oküler kan akımı ve göz içi basınc değişiklikleri izlenmektedir. Bu konularda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

6. SONUÇLAR

Diyabetik retinopatinin patogenezinde oküler kan akımı değişikliklerinin önemli rol oynayabileceği fikrinin ortaya çıkması sonucu oküler hemodinamik değişiklikleri aydınlatmaya yönelik farklı tekniklerin kullanıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. OPA, kalp atımı süresince pulsatil oküler kan akımı hakkında bilgi vermesi nedeniyle son zamanlarda üzerinde durulan bir parametredir. Bu çalışmada diyabetin oküler kan akımına olan etkilerini belirlemek ve diyabetik hastalarda GİB değişikliklerini tespit etmek amacıyla oküler kan akımının indirekt göstergesi olan OPA ve aynı zamanda GİB ölçümleri alınmıştır.

Çalışmadan çıkan sonuçları şöyle özetleyebiliriz:

- DM'li hastalar sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında DRP evresi göz önüne alınmadığında OPA değerleri sağlıklı bireylerden yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdı.
- NPDR'li ve PDR'li hastalarda OPA değeri diyabetik retinopatisi olmayan hastalara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdı.
- DRP olmayan, NPDR ve PDR olmak üzere her bir grup OPA değerleri bakımından sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

- DRP olmayan, NPDR ve PDR olmak üzere her bir grup GİB değerleri bakımından sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, NPDR ve PDR'nin GİB değerlerinin sağlıklı bireylerden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.
- DM'li hastalar sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında DRP evresi göz önüne alınmadığında GİB değerleri sağlıklı bireylere göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı.
- DM ile birlikte HT'si olan hastalarda OPA ve GİB değerleri sağlıklı bireylere göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı.
- Panretinal argon lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılan diyabetik hastalarda lazer öncesi OPA değeri lazer sonrası 1.saat, 1.ay ve 3.ay değerlerine göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Lazer sonrası 3. ay OPA değeri lazer sonrası 1. saat ve lazer sonrası 1.ay OPA değerinden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Lazer öncesi GİB değeri lazer sonrası 3.ay GİB değerinden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı, lazer sonrası 1.saat GİB değeri lazer sonrası 3.ay GİB değerinden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ve lazer sonrası 1.ay GİB değeri lazer sonrası 3.ay GİB değerinden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç olarak hipertansiyon oküler kan akımı parametrelerini diyabetten daha çok etkileyen vasküler bir patoloji olarak görülmektedir. Diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklarda GİB değerlerinde artışlar olabilmektedir. Ayrıca panretinal fotokoagülasyon sonrası da oküler kan akımı ve göz içi basınç değişiklikleri izlenmektedir. Bu hastaların takiplerinde DKT ile ölçülen OPA ve GİB pratik ve yararlı birer veri olarak kullanılabilir.

7. 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;131:354-60.
2. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* 1995;8 Suppl 1:1-11.
3. Kalantzis G, Angelou M, Poulakou-Rebelakou E. Diabetic retinopathy: an historical assessment. *Hormones (Athens)* 2006;5:72-5.
4. Rosenblatt BJB, W.E. Diabetic retinopathy. In: Yanoff M DJ (eds), *Ophthalmology* (2 ed) Mosby 2004; 877-86.
5. Ferris FL, 3rd. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *JAMA* 1993; 269:1290-1.
6. Mendivil A, Cuartero V, Mendivil MP. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:413-6.
7. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998;102:783-91.
8. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
9. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20; discussion 829-30.
10. Kanamori A, Nakamura M, Mukuno H, Maeda H, Negi A. Diabetes has an additive effect on neural apoptosis in rat retina with chronically elevated intraocular pressure. *Curr Eye Res* 2004; 28:47-54.

11. SMT Swiss Microtechnology AG: Pascal Dynamic Contour Tonometer Operating Manual, version 1.4 Switzerland, 2004.
12. Kniestedt C, Lin S, Choe J, et al. Correlation between intraocular pressure, central corneal thickness, stage of glaucoma, and demographic patient data: prospective analysis of biophysical parameters in tertiary glaucoma practice populations. *J Glaucoma* 2006;15:91-7.
13. Langham ME, To'Mey KF. A clinical procedure for the measurements of the ocular pulse-pressure relationship and the ophthalmic arterial pressure. *Exp Eye Res* 1978;27:17-25.
14. Silver DM, Farrell RA. Validity of pulsatile ocular blood flow measurements. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl: 72-80.
15. Bhan A, Browning AC, Shah S, et al. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1389-92.
16. Sadun AA. Neuro-ophthalmic manifestations of diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:1047-8.
17. Centofanti M, Bonini S, Manni G, et al. Do sex and hormonal status influence choroidal circulation? *Br J Ophthalmol* 2000;84:786-7.
18. Bağrıaçık N. Diyabetes Mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflandırması ve sıklığı. İ.Ü: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diyabetes Mellitus Sempozyumu 1997:9-19.
19. 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;25:1551-6.
20. World Health Organization 1999 Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.

21. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. . In: Erdoğan G (eds), Endokrinoloji: Temel ve Klinik (ed) MN Medikal & Nobel, Ankara 2005; 342-8.
22. 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;6:131-7.
23. Tapp RS, R. Shaw, J. Zimmet, P. Complications of diabetes. In: Gan D (eds), Diabetes Atlas Kitabı (3 ed) Hoorens Printing NV, Belgium 2006; 111-49.
24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-6.
25. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102:527-32.
26. Kanski JJ, Bowling, B. Retinanın vasküler hastalıkları. In: Nischal K, Pearson, A. (eds), Klinik oftalmoloji (7 ed) Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul 2011; 533-92.
27. Karaçorlu M: Diyabetik Retinopati. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Diyabetes Mellitus Sempozyumu, 18–19 Aralık 1997, İstanbul 61–7.
28. Kanski JJ. Retinanın Vasküler Hastalıkları Klinik Oftalmoloji (4 ed). Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2001.
29. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-86.
30. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:703-13.

31. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-91.
32. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261-5.
33. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:675-82.
34. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:1-11.
35. McGill JB, Bell DS. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006;20:262-72.
36. Muhlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med* 1994;11:336-43.
37. Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: Findings from The Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Clin Ophthalmol* 2007;1:475-82.
38. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:211-9.
39. Bayraktar MZ. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi. In: Özkan S, Akar, S. (eds), *Diyabetik Retinopati* (ed) Dilek ofset, İstanbul 2000;1-9.
40. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:786-806.

41. Cunha-Vaz J. Characterization and Relevance of different Diabetic Retinopathy Phenotypes In: Lange GE (eds), Diabetic Retinopathy. Dev ophthalmol. (ed) Karger, Basel 2007; 13-30.
42. Aiello LM CJ, Aiello LP. . Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: Albert DM JF (eds), Principles and practice of ophthalmology. (2 ed) W.B. Saunders Co., Philadelphia 2000; 1900-14.
43. Kanski JJ. Retinal Vascular Disease Clinical Ophthalmology (6 ed). Elsevier Limited, United Kingdom 2007.
44. Müftüoğlu G. Retina Vasküler Hastalıkları. In: Aydın P, Akova, Y.A. (eds), Temel göz hastalıkları (ed) İstanbul 2000; 297-301.
45. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984;91:1464-74.
46. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol 1996;114:1079-84.
47. 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[3,4-h][1,4,13]oxadiazacyclohexadecene-1,3(2H)-dione (LY333531) and related analogues: isozyme selective inhibitors of protein kinase C beta. J Med Chem 1996;39:2664-71.
48. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. Ophthalmology 1988;95:1335-9.
49. Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. J Allergy Clin Immunol 1997;100:511-9.

50. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
51. Ip MS. Fluocinolone implant for DME. 5th International Symposium on ocular therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004;11-14.
52. Haller JA. 6-month randomized controlled clinical trial of an intravitreal dexamethasone implant in macular edema associated with retinal vein occlusion. Paper presented at: Retina Congress 2009; October 4, 2009; New York, NY.
53. Loewenstein A, Haller J, Bandello F, et al. 12-month evaluation of an applicator delivered dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to branch or central retinal vein occlusion. Paper presented at: the 33rd Annual Macula Society Meeting; February 26, 2010; Tuscon, AZ.
54. Kupperman BD, Holler JA, Williams GA. A phase 2 randomized, multicenter, dose ranging, controlled, parallel-group trial to assess the safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistent macular edema. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004; 11-4.
55. Modarres M, Parvaresh MM, Peyman GA. Accidental subretinal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:935-8.
56. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-73.
57. Gonzalez VH, Giuliari GP, Banda RM, Guel DA. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1474-8.
58. Birngruber R. [Photic load of untreated retinal areas during photocoagulation]. *Fortschr Ophthalmol* 1984;81:147-9.

