



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK RETİNOPATİDE ORBİTAL KAN AKIM
DEĞİŞİKLİKLERİNİN RENKLİ DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. SEVGİ MUTLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE-2014



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK RETİNOPATİDE ORBİTAL KAN AKIM
DEĞİŞİKLİKLERİNİN RENKLİ DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. SEVGİ MUTLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. FAHRİ HALİT BEŞİR

DÜZCE-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde deneyimlerini ve bilgilerini bizimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Alp Alper ŞAFAK, Prof. Dr. Beşir ERDOĞMUŞ, Prof. Dr. Burhan YAZICI, Prof. Dr. Ömer ÖNBAŞ, Doç. Dr. Fahri Halit BEŞİR, Doç. Dr. Ramazan BÜYÜKKAYA, Yrd. Doç. Dr. Elif Nisa ÜNLÜ, Yrd. Doç. Dr. Ömer YAZGAN 'a,

Tezimin hazırlık süresince benden yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Fahri Halit BEŞİR'e, istatistik çalışmalarım sırasında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Prof. Dr. Handan ANKARALI ve Arş. Gör. Özge PASİN'e,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım bölüm arkadaşlarıma,

Hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, hayatta karşılaştığım tüm zorluklarda her zaman yanımda olan Annem, Babam ve Ablama,

Tez hazırlık dönemimin her anında yanımda olan ve bana minicik elleriyle güç veren Kızıma,

Hayat arkadaşım, eşim Dr. Ali Ertu MUTLU' ya sonsuz teşekkürler.

Dr. Sevgi MUTLU

ÖZET

DİYABETİK RETİNOPATİDE ORBİTAL KAN AKIM DEĞİŞİKLİKLERİNİN RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Renkli doppler ultrasonografi ile diyabetes mellituslu bireylerde meydana gelen okuler kan akımındaki değişikliklerin incelenmesi ve diyabetik retinopatinin erken tanısına katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 35-65 yaş aralığında olan toplam 122 birey (80 DM'lu hasta ve 42 sağlıklı birey) çalışmaya alındı. Diyabetik hastalar, retinopatisi bulunmayan grup, non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) bulunan ve proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) bulunan grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmamızda oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA), santral retinal ven (SRV) ve posterior silier arter (PSA) incelenerek pik sistolik hız (PSH), middiastolik hız (MDH), end diastolik hız (EDH), resistivite indeks (RI), pulsatilite indeks (PI) değerlerine bakıldı. Sonuçlar kontrol grubu ve diyabetik gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: OA PSH, MDH'si kontrol grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Resistivite indeksi PDR'si bulunan grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. SRA'de PI değeri diyabetik olup retinopatisi bulunmayan grupta, kontrol grubuna ve NPDR olan gruba oranla anlamlı düşük bulunmuştur. Posterior silier arterde PSH kontrol grubunda ve NPDR olan grupta, diyabetik olup retinopatisi bulunmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Resistivite indeks değeri diyabetik olup retinopatisi bulunmayan grupta retinopatisi bulunan gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Kolay ve ucuz bir tetkik olan renkli doppler ultrasonografi inceleme sonuçları özellikle retinopatisi olmayan ve erken evre retinopati hastalarında değişkenlik göstermekte olup diyabetik retinopati erken teşhisinde noninvaziv tetkik olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Renkli Doppler ultrasonografi, diyabetes mellitus, diyabetik retinopati, pik sistolik hız, resistivite indeks

İNGİLİZCE ÖZET

THE EVALUATION OF ORBITAL BLOOD FLOW CHANGES IN DIABETIC RETINOPATHY WITH COLOR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY

Objective: We aimed to investigation of the changes in ocular blood flow in patients with diabetes mellitus by color doppler US and investigation of the contribution of color doppler US in early diagnosis of diabethic retinopathy.

Material and methods: Total 122 cases (80 DM patients and 42 healthy individuals) in the 35-65 age range were included in our study. Diabetic patients were divided into 3 groups: non-retinopathy group, non-proliferative diabetic retinopathy group (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group. In our study, peak systolic velocity (PCV), middiastolik velocity (MDV), end diastolic velocity (EDV), the resistive indices (RI) ,and pulsatility index (PI) values were measured by examining the ophthalmic artery (OA) , central retinal artery (CRA) , central retinal vein (CRV) and posterior ciliary artery (PCA). Results were compared between the control groups and diabetic groups.

Results: Ophthalmic artery peak systolic velocity and mid diastolic velocity is found significantly higher in control group. Resistivity Index is found significantly higher in proliferative diabetic retinopathy group than control group. Central retinal artery pulsatility index value is found significantly lower in non-retinopathy diabetic group than control group and non-proliferative diabetic retinopathy group. Posterior ciliary artery peak systolic velocity is found significantly higher in control group and NPDR group than non-retinopathy DM group. Resistivity index value is found significantly higher in non- retinopathy DM group than DM groups with retinopathy.

Conclusion: Color doppler US which is easy and inexpensive technique examination results show variations especially in patients with non-retinopathy and early stage retinopathy and Color doppler US can be used as a noninvasive test in early diagnosis of diabetic retinopathy

Key words: Color Doppler ultrasound, diabetes mellitus, diabetic retinopathy peak systolic velocity, resistivity index

KISALTMALAR

AKŞ : Açlık kan şekeri

BUN : Kan üre nitrojeni

DKB : Diastolik kan basıncı

DM : Diyabetes mellitus

DMÖ : Diyabetik makula ödemi

DR : Diyabetik retinopati

EDH : End diastolik hız

ETDRS : Erken tedavi diyabetik retinopati çalışma grubu

FFA : Fundus florescein anjiyografi

HbA1c : Glikolize hemoglobin

IDD : İnsüline bağımlı diyabet

IRMA : İntraretinal mikrovasküler anomali

KAMÖ : Klinik anlamlı makula ödemi

LDV : Laser Doppler velosimetri

MDH : Mid diastolik hız

NIDD : İnsüline bağımlı olmayan diyabet

NPDR : Non proliferatif diyabetik retinopati

NV : Neovaskularizasyon

OA : Oftalmik arter

PDR : Proliferatif diyabetik retinopati

PI : Pulsatilite indeksi

PRF: Puls repetition frequency

PRP : Panretinal fotokoagulasyon

PSH : Pik sistolik hız

PSA : Posterior silier arter

Re : Reynold sayısı

RI : Rezistivite indeksi

RDUS : Renkli Doppler USG

SKB : Sistolik kan basıncı

SRA : Santral retinal arter

SRV : Santral retinal ven

VEGF : Vasküler endotelial büyüme faktörü

WESDR : Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
Kısaltmalar	iv
İçindekiler	vi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler.....	1
2.1. Normal Vasküler Anatomi	2
2.1.1. Arterleri.....	2
2.1.2. Venleri.....	3
2.2. Ultrason Fiziği	4
2.2.1. Doppler USG fiziği	5
2.2.2. Doppler USG uygulamaları	6
2.2.2.1. Continuous Wave Doppler	6
2.2.2.2. Puls Wave Doppler	6
2.2.2.3. Renkli Doppler.....	6
2.2.3. Renkli akım sinyalinin işlenmesi	7
2.2.4. İnceleme parametreleri.....	7
2.2.4.1. Örnekleme hızı (Pulse repetition frequency ; PRF).....	7
2.2.4.2. Geliş açısı.....	8
2.2.4.3. Örnek volüm (Sample volüm)	8
2.2.4.4. Duvar filtreleri	9
2.2.4.5.Çerçeve hızı (frame rate)	9
2.2.5. Kan damarlarındaki hemodinami.....	9
2.2.5.1. Plug akım	10
2.2.5.2. Laminer akım	10
2.2.5.3. Türbülant akım.....	10
2.2.5.4. Arteriyel akım	10
2.2.5.5. Venöz akım	11
2.2.6. Dopplerde akımların değerlendirilmesi	11

2.2.7. Doppler USG'nin endikasyonları ve kullanım alanları	12
2.2.8. Doppler USG'de görülen artefaktlar	13
2.2.8.1. Aliasing Artefaktı.....	13
2.2.8.2. Uygulama açısına bağlı artefaktlar	13
2.2.8.3. Derinlik ikilemi artefaktı.....	13
2.2.8.4. B-mode benzeri ayna görüntüsü artefaktı	14
2.2.8.5. Color-Overwrite Artefakt.....	14
2.2.9. Oküler kan akımının Doppler ile değerlendirilmesi	14
2.2.9.1. Oftalmik arter.....	15
2.2.9.2. Santral retinal arter ve ven	15
2.2.9.3. Uzun ve kısa posterior silier arterler	16
2.3. Diyabetik Retinopati	17
2.3.1. Epidemiyoloji.....	17
2.3.2. Diyabetik Retinopati için risk faktörleri	18
2.3.1.1. Diyabetin süresi	18
2.3.1.2. Diyabetin iyi metabolik kontrolü	19
2.3.1.3. Hipertansiyon	19
2.3.1.4. Gebelik	19
2.3.1.5. Diyabetik nefropati	20
2.3.1.6. Dislipidemi.....	20
2.3.1.7. Anemi.....	20
2.3.1.8. Sigara	20
2.3.1.9. Alkol	21
2.3.1.10. Puberte	21
2.3.1.11. Genetik faktörler	21
2.3.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi.....	21
2.3.3.1. Non-enzimatik glikozilasyon	21
2.3.3.2. Sorbitol yolu (poliol yolu)	22
2.3.3.3. Oksidatif stres	22
2.3.4. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırması	23
2.3.4.1. Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati	23
2.3.4.1.1. Hafif-Orta Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati.....	24
2.3.4.1.2. Orta-Ağır non-proliferatif diyabetik retinopati.....	24

2.3.4.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati.....	25
3. Gereç ve Yöntemler	26
3.1. Hastalar ve Seçilme Kriterleri.....	26
3.2. Renkli Doppler İnceleme Tekniği.....	27
3.3. İstatistiksel İnceleme.....	27
4. Bulgular	28
5. Tartışma	33
6. Sonuç.....	37
7.Kaynaklar.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş toplumlarda bir yandan diabetes mellitusun(DM) görülme oranının artması, diğer yandan da modern tedavi yöntemleri ile DM'lu bireylerin yaşam süresinin uzatılması, gelişmiş batılı ülkelerde 20-65 yaş grubunda en sık körlük nedeni olan diyabetik retinopatinin (DR) görülme sıklığını arttırmıştır(1). On yıllık DM' lu bireylerde DR oranı %20 iken, 25 yıllık diyabetlide %85'e yükselmektedir(2,3).

Diabetes mellituslu bireylerde vasküler yatakta birçok patolojik değişiklik olmaktadır. Bu değişikliklerin çoğunda damar direncinin artması sorumludur. Diyabetik retinopatide retina damar yatağında artan direnç ve kanın yapısındaki değişikliklere bağlı retinal kanlanma bozuklukları ortaya çıkmaktadır(4). Damar direncindeki artış kan akım hızlarında değişikliklere yol açmaktadır. Diyabetes mellituslu bireylerde meydana gelen damarsal hasarı araştırırken kan akımındaki direnç ve hız ölçümleri bize olayın şiddeti hakkında bilgi verebilmektedir. Diyabetik retinopatide meydana gelen bu değişiklikler retinada anatomik patalojiler meydana gelmeden önce renkli doppler tekniği ile saptanabilmektedir(5). Renkli doppler tekniğinin non-invaziv olması, kolay uygulanabilmesi, hastaya zarar vermemesi, tekrarlanabilirliği gibi avantajları vardır.

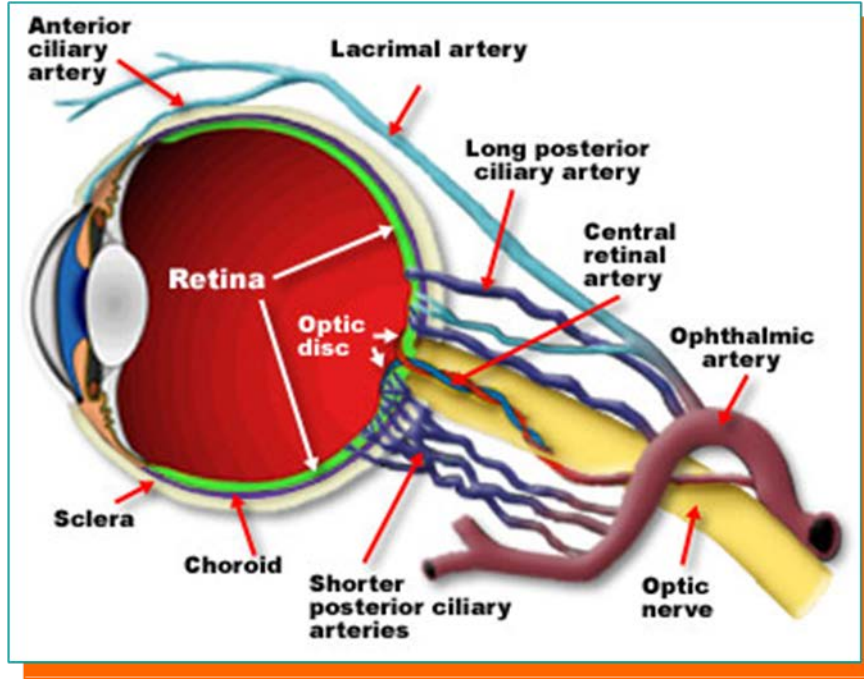
Bu çalışmada, renkli doppler ultrasonografi ile DM' lu bireylerde meydana gelen okuler kan akımındaki değişikliklerin incelenmesi ve diyabetik retinopatinin erken tanısına katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Normal Vasküler Anatomi

2. 1. 1. Arterleri

Göz koroidal ve retinal olmak üzere çift beslenme sistemine sahiptir. Gözün arterleri internal karotid arterin dalı olan oftalmik arterden köken alır(6).



Şekil 1: Gözün arterleri (7)

Oftalmik Arter: İnternal karotid arterin ilk dalıdır. Orbitanın süperiomedialine doğru anterionazalde seyrederek(6,8,9). Orbitanın anterionazalinde terminal dallara ayrılır (6,9-11). Akım formu internal karotid artere benzer(12). Akım formunda maksimal sistolik hızda ani yükseliş, dikrotik çentik, yavaş diastolik akım komponenti izlenir (12). Oftalmik arterin orbitadaki seyri ve dallanması varyasyon göstermektedir (6,10,11).

Oftalmik arterin önemli dalları şunlardır;

Santral Retinal Arter: Oftalmik arterin ilk ve en küçük dalıdır. Çapı 0,3-0,4mm' dir. Oftalmik arterden ayrıldıktan sonra göz küresinin yaklaşık 10-15mm gerisinden durayı deler ve optik sinirin içine girer(13). Optik sinir içerisinde santral retinal ven ile seyrederek ve retinaya gelir. Santral retinal arter optik sinir içerisinde retinanın her bir kadranını besleyen dört dala ayrılır(6,9,11,14). Önce süperior ve inferior dallara bu dallarda birkaç milimetre sonra temporal ve nasal dallara ayrılır.

Koroidal dolaşım silier arterlerle olmaktadır. Koryokapillaris silier arterin dalı olan koroidal dolaşımın oluşturduğu kapiller sistemdir ve retinanın SRA tarafından

beslenmeyen dış kısmının metabolik ihtiyacını giderir. Silier arter üç önemli dala sahiptir:

Uzun Posterior Silier Arter: Oftalmik arterden optik siniri çaprazladığı yerden ayrılır. Genellikle iki tanedir. Sklera ve koroid arasında ilerler ve koroidin periferini besler. Ayrıca silier cisme gider, irisin major damar halkasını oluşturur.

Kısa Posterior Silier Arter: Oftalmik arterden uzun posterior silier arterin ayrıldığı yerden ayrılır. Genellikle 6-8 adettir. Dalandıktan sonra optik sinirle seyrederek ve sklerayı optik sinirin giriş yerinin etrafından geçer, ekvatora kadar koroidi besler. Uzun posterior silier arterin rekürren dalları, anterior silier arter ve irisin major arteriyel halkasının dalları ile anastomoz yapar(9,10). Uzun ve kısa posterior silier arterler floresein fundus anjiyografideki koroidal dolaşımdan sorumludur(6,10). Santral retinal artere göre daha yüksek maksimal sistolik ve end diastolik hızlar izlenir(15).

Supraorbital Arter: Oftalmik arterden değişik lokalizasyonlarda ayrılır. Üst göz kapağı, alın ile kafa derisini besler.

Lakrimal Arter: Oftalmik arterin diğer dallarından biridir. Lakrimal bezi ve üst göz kapağının lateral kısmını besler. Medial meningeal arterle anastomoz yapar, internal ve eksternal karotis arterler arasında anastomoz oluşturur(15).

Supratroklear Arter: Terminal daldır. Üst oblik kasın trokleası üzerinden geçer, orbital septumu delerek orbitayı terk eder(8,9,11).

2. 1. 2. Venleri

Orbitanın venöz drenajı esas olarak süperior ve inferior oftalmik venlerle olur(12). Valv içermeyen bu venler kavernöz sinüse açılır.

Süperior oftalmik ven: Supraorbital venin ve fasial venin dallarının birleşmesiyle oluşur. 1,5 mm çapındadır(12). Santral retinal ven ile birleşir, sıklıkla inferior oftalmik veni ve iki vena vortikozalar bu vene drene olur. Kavernöz sinüse dökülür.

İnferior oftalmik ven: Orbitanın inferiomedialindeki venöz pleksustan köken alır. Pleksus pterigoidea ve kavernöz sinüse dökülen iki dala ayrılır.

Santral retinal ven: Göz küresinin 10mm gerisinden ayrılır. Direkt olarak kavernöz sinüse veya süperior oftalmik ven yoluyla kavernöz sinüse dökülür(13). Daima süperior oftalmik ven ile ilişkiindedir(9).

2. 2. Ultrason Fiziği

İnsan kulağı 16-20.000 Hz arasındaki frekansları işitebilmektedir. 20 Hz ‘den düşük frekanslı sesler infrases, 20.000 Hz’den daha yüksek frekanslı sesler ultrases olarak tanımlanır. Tanı ve tedavi amacıyla kullanılan ultrason 2-15 MHz arasındadır(16). Ultrason, transduser adı verilen elektrik enerjisini mekanik enerjiye, mekanik enerjiyi de elektrik enerjisine çevirebilen seramik diskler tarafından oluşturulur. Transduserlerde değişik şekil ve boyutlarda piezoelektrik kristaller kullanılır. Piezoelektrik kristal üzerine uygulanan basınç elektrik enerjisine, elektrik enerjisi ise kristalde genişleme ve daralma şeklinde oraya çıkan mekanik enerjiye ve dolayısıyla sese çevrilir. Transduserler ultrason dalgalarının hem alıcısı hem de vericisi olarak görev yaparlar. Kristalin kalınlığı ürettiği sesin frekansıyla ters orantılıdır(17). Sesin frekansı ile görüntü çözünürlüğü arasında doğru orantılı, penetrasyonu (ses dalgasının nüfuz ettiği derinlik) arasında ise ters orantılı bir ilişki söz konusudur. Frekans arttıkça ses demeti daralır, çözünürlük artar ve penetrasyon azalır(19).

Sesin dokudan geçişini etkileyen faktörler yansıma, kırılma ve soğurulmadır(17,18). Ses demetinin yansıma özelliği birkaç faktöre bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bunlardan biri akustik impedanstır. Farklı akustik yapıya sahip dokuların yüzeylerinden yansıyan sesin miktarı, iki doku arasındaki akustik impedans farklılığının derecesine bağlıdır. Akustik impedansı, sesin dokudaki hızı ve dokunun dansitesi belirler. Sesin dokudaki hızını belirleyen en önemli etken ise dokunun elastisitesidir(16,17).

$$Z= P \times v$$

Z:akustik impedans, P:dansite, v:hız

Ultrasonografinin A-mod, B-Mod ve M-Mod olarak isimlendirilen üç yöntemi vardır.“A” amplitude, “B” brightness, “M” de motion sözcüklerinin baş harfleridir.