59. Lorenz B, Birngruber R, Vogel A. [Quantification of the wavelength dependence of laser-induced choroid coagulation]. *Fortschr Ophthalmol* 1989;86:644-54.
60. Marshall J, Mellerio J. Pathological development of retinal laser photocoagulations. *Exp Eye Res* 1967;6:303-8.
61. Wallow IH, Birngruber R, Gabel VP, Hillenkamp F, Lund OI. [Retinal reactions to intense light. I. Threshold lesions. Experimental, morphological and clinical studies of pathological and therapeutic effects of laser and white light]. *Adv Ophthalmol* 1975;31:159-232.
62. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-17.
63. Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, Jr., Jerdan JA. Retinal pigment epithelial cells release inhibitors of neovascularization. *Ophthalmology* 1987;94:780-4.
64. Boulton ME, Khaliq, A., Moriarty, P.J.C. Changes in growth factor expression in pig eyes following scatter laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36-95.
65. Thomas NE, Morse PH. Anterior segment complications of argon laser therapy. *Ann Ophthalmol* 1976;8:299-301.
66. Blondeau P, Pavan PR, Phelps CD. Acute pressure elevation following panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1239-41.
67. Mensher JH. Anterior chamber depth alteration after retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1977;95:113-6.
68. Huamonte FU, Peyman GA, Goldberg MF, Locketz A. Immediate fundus complications after retinal scatter photocoagulation. I. Clinical picture and pathogenesis. *Ophthalmic Surg* 1976;7:88-99.
69. Rogell GD. Internal ophthalmoplegia after argon laser panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1979;97:904-5.

70. Arentsen JJ, Tasman W. Using a bandage contact lens to prevent recurrent corneal erosion during photocoagulation in patients with diabetes. *Am J Ophthalmol* 1981;92:714-6.
71. Lobes LA, Jr., Bourgon P. Pupillary abnormalities induced by argon laser photocoagulation. *Ophthalmology* 1985;92:234-6.
72. Varley MP, Frank E, Purnell EW. Subretinal neovascularization after focal argon laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988;95:567-73.
73. Gass JD. Options in the treatment of macular diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1972;92:449-68.
74. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989;173:511-6.
75. Newell F. *Ophthalmology (Principles and Concepts)*. ed). Mosby Company., St.Louis 1986.
76. Williamson TH, Baxter GM. Central retinal vein occlusion, an investigation by color Doppler imaging. Blood velocity characteristics and prediction of iris neovascularization. *Ophthalmology* 1994;101:1362-72.
77. Turaçlı ME BY. Glokom ve renkli Doppler görüntüleme. *T. Klin. Oftalmoloji*. 1995;4(2):167-75.
78. Williamson TH, Harris A. Ocular blood flow measurement. *Br J Ophthalmol* 1994;78:939-45.
79. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1124-32.
80. Barnett AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye (Lond)* 1993;7 (Pt 2):218-22.
81. Bill A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye (Lond)* 1990;4 (Pt 2):319-25.

82. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1706-12.
83. Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC, Thiel MA. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1104-8.
84. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma* 2005;14:344-50.
85. Punjabi OS, Kniestedt C, Stamper RL, Lin SC. Dynamic contour tonometry: principle and use. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:837-40.
86. Esgin H, Alimgil ML, Erda S. The effect of systemic hypertension on pulsatile ocular blood flow in diabetic patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:160-2.
87. Schilder P. Ocular blood flow responses to pathology of the carotid and cerebral circulations. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl: 52-8.
88. Becker B. Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. The XXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1971;71:1-16.
89. Schmetterer L, Wolzt M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1999;42:387-405.
90. Özçetin H. Klinik göz hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2003.
91. Langham ME. Pneumatography: a new methodological approach to the analysis of intraocular pressure and aqueous humor dynamics in human eyes. Paper presented at: 22nd International Glaucoma symposium; May 20-24, 1974; Albi, France
92. Spraul CW, Lang GE, Ronzani M, Hogel J, Lang GK. Reproducibility of measurements with a new slit lamp-mounted ocular blood flow tonograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:274-9.