A.Mod (amplitude modu) :

Farklı doku yüzeylerinden yansıyan ses bir grafik şeklinde kaydedilir(15). Yankıların amplitüdü yankının şiddetini, yankılar arasındaki mesafe ise yapıların vücut içerisindeki derinliklerini verir. Bu yöntemi oftalmologlar gözün ultrasonografik değerlendirmesinde kullanmaktadırlar(5).

M.Mod (hareket modu) :

Bu yöntemde kalp kapakçığı gibi hareketli yapılardan ekolar zaman/pozisyon grafiği şeklinde kaydedilir. Kalbin incelenmesinde kullanılır(5,19).

B.Mod (parlaklık modu) :

Yankılar şiddetleri ile orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilir. Böylece incelenen kesitin değişik parlaklıkta noktalardan oluşan bir görüntüsü elde edilir. Bu yöntem diagnostik radyolojide kullanılan ultrasonografinin temelini oluşturur(5,19).

Ultrasonun oftalmolojide ilk kullanımı, 1956 yılında Mundt ve Hughes tarafından bir orbita tümörünün değerlendirilmesi ile başlamıştır. Ultrason dalgalarıyla kan akım hızının ölçülebileceği 1954 yılında Kalmus tarafından öne sürülmüştür. Orbita hastalıklarında renkli doppler ultrasonografi kullanımı ilk kez 1989 yılında Erickson tarafından tariflenmiştir(8,11). Renkli doppler ultrasonografi, halen orbital ve okuler birçok hastalığın tanısında kullanılan bir tekniktir.

2. 2. 1. Doppler USG fiziği

Hareketli bir ses kaynağından yayılan sesin, dinleyicinin pozisyonuna göre sesin frekansında meydana getirdiği değişiklikleri ilk defa 1842 yılında Avusturyalı fizikçi Christian Doppler keşfederek ortaya koymuştur(19).

Doppler, hareket eden enerji kaynaklarının algılayıcı sisteme doğru hareket ederken ürettikleri enerjinin frekansında bir artma, algılayıcı sistemden uzaklaşırken frekansda azalma olduğunu tesbit etmiştir.

Sabit frekansta ses kaynağı dinleyiciye yaklaşırken frekansın artmasına bağlı olarak daha tiz, uzaklaştıkça frekansın azalmasına bağlı daha pes işitilir. Ses frekansının harekete bağlı olarak gösterdiği bu değişime Doppler kayması (şifti) (D_f) adı verilmektedir.(19) Doppler kaymasına etki eden birden fazla faktör vardır. Bunlardan ilki frekanstır (f). Doppler kaymasına etki eden bir diğer faktör ses kaynağının hızıdır (v). Hareketin doğrultusu ile ses demetinin yayılım doğrultusu arasındaki açının kosinüsü de olayı etkilemektedir ($\cos \theta$). Sesin yayılım hızı c ile

gösterilir ve D_f ile ters orantılıdır. Doppler kayması $D_f=2f.v. \cos \theta./c$ formülüyle gösterilir(19). Burada en önemli parametre θ açısıdır. Olaya kosinüsü ile katılan bu açı, 90 dereceye yaklaştıkça Doppler şifti küçülecek, tam 90 derece olduğunda da sıfırlanacaktır. Sağlıklı doppler sinyalleri alınması için doppler açısının 30-60° arasında tutulması gerekmektedir(20,21).

2. 2. 2. Doppler ultrasonografi uygulamaları

2. 2. 2. 1. Continuous wave doppler:

Doppler verilerinin değerlendirilmesinde en basit yöntemdir. Prob birbirine dar açı ile bakan, birisinin sürekli olarak dalga ürettiği ve diğerinin sürekli olarak dinleme yaptığı iki kristalden yapılmıştır(20,22,23).

2. 2. 2. 2. Puls wave doppler

Burada hem verici hem alıcı olarak çalışan bir transduser vardır. B-Mod görüntü üzerinde Doppler incelemesi yapılacak alan belirlenir. Bu alana örnekleme alanı denir. Ses patlaması yapıldıktan sonra cihazın bütün verici ve alıcı devreleri susturulur. İlgilenilen örnekleme alanından yansıyan sesin transdusere ulaşmasına kadar suskun kalan cihaz bu anda tekrar açılır ve sinyal aldıktan sonra tekrar kapanır. İşlemci geri dönen ses dalgasının doppler kaymasını tesbit eder. Faz değişikliğinden hareket yönünü, frekans değişikliğinden hareketin hızını hesaplayarak istenilen şekilde gösterir.(19) Seçilen bölgeden dönen ekodan çıkarılan frekans farkı, monitörde B mod görüntünün yanında hız/zaman (cm/sn) veya frekans/zaman (kHz/sn) grafiği şeklinde eş zamanlı olarak izlenebilir. Pratikte hız/zaman grafiği tercih edilmektedir(24).

2. 2. 2. 3. Renkli doppler

Renkli doppler ultrasonografi'nin kliniğe kazandırılması Puls wave Doppler ve real-time B-Mod görüntüleme tekniklerinin yüksek nitelikli olarak bir arada elde edilmesi ve ileri bilgisayar desteği ile mümkün olmuştur. Burada, ses demeti içinde, görüntü alanı çok küçük segmentlere ayrılmış olarak düşünülür. Cihaz her segment için ayrı bir doppler işlemi yapmak zorundadır. Böylece her segment için tesbit edilen ortalama bir doppler kayması bir renge eşittir. En son sunulan görüntüde, gri-skala B-Mod görüntü üzerinde renkli akımı görmek mümkün olur. Rengin meydana

getirilişi renkli televizyon ve videoda olduğu gibi üç temel renk kullanılarak yapılır.(19). Transduser'e doğru olan hareketler bir renkte, karşı yönde olanlar başka bir renkte görüntülenir.(24)

2. 2. 3. Renkli akım sinyalinin işlenmesi

En çok kullanılan dedektör şekli korelasyon dedektörleridir. Her demet yönünde 1'den fazla puls içeren puls paketleri vücuda gönderilir. Hareketli ve sabit yüzeylerden gelen bilgiler dinleme döneminde ayrı ayrı değerlendirilir. Dedektör, her piksele ait doppler sinyalini meydana getirirken bir pulsa ait fazı bir önceki ile karşılaştırır. Sinyallerde gürültü ve diğer değişimleri ortadan kaldırmak için bu işlemin çok sayıda tekrarlanması gerekir. Tek puls yerine puls paketi kullanmanın faydası burada görülecektir. Bir paketteki puls sayısı çeşitli cihazlarda ve uygulamalarda değişiklik gösterir(19).

Eritrositler yaklaşık 7 mikron ortalama çapları ile doppler sonografide kullanılan 5 MHz'lik 300 mikron dalga uzunluğundan çok daha küçüktürler. Tek bir sonografik dalga yaklaşık 105 eritrositi aynı anda sayabilmektedir. Çok fazla sayıda yankı transduser'e ulaşır ve Rayleigh- Tyndall saçılması adı verilen bir saçılma meydana gelir.Bu saçılma ses frekansının 4. kuvvetten üssü ile doğru orantılıdır. Kullanılan transduserin frekans seçimi önem kazanmaktadır(19).

2. 2. 4. İnceleme parametreleri

Doppler US'deki inceleme parametreleri başlıca kan akımının hızını belirleyen frekans kayması ve transduser'e dönen akımın yönünü belirleyen faz değişikliğidir. Faz değişikliğine göre kırmızı yada mavi renk kodlaması gerçekleştirilirken ilgili renklerin koyu yada açık tonda görülmesi frekans kaymasının derecesinin bir sonucudur. Yavaş akımlar için yüksek, hızlı akımlar için ise düşük frekanslı transduser kullanılmalıdır(19).

2. 2. 4. 1. Örnekleme hızı (Pulse repetition frequency ; PRF)

Transduserde bulunan piezoelektrik kristalin arka arkaya uyarılması sonucunda ortaya çıkan pulslar, devamlı olarak dokuya gönderilmektedir. Doppler incelemelerinde bu pulsların tekrarlanma frekansına puls tekrarlanma frekansı yada örnekleme hızı adı verilir. Aynı zamanda PRF, transduserden birim sürede gönderilen puls sayısıdır. Maksimum değeri 12,5 kHz' dir. Örnekleme hızı kontrolü

manuel olarak yapılabileceği gibi bazı cihazlarda mevcut kontrol mekanizması ile örnek volumün derinliğine göre otomatik olarak da ayarlanabilmektedir. Doppler kayması, PRF ile oluşturulduğundan, doğru bir biçimde ölçümlene için, doku içine gönderilen US pulsusu geri alınmadan yeni bir puls gönderilmemelidir. Doppler pulsunun inceleme alanına ulaşması ve bir o kadarda transdusere geri dönme süresine ihtiyaç göstermesinden dolayı PRF, ölçülecek doppler kaymasının en az 2 katı değerde tutulmalıdır. Bu kritik değer **Nyquist limiti** olarak adlandırılır ve $V_{max} = c(PR_F)/4 \times F_0 \times \cos \theta$ olarak formülize edilir. Burada V_{max} damar içerisindeki maksimum akım hızını, c sesin dokudaki ortalama hızını (1540m/sn), F_0 transduser frekansını, $\cos \theta$ da doppler açısını göstermektedir. Doppler frekansını artırmak için PRF ve/veya doppler açısı yüksek değerde tutulmalıdır. Nyquist limiti aşıldığında akımlar hatalı olarak ters yönde algılanacaktır. Bu durum "**aliasing**" olarak adlandırılır. Aliasing'e yol açan problemlere karşı ilk yapılacak değişiklik PRF'yi artırmaktır. Doppler frekans şiftini azaltmak veya Continuous Wave Dopplere geçmek diğer çözüm yolları arasındadır. Bunların dışında doppler ultrasonu uygulayan kişinin aliasing'i farkedip baseline'ı tekrar ayarlaması gerekir(19).

2. 2. 4. 2. Geliş açısı

Doppler eşitliğinde geliş (insonasyon) açısı, doppler kaymasını etkileyen parametrelerden biri olarak belirtilmiştir. Ultrasonografik dalga incelenecek damara dik açı ile gelirse, formüldeki eşitlik gereği 90° 'nin kosinüsü 0 olacağından teorik olarak doppler şifti frekansı elde edilemeyecektir. Bu nedenle doppler incelemelerinde kullanılacak en uygun insonasyon açısı değerleri 30° - 60° ler arasında değişmektedir.(5,15,19)

2. 2. 4. 3. Örnek volum (Sample volum)

Örnek volum olarak ifade edilen parametre, akım açısından kontrol edilecek doku volumünü işaret etmektedir. Bir çok sistemde örnek volum, kullanılan transduserin odak özelliklerine ve bir sonografik atım içerisindeki siklusların sayısına göre değişiklik göstermekte ve ayar edebilmektedir. Doppler akım ölçümlerinde kullanılan sonografik pulsların her biri genelde 5-20 arasında siklus içermekte; pulsusu içinde 5 siklus bulunan 3.5 Mhz'lik bir sonografik dalga, örnek volümün aksiyel çapını 1 mm/ ye kadar indirebilmektedir. Örnek volümün diğer çapları ise

transduserin ses demeti genişliğine bağlıdır. Örneğin transduserin ses demeti genişliği, fokus noktasında 2 mm genişlikte ise örnek volum elipsoid bir şekilde 1 mm. uzunlukta ve 2 mm çapta olacaktır. Renkli doppler görüntülemeye çok sayıda örnek volumler kullanılmakta ve bu volumler ilgili alanın tümüne yayılmaktadır.(19)

2. 2. 4. 4. Duvar filtreleri

Doppler incelemelerinde, büyük ve yansıtıcı özellikleri belirgin olan, yavaş hareket eden yapılar yüksek amplitüdü, düşük frekanslı doppler kayması oluşturulan Doppler aygıtı sinyallerin nerden geldiğini ayırt edemez. Yüksek amplitudleri ve düşük frekansları ile kolayca tanınan bu sinyallerden damar duvarından gelenler, inceleme alanı içerisinde olduğundan sorun oluştururlar. Kapillerler dışında damarsal yapılar ultrasonun dalga boyuna oranla çok büyük olduklarından sesi kuvvetle yansıtırlar. Bu etkiye sürekli dopplerdeki ses karakteristiği nedeniyle "**wall thump**" etkisi adı verilir. Doppler aygıtlarında duvar filtresi adı verilen, yüksek frekansları geçiren düşük frekansları zayıflatan ayarlanabilir bir devre bulunur. Bu filtreleri kullanarak "wall thump" etkisinden büyük oranda kurtulmak mümkündür. Genelde 50-1600 Hz arasında değişen değerlerdir. Kandan gelen doppler bilgilerinin kaybına yol açmaması için bu filtrelerin doğru kullanılması önemlidir. Pratikte kardiyak amaçlı kullanımlar dışında yüksek değerler gerekmez(19).

2. 2. 4. 5. Çerçeve hızı (frame rate)

Renkli doppler de görüntü oluşturma hızıdır. Çalışılan alanın (pencerenin) büyümesi daha çok veriye gereksinim duyuracağından çerçeve hızını düşürür. İncelenen bölgenin daha çok çizgiyle taranması (daha yüksek geometrik rezolüsyon) ve daha uzun örnekleme süresi (dwell time) kullanılması da çerçeve hızını düşüren etkenlerdir.

Pratikte tanıda önemli olan değere göre seçim yapılır. Kardiyak incelemelerde zamansal çözümleme (temporal rezolüsyon) önemlidir, dolayısıyla çerçeve hızı yüksek olmalıdır(19).

2. 2. 5. Kan damarlarındaki hemodinami

Kan, basınç farklılığı ve direnç sonucu akış göstermektedir. Basınç farklılığı ile direnç zıt etkileşime sahiptir. Bu fonksiyonda en önemli unsur dirençtir.

Direnç, akan elemanların viskozitesi, hemotokrit ile doğrudan ilişkilidir. Direnç, damar çapının dördüncü kuvveti ile ters orantılıdır. Burada çapın yarıya düşmesi, direncin 16 kat artması demektir. Akım karakteristiği vücuttaki damarlarda genel olarak 3 değişik formda görülmektedir (25-28).

2. 2. 5. 1. Plug akım:

Aorta ve büyük damarlar içinde görülen ve akımın damar kesitinin her yerinde hemen hemen eşit hızda aktığı şekildir. Spektral incelemede ince bant ve boş pencere ile karakterize edilir. Renkli dopplerde ise damar içinde akan kan üniform renkte tonlanmaktadır.

2. 2. 5. 2. Laminer akım:

5 mm ve daha küçük çaplı damarlarda santralde daha hızlı, perifere doğru, sürtünmeden dolayı giderek azalan hızda akımların yarattığı şekildir. Spektral incelemede bant daha kalın ve pencere açıktır. Renkli doppler incelemede ise santralde daha açık, perifere doğru daha koyu tonda renklenmiş damar görünümü söz konusudur.

2. 2. 5. 3. Türbülant akım:

Hız dağılımı çok geniş, hatta ters akımların olduğu, belirli bir üniformite göstermeyen, akım formudur. Damarlarda akan kanın türbülant akıma dönüşüm ölçümü olarak Reynold sayısı (Re) adı verilen bir kriter kullanılmaktadır. Re sayısı akım hızı, damar çapı ve viskozite ile doğru, viskozite ile ters orantılı olarak değişmektedir. Formülden bulunan değerler ana arterlerde 2000'i orta genişlikteki arterlerde 1000'i ve küçük arterlerde 200'ü aştığında türbülant akımın varlığından söz edilir. Türbülant akım spektral analizde, bant şeklinde karakterize edilir. Renkli doppler de ise incelenen damar içerisinde tüm renkler bir arada görülebilir. Doppler incelemelerinde arteriel ve venöz sistemde farklı dalga formları gözlenmektedir.

2. 2. 5. 4. Arteriyel akım:

Pulsatil dalga formundadır. Sistol başında dik bir çıkış, diyastolde ise daha az dik bir iniş yapar. Düşük dirençli sistemleri besleyen arterlerde (internal karotis, renal, hepatik arter gibi) sistol çıkışı daha az diktir ve diyastol sonuna kadar devam eden akım vardır. Yüksek dirençli arterlerde (üst ve alt ekstremitelerin distal kesim

arterleri gibi) ise sistolik ve diyastolik eğriler daha diktir. Diyastol sonunda çok az akım vardır yada hiç akım görülmez(19).

2. 2. 5. 5. Venöz akım:

Daha az pulsatildir. Ancak inferior ve superior vena kava, hepatik venlerdeki akım kalp pulsasyonları nedeniyle daha pulsatil görülür. Akım venlerin büyük çoğunluğunda solunum fazı ile değişiklik gösterir.

2. 2. 6. Dopplerde Akımların Değerlendirilmesi

Akımların değerlendirilmesin başlıca kalitatif, kantitatif ve semikantitatif ölçümlerle gerçekleştirilmektedir.

Kalitatif: Akımın var olup olmadığı, akım yönü ve karakteristiğinin değerlendirildiği şekildir.

Kantitatif: Bu tür uygulamada aşağıdaki formülle akım yönü ve hızı ölçülebilir.

Akım volümü = ortalama hız × damar kesit yüzeyi (cm³/sn) (cm/sn) (cm²)

Semikantitatif: Bu tür ölçümler rezistivite indeksi, pulsatilite indeksi, pik sistolik ve diyastol sonu hızları kapsamaktadır.

Akımın varlığı ve yönünün saptanması Doppler US'nin temel işlevidir. Basit CW doppler aygıtlarından renkli doppler yöntemine kadar tüm Doppler US aygıtları ile akımın varlığı kolayca saptanır. Burada önemli olan nokta doppler açısının 90°de kosinüsünün sıfır olacağından akımın saptanamayacağı unutulmamasıdır. Renkli doppler görüntülemenin önemli bir üstünlüğü B-mode ile görüntülenemeyecek kadar küçük damarların parlamalar şeklinde yerlerini belli ederek spektral doppler inceleme ile ölçüm yapılmasına olanak vermesidir.

Doppler US' nin kantitatif verileri akımın hız ve akan kanın volümüdür. Akım hızının saptanması Doppler US'nin ana işlevidir ve doppler eşitliğinden kolay ve oldukça doğru bir şekilde hesaplanır. Akım volümü ise, damarın bir kesitinden değişik hızlarda akan kanın tümünü temsil eder. Bu nedenle biz lümendeki tüm farklı hızları ölçebilirsek akım volümünü "Akım = Ortalama hız × Kesit yüzeyi" formülüne göre hesaplayabiliriz.(27,28)

Kesit yüzeyinin sistol ve diyastolde değişmesi ve her zaman dairesel şekilde olmaması yanında, ortalama hız hesaplama yöntemlerindeki hata paylarının

yüksekliği akım miktarı ölçümünün sensitivitesini düşürür. Bu nedenle Doppler US' deki akım volüm değerleri sadece sınırlı bir yaklaşımı ifade eder.

Semikantitatif Doppler US verileri impedansın değerlendirilmesi amacıyla yapılan hesaplamalardır. İmpedans akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamıdır. İmpedans doppler spektrumundan hesaplanabilir. Vazokonstriksiyonda artan impedansın vazodilatasyondan sonra azaldığı görülür. İmpedans pratikte semikantitatif yöntemlerle değerlendirir. Bunun için akımı kendi içerisinde değerlendiren bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indekslerin açılal düzeltmeye veya damar çapı ölçümlerine gerek göstermeden doppler spektrumu üzerinden hesaplanabilmesi büyük kolaylıktır. Pratikte kullanılan indeksler şunlardır;(25-27)

-Pik sistolik hız/diyastol sonu hız:(A/B)

-Rezistivite indeksi:(A-B)/A

-Pulsatilitite İndeksi:(A-B)/ortalama hız

Bu indeksler oldukça kaba olmakla birlikte patolojik akımın değerlendirilmesinde yararlandırılır. A/B oranı obstetrikte; umbilikal kord ve uteroplasental akımın değerlendirilmesinde kullanılır. Rezistivite indeksi, payda hiçbir zaman sıfır olmayacağından daha duyarlı kabul edilir ve özellikle renal transplantların incelenmesinde kullanılır(15). Pulsatilitite indeksi ise ortalama hız dikkate alındığında daha duyarlı gibi görülür, ancak ortalama hızın elde edilış yöntemi konusunda tartışmalar ve zorluklar olduğundan kullanımını yaygın değildir.