93. Morgan AJ, Harper J, Hosking SL, Gilmartin B. The effect of corneal thickness and corneal curvature on pneumatonometer measurements. *Curr Eye Res* 2002;25:107-12.
94. Alimgil ME, H. Erda, S. Ortayaşlı normal olgularda oküler pulsatil kan akımı. *MN-Oftalmoloji* 1995;2:327-30.
95. Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC Ophthalmol* 2004;4:4.
96. Özçetin HB, M. Atasoy, A. Kaya, DT. Aslancı, ME. Günerigök, MS. . Oküler Nabız Amplitüdü'nün Değerlendirmesinde Dinamik Kontur Tonometre'nin Önemi. *Glokom-Katarakt* 2008;3:153-7.
97. Findl O, Dallinger S, Rami B, et al. Ocular haemodynamics and colour contrast sensitivity in patients with type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2000;84:493-8.
98. Grunwald JE, Riva CE, Martin DB, Quint AR, Epstein PA. Effect of an insulin-induced decrease in blood glucose on the human diabetic retinal circulation. *Ophthalmology* 1987;94:1614-20.
99. Konno S, Feke GT, Yoshida A, et al. Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1140-8.
100. Grunwald JE, DuPont J, Riva CE. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1996;80:327-31.
101. Feke GT, Tagawa H, Yoshida A, et al. Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985;92:1517-22.
102. Schmidt KG, von Ruckmann A, Kemkes-Matthes B, Hammes HP. Ocular pulse amplitude in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1282-4.

103. Tilton RG, LaRose LS, Kilo C, Williamson JR. Absence of degenerative changes in retinal and uveal capillary pericytes in diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:716-21.
104. Langham ME, Grebe R, Hopkins S, Marcus S, Sebag M. Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 1991;52:167-73.
105. Klein BE, Klein R, Moss SE. Intraocular pressure in diabetic persons. *Ophthalmology* 1984;91:1356-60.
106. Arora VK, Prasad VN. The intraocular pressure and diabetes a correlative study. *Indian J Ophthalmol* 1989;37:10-2.
107. Shiose Y. The aging effect on intraocular pressure in an apparently normal population. *Arch Ophthalmol* 1984;102:883-7.
108. Niknam RM, Schocket LS, Metelitsina T, DuPont JC, Grunwald JE. Effect of hypertension on foveolar choroidal haemodynamics. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1263-5.
109. Schulzer M, Drance SM. Intraocular pressure, systemic blood pressure, and age: a correlational study. *Br J Ophthalmol* 1987;71:245-9.
110. Chen HY, Lai SW. Relation between intraocular pressure and systemic health parameters in Taiwan. *South Med J* 2005;98:28-32.
111. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol* 1980;25:123-9.
112. Murphy RC, EY. Hypertension. The CV Mosby Co, St.Louis 2001.
113. Karadağ RK, M. Tedavi ile kontrol altında olan sistemik hipertansiyonun göziçi basıncı ve oküler puls amplitüdüne etkisi. *Glokom-Katarakt* 2008;3:255-7.
114. Silver DM, Geyer O. Pressure volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res* 2000;20:115-20.

115. Mendivil A, Cuartero V. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after scatter photocoagulation. Two years of follow-up. *Retina* 1996;16:222-7.
116. Hessemer V, Schmidt KG. Influence of panretinal photocoagulation on the ocular pulse curve. *Am J Ophthalmol* 1997;123:748-52.
117. Guven D, Ozdemir H, Hasanreisoglu B. Hemodynamic alterations in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996;103:1245-9.
118. Mendivil A. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Surv Ophthalmol* 1997;42 Suppl 1: 89-95.
119. Lieb WE. Color Doppler ultrasonography of the eye and orbit. *Curr Opin Ophthalmol* 1993;4:68-75.
120. Yülek FT, Y. Çakmak, H. Şimşek, Ş. Immediate intraocular pressure and ocular pulse amplitude changes in patient with proliferative diabetic rethinopathy after panretinal photocoagulation. *T. Klin. Oftalmoloji*. 2009;18(4):211-5.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

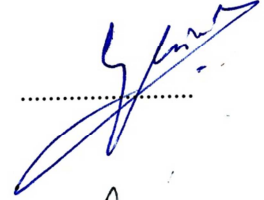
Dr. Seda Duygu SABUR'a ait "Diyabetik Retinopati Evrelerinin ve Panretinal Fotokoagülasyon Tedavisinin Oküler Puls Amplitüdü ve Göz İçi Basıncı Üzerine Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından **Göz Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 18.06.2013

İmza

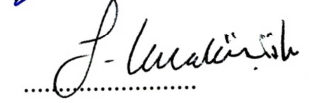
Başkan

: Prof. Dr. C. Entugal Mirza



Üye

: Prof. Dr. Sarper Karalimci



Üye

: Prof. Dr. Ayşe Önen Dörtok
yerine