2. 2. 7. Doppler USG'nin endikasyonları ve kullanım alanları

1. Arteriyel perfüzyonun değerlendirilmesi: Transplante böbrekte rejeksiyonun değerlendirilmesi, testis torsiyonunun ortaya çıkarılması dopplerin arteriyel perfüzyonu değerlendirme özelliğinden yararlanılarak gerçekleştirilmektedir.

2. Venöz trombus araştırılması: Venöz yapılarda damar içinde normal olarak görülmesi gereken akımın yerine renk kodlanması göstermeyen hipoekoik-ekojenik yapıların varlığı trombusu akla getirmelidir.

3. Akım yönünün saptanması: Normal olarak akım yönleri bilinen ve renk kodlanması ya da spektral analizle grafik şeklinde tanımlanan damarlarda tersine

akımın varlığı kolaylıkla tespit edilebilir. Bunun en başarılı bir şekilde uygulandığı alan subklavian steal sendromudur.

4. Spektral doppler analizleri ile akım hızı ve şeklinde değişiklik oluşturan patolojilerin saptanması.

5. Doku karakterizasyonunun yapılması: Malign tümöral olaylarda, enfeksiyöz süreçlerde patolojik kanlanmayı tespit etmek mümkündür.

6. Akım volümünün değerlendirilmesi: Böbrek ve mezenter arterlerinde akım ölçümleri ile iskemi gibi patolojik olaylar belirlenebilir.(19)

2. 2. 8. Doppler USG'de Görülen Artefaktlar

2. 2. 8. 1. Aliasing artefaktı:

Örnekleme hızının, ölçülecek doppler kaymasının 2 katından az olduğu durumlarda akımların hatalı olarak ters yönde algılanması olan aliasing, filmlerde hızlı giden bir arabanın tekerleğinin geriye dönüyormuş gibi algılanmasına benzer bir sonuç doğurur.(19)

2. 2. 8. 2 Uygulama açısına bağlı artefaktlar:

Yüksek uygulama açılarında, düşük sinyal oranlarında ve yüksek receiver gain kullanıldığında doppler spektrumunda 0 çizgisinin her iki tarafında da birbirinin ayna görüntüsü şeklinde hız eğrilerinin görülmesi, "mirror imaj" artefaktı olarak tanımlanır.

İçinde helikal akımlar bulunan venöz yapıların aksiyal incelemelerinde damar, ardışık kırmızı ve mavi renklerde görüntülenir. Portal ven ve internal karotis arterde de görünüm bu şekilde izlenilir.

Uygulama açısının neden olduğu bir diğer tipte sektör tip problemlerle gerçekleştirilen incelemelerde karşımıza çıkan damarın bir uçta kırmızı, diğer uçta ise mavi renkte kodlanmasıdır. Bu görünüm sektör transduserlerde ses demeti ile cilt yüzeyi arasındaki açının merkezde yüksek, uçlara doğru ise giderek azalması ile açıklanmaktadır(19).

2. 2. 8. 3. Derinlik ikilemi artefaktı:

Örnekleme hızının gereğinden daha yüksek seçildiği durumlarda yada düşük frekanslı transduserler kullanıldığında, derin dokulardan gelen sinyaller bir sonraki

pulsun gönderilişinden sonra transdusere geri dönebilmekte, ikinci pulsun dönen sinyaliymiş gibi algılanmaktadır. Bu durumda algılanan sinyal, görüntünün yüzyel konumda lokalize edilmesine ve yüzeysel dokularda akım varmış gibi görülmesine neden olacaktır. Derinlik ikilemi artefaktının önüne geçebilmek için PRF normalden fazla artırılmamalı, yüksek frekanslı transduserler kullanılmalıdır.(19)

2. 2. 8. 4. B-mode benzeri ayna görüntüsü artefaktı:

İki güçlü yüzey yansıtıcı arasında sesin yansıması neticesinde, ekoların transdusere ulaşma sürelerinin farklılaşmasına bağlı olarak ortaya çıkan bir artefaktır.

Bu durumda incelenen yansıtıcı gücü yüksek objenin diğer yüzeyin arkasında ayna hayali şeklinde görüntüsü oluşmaktadır. Bu tür artefaktlarla daha çok subklavian, brakial ve karotis arter incelemelerinde karşılaşılmaktadır(19).

2. 2. 8. 5. Color-Overwrite artefaktı:

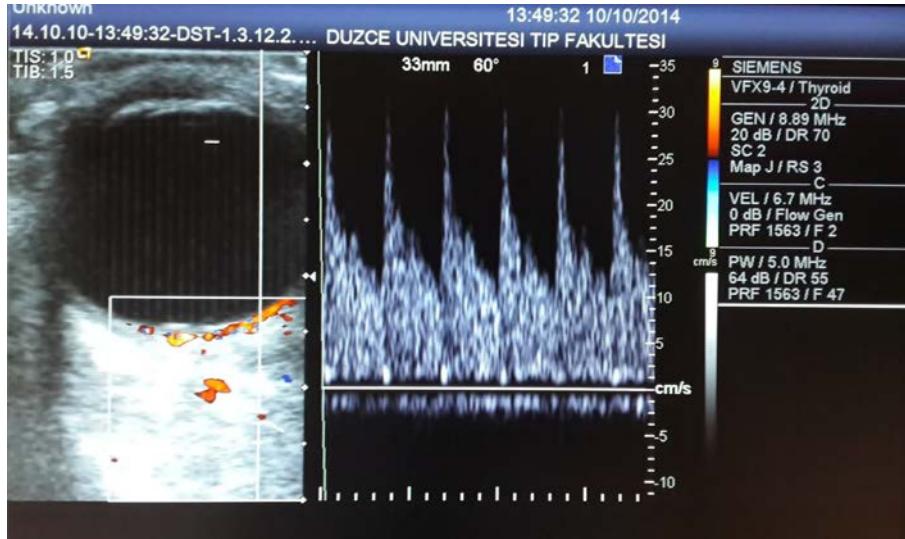
Akıma duyarlılığın artırıldığı durumlarda ortaya çıkan ve hastanın hareketi veya solunumun ortaya çıkardığı bir artefaktır. Yumuşak dokularda oluşan frekans şifti, çok yavaş olan akımların frekans şiftine yakın değerlerde olabilir ve küçük frekans şiftleri cihaz tarafından renkli olarak kodlanır. Bu tür bir artefakta örnek olarak karotis arter komşuluğunda bulunan kistik bir kitlenin anevrizmaymış gibi içinin renklenmesi verilebilir. Bu artefaktın tersi "color-out" artefaktı olup akıma duyarlılığın ileri derecede azaltıldığı durumlarda ortaya çıkmaktadır(19).

2. 2. 9. Oküler kan akımının doppler ile değerlendirilmesi

Oküler kan akımını değerlendirirken bazı parametreler kullanılır. Bunlardan pik sistolik hız, mid diastolik hız ve end diastolik hız açığına bağlıken rezistivite indeksi ve pulsatilite indeksi açıdan bağımsızdır. Rezistivite ve pulsatilite indeksleri, akıma karşı olan periferik direnci gösterir. Rezistivite indeksi, anormal dalga formlarını ayırt etmekte yararlıdır. Ancak pulsatilite indeksi bu konuda daha sensitiftir. Retrobulber dolaşım gibi düşük dirençli damarların incelenmesinde rezistivite indeksi, daha yüksek dirence sahip damarların incelenmesinde ise pulsatilite indeksi uygundur(6,20,23,29,30).

2. 2. 9. 1. Oftalmik arter

Oftalmik arter, birçok hastada optik sinirin orbitaya girdiği yerin lateralinde görüntülenmekle birlikte çok sayıda varyasyonu bulunmaktadır(29,31,32). Akım hızları yaş, sistemik hastalıklar, sigara içimi ve postur ile değişebilmektedir(6,29). Arterdeki elastisitenin ve genişlemenin azalmasına sebep olan sistemik hastalıklar damar direncinin artmasına ve maksimum sistolik hız/maksimum diastol sonu hız oranının artmasına sebep olurlar.



Şekil 2: Oftalmik arter akımı

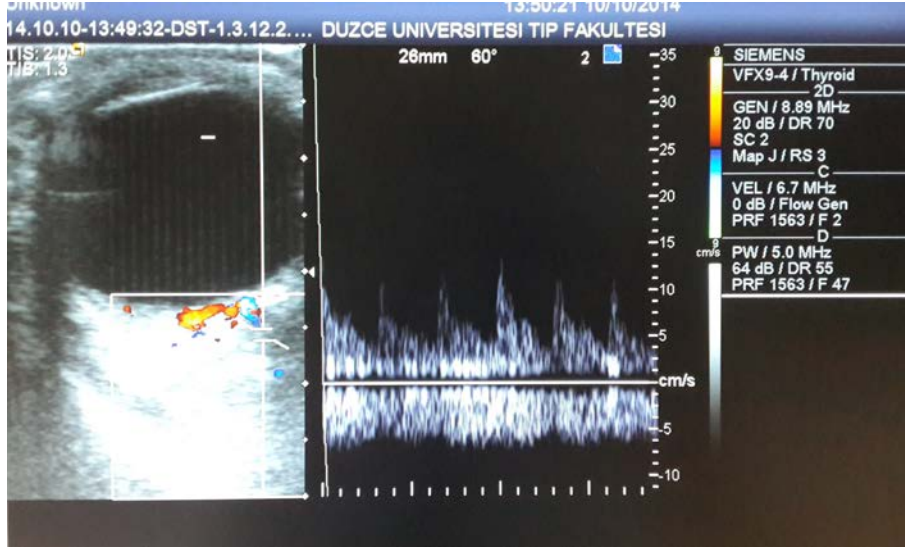
2. 2. 9. 2. Santral retinal arter ve ven

Santral retinal arter ve ven optik sinir içinde birbirine bitişik şekilde bulunur. Santral retinal arter nazalde, ven temporalde bulunur.

Santral retinal ven, küçük pulsatilite ile devamlı dalga formu şeklinde görüntülenir. Venöz hız, arteriyel hızdan daha azdır. Venöz yapılar duvarlarında kas içermemesi sebebiyle aktif olarak kontrakte ve dilate olamazlar. Vücuttaki diğer venlerden farklı olarak solumunla değil kardiak siklusla senkronize akım gösterir.

Santral retinal arterde sistolik hızda yavaş yükselme izlenirken dikrotik çentik saptanmaz(6). Retinal dolaşım otonöregülasyon mekanizması sayesinde sistemik ve postural değişikliklerden az etkilenir. Ancak göz içi basıncındaki artışlardan

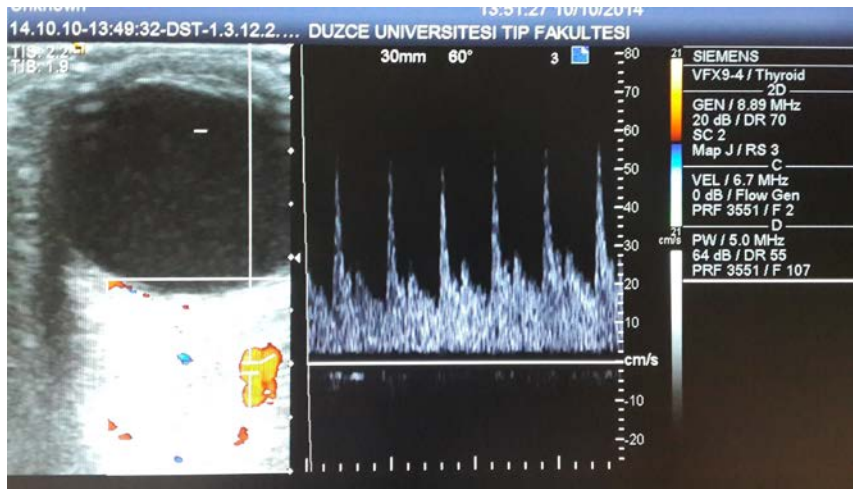
etkilenir. Göz içi basıncı, 80 mmHg üzerine çıktığında Doppler etkisi ortadan kalkar ve akım izlenmez. Bu nedenle transduser yerleştirilirken göz içi basıncını artırmamaya özen gösterilmelidir(6,29).



Şekil 3: Santral retinal arter ve ven akımı

2. 2. 9. 3. Uzun ve kısa posterior silier arterler

Doppler spektrumu santral retinal arterinkine benzer, ancak daha az pulsatilite gösterir(6,29). Uzun arka silier arterler, optik sinirden daha uzakta gösterilebilirler. Sadece hız ölçülmesiyle kısa ve uzun arka silier arterleri ayırt etmek mümkün olmamaktadır(6,29).



Şekil 4: Uzun ve kısa posterior silier arter akımı

2. 3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopati tablosudur. Diyabetik retinopati DM' un en sık görülen, hemen hemen hastaların tamamında körlüğe sebep olabilen mikrovasküler komplikasyondur(1,33,34). Mikrovasküler damarlarda oklüzyona bağlı olarak retina iskemisi, retinada hipoksi ve sonuçta arteriovenöz şantlar (intraretinal mikrovasküler anomaliler) ve retinadaki iskemik hipoksik dokudan salınan vasküler endotelyal büyüme faktörüne bağlı retinada ve optik diskte neovaskülarizasyonlar görülebilir(1). Mikrovasküler damarlardaki sızıntıya bağlı olarak lokalize, diffüz retina ödemi görülebilir. Diyabetik retinopati sürecinin herhangi bir aşamasında diyabet hastalarında maküla bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize diyabetik maküla ödemi (DMÖ) de gelişebilir. Diyabetik maküla ödemi, geçirgenliği artmış dilate kapillerler ve mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar ile kan retina bariyerinin bozulması sonucu ortaya çıkar. Diyabetik retinopatinin ve DMÖ'nün kontrolü; erken teşhisine ve kan şekeri düzeyinin sıkı kontrolüne bağlıdır(1).

2. 3. 1. Epidemiyoloji

1922'de Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best pankreas ekstrelerini elde etmiş olup, insülini izole etmişlerdir. 1925'te ilk kez insülin Best tarafından kullanılmıştır. Diğer antidiyabetik ilaçların ve insülinin tedavide kullanılmaya başlanması ile diyabet hastalarının yaşam süreleri artmıştır. Bunun sonucu, DM' un tüm komplikasyonları gibi DR'nin de görülme sıklığında belirgin bir artış olmuştur. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir(35-37). Diyabet teşhisi konan hastaların yaklaşık % 3-5'inde teşhis anında retinopati bulguları mevcuttur. Amerika Birleşik Devletlerinde DR prevalansı, tip 1 DM'li hastalarda %86, tip 2 DM'li hastalarda %40'dir(37).

2. 3. 4. Diyabetik retinopati için risk faktörleri

1. Diyabetin süresi
2. Diyabetin türü ve yaş
3. Diyabetin metabolik kontrolü
4. Hipertansiyon
5. Gebelik
6. Böbrek hastalığı (Diyabetik nefropati)
7. Dislipidemi ve obezite
8. Anemi
9. Sigara
10. Alkol
11. Puberte
12. Genetik faktörler

2. 3. 4. 1. Diyabetin süresi

Diyabetin süresi DR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür(33). 5–10 yıldır DM’u olanların %27’sinde, 10 yıldan uzun süredir DM’u olanların %71-90’ında, 20–30 yıl DM’u olanların ise %95’inde DR vardır(36,38). Diyabetes mellitusun ortaya çıkışından itibaren 5 yıl içerisinde ve puberte öncesinde DR gelişimi son derece nadir olmakla birlikte, insüline bağımlı olmayan diyabetiklerin yaklaşık %5’inin ilk muayenelerinde DR gözlenebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda DM’ lu bireylerde 20 yıl sonra tip I DM’lu bireylerde, tip II DM’lu bireylere oranla daha az DR geliştiği izlenmiştir(33,39). Wincunsin grubuna göre insülin bağımlı diyabetiklerde otuz yaşından önce diyabet tanısı konan hastalarda 10 yıl içinde DR gelişme insidansı %73,7 iken, bu oran 20 yıl sonrasında ise %97’ye yükselmektedir(5). Diyabetes mellitusun süresi uzadıkça DR bulgularına rastlanma olasılığı artmaktadır(33). Tip 1 DM’li bireylerde PDR, tip 2 DM’li bireylerde ise DMÖ gelişme sıklığı daha yüksektir. Başlangıçta DR olmayan 30 yaş üstü IDD lerde 4 yılda DR gelişim oranı % 47 bulundu. İnsuline bağımlı olmayan diyabette 4 yılda DR gelişimi % 34 bulundu(40-42) .

Diyabetik makula ödemi, DR'nin sık rastlanan bir bulgusudur ve NPDR' li bireylerde daha sık görülmektedir ve görme kaybının en önemli sebebidir(5,38).

2. 3. 4. 2. Diyabetin iyi metabolik kontrolü

Diyabetes mellituslu bireylerde mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkışını geciktirmek için iyi bir metabolik kontrol şarttır(33). Diyabetik retinopatili bireylerde iyi bir metabolik kontrol için HbA1c kullanılabilir yardımcı bir parametredir(33,43). Normal değer %4–6 arasındadır. Amerikan Diyabet Cemiyeti, DM'lu bireylerde HbA1c'nin %7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir(44-46).

Diyabetik böbrek hastalığı (proteinüri, kan üre nitrojen ve kreatinin yüksekliği) DR'nin bir göstergesidir. Benzer şekilde semptomatik DR'si olan hastaların % 35'inde proteinüri, BUN ve kreatinin yüksekliği mevcuttur(41).

2. 3. 4. 3. Hipertansiyon

Hipertansiyon DM'lu bireylerde açısından bağımsız, önemli bir risk faktörüdür. Aynı kişide bulunan hipertansiyon ve diyabet birbirinin patolojik sürecini hızlandırır(34). Hipertansiyon orbital damarlarda otonomik disregülasyona sebep olarak DR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür(33). Hindistanda yapılan bir çalışmada sistemik hipertansiyonun DR gelişinde etkili bir parametre olduğunu ortaya koymuştur(46).Yüksek diastolik basıncın DR'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmeye ilgili olduğu bilinmektedir. Önerilen kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır(36,46,47).

United kingdom prospective diyabetes study (UKPDS) ve Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında diastolik kan basıncını DR'nin ciddiyeti ile ilişkili bulmuştur ve sıkı kan basıncı kontrolü sağlanan diyabetlilerde retinopati ilerlemesinin, diyabetle ilişkili komplikasyonları anlamlı olarak daha azaldığını gösterilmiştir(33,47,48).

2. 3. 4. 4. Gebelik

Pregestasyonel diyabet varlığı DR gelişme olasılığını veya var olan DR'nin progresyonunu arttırmaktadır(49). Gebelik öncesi DR gelişme insidansı Tip I ve Tip II diyabette benzer olup %10-36' dır. Gebelikte bu oran Tip II DM'lu bireylerde daha az artmaktadır(50). Diyabetes mellitusu bulunan gebelerde DR progresyon

insidansının ise % 10-70 arasında olduğu tesbit edilmiştir(49). Kötü kontrol edilmiş DM' lu bireylerde gebeliğe başlayıp sonra hızlı bir şekilde kontrole alınan gebelerde ve ayrıca gebeliği sırasında preeklamsi geçirenlerde retinopatide kötüye gidiş görülür. Gebeliğin başlangıcında tedavi edilmemiş PDR'si olan gebeler panretinal fotokoagülasyon (PRP) ile tedavi edilmelidir(36,51).

2. 3. 4. 5. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati ile DR arasında birbirini tetikleyen bir ilişki bulunmaktadır(52). Nefropatisi bulunan DM'lu bireylerin 5 yıl içerisinde yaklaşık yarısında, 12 yıl içinde ise %75'inde DR görülmektedir(53). Diyabetik nefropati varlığı DR'nin progresyonunun habercisidir(54). Benzer şekilde DR de nefropati gelişeceğinin bir göstergesidir(54,55). Diyabetik retinopatisi olan hastaların %35'inde yüksek BUN, kan kreatinini ve proteinüri saptanmıştır. Buna karşılık; nefropatinin tedavisi de retinopatide düzelmeye ve fotokoagülasyona daha iyi cevap alınmasına zemin hazırlayabilmektedir(36,56,57). Yapılan farklı bir çalışmada da tip II DM'lu bireylerde gelişen diyabetik nefropatinin DR ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir(58).

2. 3. 4. 5. Dislipidemi

Hiperlipideminin DR için risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır(59). Erken tedavi diyabetik retinopati çalışma grubu ve WESDR çalışmalarında insülin kullanan DM'lu bireylerde kolesterol düzeyindeki artış ile sert eksudanın sıklığında ve DR'nin ciddiyetinde artış gösterilmiştir⁴³. Bazı çalışmalarda lipid düşürücü ilaçların DR tedavisinde fayda sağlamaları, lipidlerin DR patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir(61-63).

2. 3. 4. 6. Anemi

Ağır anemi DR'yi kötüleştirir. Tedavisi ile DR'nin ilerlemesi yavaşlar.

2. 3. 4. 7. Sigara

Sigaranın retinopatiyle ilişkisi açısından yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sigara kan şekeri düzeyini atkilemektedir. Goa ve ark.(64) çalışmalarında glukoz tolerans testi normal olan bireylerde sigara içmenin insülin direncine neden olan retinol bağlayıcı protein 4'ü arttırdığını tesbit etmiştir. Sigara

içen tip I diyabetiklerde hipoglisemi ataklarının arttığı izlenmiştir(65,66). Bazı çalışmalarda sigaranın etkisinin istatistiksel olarak önemli düzeyde olduğunu ve sigara içen toplumda %10 oranında görüldüğünü, bazıları ise sigara DR ilişkisinin çok kesin olmadığını bildirilmiştir(60,67,68).

2. 3. 4. 8. Alkol

Howard ve arkadaşları günde üç kadehten fazla alkol tüketiminin DR riskini artırdığını bildirmişlerdir(69).

2. 3. 4. 9. Puberte

İnsülin-like growth factor(IGF) yüksekliği DR gelişimini hızlandırır.

2. 3. 4. 10. Genetik faktörler

Genetik faktörlerin hastalarda komplikasyon görülme oranlarını etkilediği gösterilmiştir(55).

2. 3. 2. Diyabetik retinopatinin patogenezi

Diyabetik retinopati, hiperglisemi veya insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan retinadaki prekapiller arteriyolleri, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir(70,71). Diyabetik retinopatide, hem mikrovasküler sızıntıya hem de mikrovasküler tıkanıklıklara bağlı bulgular yer almaktadır. DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar; non-enzimatik glikozilasyon, sorbitol yolu (poliol yolu) ve oksidatif stres olmak üzere üç başlıkta incelenebilir(1).

2. 3. 2. 1. Non-enzimatik glikozilasyon

Hipergliseminin uzun süre devam ettiği olgularda glukoz, proteinlerin serbest aminoasit gruplarına ve nükleik asitlere enzimlerin yardımı olmadan yapışır ve proteolize dayanıklı, geri dönüşümsüz, anormal fonksiyona sahip bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Bu proteinler hücre içi, hücre zarı, hücre dışı veya dolaşımdaki proteinler olabilir ki, bunlar HbA1c, anti trombin 3, fibrinojen, fibrin, katepsin B gibi enzimler, kollojen gibi yapısal proteinlerdir(5). Glikoz-protein bileşiğinin kendi içindeki modifikasyonlarla, geç glikolizasyon ürünleri oluşur.

Oluşan anormal fonksiyona sahip glikozilasyon son ürünlerinin birikimiyle DM'lu bireylerde bazal membranda diffüz kalınlaşma, perisit sayısında azalma, kan retina bariyerinin yapısında bozulma ve damar geçirgenliğinde artış meydana gelir. Diyabetik retinopatide mikrovasküler sızıntının, mikroanevrizmaların oluşumunun ve retina ödeminin bu mekanizma ile oluştuğu bildirilmiştir(36,72-74).

2. 3. 2. 2. Sorbitol yolu (poliol yolu)

Sorbitol yolu (poliol yolu) bu mekanizmalardan en çok bilinenidir. Glikoz transportu için insüline bağımlı olmayan lens, kan damarı, sinir, böbrek gibi dokularda hiperglisemi intraselüler glukoz artışına neden olur. Artan intraselüler glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole (glukozun alkol sekli) dönüştürülür(1). Bir poliol olan sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür(1). İşlemin birinci kısmında glukoz sorbitole dönüşürken, NADPH tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur(75). Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek, işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşüm engellenir. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artar ve kısır döngü, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır(75,76). Bu şekilde hücre içinde biriken sorbitol ilk olarak lenste şişme ve opasiteye bağlı diyabetik katarakt gelişiminden, daha sonrada kan damarlarında perisit hücrelerinde hasara bağlı mikroanevrizma gelişiminden sorumlu tutulmuştur(77-79).

2. 3. 2. 3. Oksidatif stres

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları ile birleşince anormal proteinler oluşur. Diyabetes mellituslu bireylerde trombositlerin fonksiyonlarında, Tromboksan A2 sentezinde artış ve prostasiklin sentezinde azalma nedeniyle anormallikler görülmektedir. Bunun sonucunda kan viskozitesinde değişiklikler, mikrotromboza bağlı fokal kapiller tıkanıklık ve iskemi gelişir. Kapiller oklüzyona bağlı arterio-venöz şantlar yada İRMA oluşur(36,73).

Yapılan çalışmalarda VEGF konsantrasyonu PDRP'li gözlerin vitreusunda

NPDR'li gözlerin vitreusuna göre daha yüksek bulunmuştur(80). Ayrıca erken gelişen DR olgularında nörodejeneratif süreçte önemi saptanmıştır(81). Hayvan modellerinde VEGF salınımı ile neovaskülarizasyon gelişimi arasında ilişki gösterilmiş, VEGF inhibitörlerinin neovaskülarizasyonu baskıladığı gözlenmiştir(82,83). Sonuç olarak VEGF salınımına bağlı optik sinirde ve retinada neovaskülarizasyonlar, iriste de rubeosis iridis meydana gelmektedir(36).

2. 3. 3. Diyabetik retinopatinin sınıflandırması

DRP için günümüzde kabul edilen sınıflandırma Modifiye Airlie House sınıflamasını temel alan ve stereoskopik fundus fotoğraflarının evrelenmesiyle gerçekleştirilen “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS) grubunun yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflama klinik DRP'nin evrelendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir(84-86).

Diyabetik retinopati Erken Tedavi Diyabetik retinopati Çalışma Grubu (ETDRS) göre şöyle sınıflandırılır(84-86).

- 1-Non-proliferatif
 - a-Hafif-Orta (Background)
 - b-Orta – Şiddetli (Preproliferatif)
- 2-Proliferatif
 - a-Erken
 - b-Yüksek risk

2. 3. 3. 1. Non-Proliferatif diyabetik retinopati

Non-proliferatif evrede histolojik değişiklikler

- a-Perisit hücresi değişimleri
- b-Bazal membran kalınlaşması
- c-Arterioller hyalonizasyon
- d-Venüller dilatasyon ve tortiosite değişimleri
- e-Makula değişimleri

Kapiller perisitlerde kayıp ve endotel hücrelerinde proliferasyon retinada mikrovasküler bozukluklara yol açan en önemli histolojik değişikliktir. Perisit kaybını takiben kapiller duvardaki tonusu sağlayan kontraktıl yapıların azalması sonucu zayıf noktalardan mikroanevrizmalar oluşmaktadır.

Glutation üretiminin azalması ve serbest radikallerin yok edilememesi endotel harabiyetine yol açmaktadır. Ayrıca glikolize proteinlerin bazal membranda birikmesi sonucu bazal membran kalınlaşır ve permeabilite artar.

Dilate kapillerlerin veya mikroanevrizmaların duvarlarından lipoprotein kaçağına bağlı sert eksudalar oluşmaktadır. Başlangıçta dış pleksiform tabakaya sıvı sızar. İnterfotoresptör ve müller hücre bağlantıları tabakasında eksudaların birikimi, protein ve lipid moleküllerinin koroide doğru hareketini engeller(70,85).

2. 3. 4. 1. 1. Hafif-orta non-proliferatif diyabetik retinopati

Erken dönem değişikliğidir. Klinik olarak göz dibi değişikliklerine yol açan başlıca fizyopatolojik nedenler, iskemi yapan retina damar tıkanmaları ve artmış retina damar geçirgenliğidir(84,85).

Hafif NPDR' de mikroanevrizmalar ve az sayıda ufak retinal hemorojiler görülür(1). Mikroanevrizmalar, genellikle kapillerlerin venöz ucunda gelişmektedir. Arteriol tarafında görülmesi hastalığın ilerlediğini gösterir. Mikroanevrizmalar 12-125 mikron çapındadır(1). Ancak 30 mikronun üzerindeki klinik muayenede tespit edilebilir. Küçük mikroanevrizmalar ancak FFA da görülebilir(87). Kanama alanları ise FFA da boyanmaz(1).

Orta NPDR'de dört kadrandan en az birinde yaygın mikroanevrizmalar ve retinel hemorojiler görülmektedir. İntraretinal mikrovasküler anomaliler bu evrede görülmeye başlar. Retinada görülen kanamalar, İRMA' lardan yapısal bozukluk gösteren kapiller damarlardan ve mikroanevrizmalardan kaynaklanır.

Sert eksudalar serum lipid-lipoproteinlerinden oluşur. Bunlar halka, plak, yıldız şeklinde olup, parlak mum veya sarı-beyaz renktedir. Kendiliğinden veya laser fotokoagulasyon sonrası rezorbe olur.

Makula ödemi serum lipoproteinleri ve diğer plazma elemanlarının ekstraseluler boşlukta birikmesiyle oluşur. Makula ödemi nonproliferatif retinopatide görme azalmasının en sık nedenidir. İç kan retina bariyerinin fonksiyon bozukluğu sonucu meydana gelir(88).

2. 3. 3. 1. 2. Orta-Ağır non-proliferatif diyabetik retinopati

Geç dönem değişiklikleridir. Retina damar tıkanması ve geçirgenliği arttıkça nonproliferatif retinopati ağırlaşır(89,90).

Proliferatif diyabetik retinopati belirtileri olmadan aşağıdakilerden herhangi biri duruma eklenir

- Her dört kadranda mikroanevrizmalar ve ciddi intraretinal hemorajiler,
- En az iki kadranda belirgin venöz boncuklanma,
- En az bir kadranda orta İRMA olması

Yumuşak eksudasyon, lokal kan akımının azalmasına bağlı olarak retina sinir fibrillerinde ortaya çıkan küçük enfarktlardır. Aksoplazmik staz ve retina dokusunda ödem, arteriollerdeki tıkanma veya kan akımında geçici azalma sonucu oluşur ve FFA'da bu alanda kapiller perfüzyon görülmez(84,85,91). Yavaşlamış retinal kan akımının önemli bir bulgusu olan venöz boncuklanma, retina damarlarının doğal yapısını kaybetmesiyle birlikte venlerde oluşan dilatasyon alanlarıdır(84,85,92).

Diyabetik olgularda bozulan retinal dolaşımı düzeltmek amacıyla arteriol ve venüller arasında kanallar oluşur. İntraretinal mikrovasküler anomali denilen bu şantlar spesifik olarak hastalıklı arteriol ve venüller arasındaki genişlemiş kıvrımlı ve telenjektazik kanallardır. Bunlar ince, kanla dolu damarlar olarak görülür. Kapiller hipoperfüzyonun çoğu IRMA'ları çevreler. İntraretinal mikrovasküler anomali varlığı NPDR'nin şiddetli dönemini ve kısa sürede neovaskülarizasyon gelişeceğini gösterir.

2. 3. 3. 2. Proliferatif Diyabetik Retinopati

Proliferatif evrede histolojik değişiklikler

- a-Vasküler değişimler
- b-Hemorajiler
- c-Retina dekolmanı (traksiyona bağlı)

Proliferatif diyabetik retinopati tanısı koyabilmek için retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi gerekmektedir. Yeni damar oluşumları kapiller yatağın venöz yakasından kaynaklanır. Genellikle, alttaki retinada yaygın şekilde perfüzyonun bozulması, geniş hipoksik alanların teşekkülü ve anjiogenik stimulus ile ilişkili olarak gelişir. Bu vasküler yapılarda daha sonra fibrozis ortaya çıkar, bazen de spontan regresyon gösterir ve yerlerinde inaktif kanalcıklar bırakırlar. Papillada internal limitan membran bulunmadığından papiller orijinli yeni damar oluşumu vitreusa doğru kolaylıkla ilerleme gösterirken retinal orijinli olanlar retina içi ve

retina önünde seyrettikten sonra vitreusa uzanırlar. Başlangıçta endotel proliferasyonu şeklinde görülen NV'nun yaşlanmasıyla üzerine fibrogial doku proliferasyonu ilave olur. Retinal iskeminin arttığı evrede, retinal ve papiller NV'a iriste yeni damarlanmalar ilave olur.

Papilla kenarında başlayan ve iridokorneal açıya ilerleme kaydeden yeni damarlara fibrogial bantların ilavesi açıda kapanmaya sekonder, glokom gelişmesine neden olur(93,94).

Hemorajiler, vitreus içine yayılan NV dan kaynaklanır(94). Proliferatif diyabetik retinopatinin şiddetini gösterir. Tekrarlayan vitreus kanamalarında prognoz çok kötüdür. Yeni damar oluşumu, en çok optik diskin üzerinde görülür.

Yeni damarlara fibröz proliferasyon eşlik eder. Fibrovasküler kitlenin proliferasyonu ve büzülmesi ile birlikte vitreus jelinin de büzülmesi arka vitreus dekolmanının ilerlemesiyle birlikte traksiyonel retina dekolmanına yol açar(93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Hastalar ve Seçilme Kriterleri;

Bu araştırmada uluslararası etik kurallara uyulmuş ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (11/10/2013 tarih ve 2013/452 sayı) onay alınarak yapılmıştır (Ek 1). Çalışmaya Mayıs 2013- Şubat 2014 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi göz ve dahiliye polikliniğine başvurmuş diyabeti ve radyoloji anabilim dalına orbital dopler için yönlendirilen yaşları 35 ila 65 arasında değişen DM'su ve retinopatisi tespit edilmiş 80 ve 42 sağlıklı bireyden oluşan araştırmaya uygun toplam 122 hasta dahil edilmiştir. Hastalar diyabetik olup retinopatisi olmayan 32 kişi, non proliferatif retinopatisi olan 33 kişi, proliferatif retinopatisi olan 15 kişi ve kontrol grubu 42 kişiden oluşmaktadır.

Daha önce herhangi bir göz operasyonu geçiren, glokom, okuler inflamatuvar hastalık yada non-diyabetik damarsal hastalık öyküsü bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların dahiliye polklinikinde rutin bakılmış olan HbA1c, AKŞ'i ve aterosklerozun etkisinden dolayı lipid profil düzeyleri kaydedildi.

Kontrol grubu refraksiyon dışında göz sorunu bulunmayan non diyabetik bireylerden seçildi. Diyabetes mellituslu bireyler fundus flörosein anjiografi tekniği ile üç gruba ayrıldı. Diyabetik olup retinopatisi olmayan grup refraksiyon dışında göz

problemi olmayan diyabetik gruptan oluşturuldu. Non proliferatif diyabetik retinopatisi bulunan grup mikroanevrizması, retina içi kanaması, retina ödemi, sert ve yumuşak eksudasyonu, İRMA bulunan bireylerden oluşturuldu. Proliferatif diyabetik retinopatisi bulunan grup optik disk ve retinal neovaskularizasyonu ve retinada traksiyonu olan, lazer fotokoagülasyon yapılmış bireylerden oluşturuldu.

Tüm bireylere retrobulber hemodinamik değişiklikleri saptamak için orbital doppler usg incelemesi yapıldı. İnceleme tüm olgulara ACUSON anteres cihazı ile tek operatör tarafından yapıldı.

3. 2. Renkli Doppler İnceleme Tekniği

Ölçüm için 5-12 MHz lineer prob kullanıldı. İşlem öncesi hastalara işlem hakkında bilgi verildi. Virtual Convex mode ve colour mode 5-6,7 MHz kullanılarak yapılan ölçümlerde, hareket parazitlerini asgari düzeye indirmek için Wall Filter (24-25 MHz) kullanıldı. Hastalar sırtüstü yatar, gözleri kapalı ve karşıya bakar pozisyon verilmiştir. İşlem 20-30 dakika arasında sürdü. Göz kapakları üzerine oftalmik metilselüloz jel sürüldü ve prob bu şekilde tatbik edildi. Artefaktı önlemek için gözün hareket etmemesine ve göze basınç uygulanmamasına dikkat edildi. İnceleme sırasında yavaş akımın saptanabilmesi için düşük PRF kullanıldı. Damarların uzanımı çok çeşitlilik gösterdiği için öncelikle optik sinir bulundu ve retrobulber damarların ayrımı için yol gösterici olarak kullanıldı. Daha sonra renkli doppler haritalaması yapılarak oftalmik arter, kısa posterior silier arter, santral retinal ven ve santral retinal arterlerin seyri belirlendi. Tüm bu vasküler yapıların pik sistolik hız(PSH), mid diastolik hız(MDH), diastol sonu hızları(EDH), resistive indeks(RI), pulsatil indeks(PI) ayrı ayrı kaydedildi.

3. 3. İstatistiksel İnceleme

Veri analizi SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") 15.0 istatistik paket programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sağlıklı ve DM' lu bireylerin yaş, vücut kitle indeksi, kan basınçları ve DM hastalık süresini içeren demografik verileri, biyokimyasal kan parametreleri ve renkli doppler akım ölçüm verileri ortalama±standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Demografik özellikler bakımından grupların karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi veya ki-kare testi kullanılmıştır. Yaş, cinsiyet, AKŞ, HbA1c, üre, sistolik kan basıncı ve DM

süresi bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunduğu için diğer klinik özellikler ve dopler ölçümleri bakımından grupların karşılaştırılmasında bu değişkenler kovaryat olarak modele alınmıştır. Böylece sözkonusu farklılıkların etkisi giderilmiş olmaktadır. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 80' i diyabetik, 42'si sağlıklı bireylerden oluşan 122 olgu dahil edildi. Diyabetik grup 32'si retinopatisi olmayan, 33' ü non proliferatif diyabetik retinopatisi olan, 15' i proliferatif diyabetik retinopatisi bulunan toplam 3 grupta incelendi. Olguların 47' si erkek, 75' i kadın olup kontrol grubunda ortalama yaş $50,19 \pm 7,99$, DM olup retinopatisi olmayan grupta $47,22 \pm 8,36$, NPDR olan grupta $53,82 \pm 9,65$, PDR olan grupta $54,33 \pm 5,82$ idi. Diyabetes mellitus olup retinopatisi olmayan grupta retinopatisi olan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,006$). Retinopatisi bulunmayan grubun ortalama diyabet süresi $5,98 \pm 5,35$, non diyabetik retinopatisi bulunan grubun ortalama diyabet süresi $11,91 \pm 7,92$, proliferatif retinopatisi bulunan grubun ortalama diyabet süresi $11,15 \pm 5,36$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Non proliferatif diyabetik retinopatisi bulunan grupta erkek cinsiyet sayısı anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p=0,030$)

Grupların demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların demografik özellikleri

	KONTROL(n:42)	DM(n:32)	NPDR(n:33)	PDR(n:15)	P
YAŞ	$50,19 \pm 7,99$	$47,22 \pm 8,36$	$53,82 \pm 9,65$	$54,33 \pm 5,82$	$<0,05$
CİNSİYET (erkek)	10	12	19	6	$<0,05$
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	$28,99 \pm 4,37$	$31,46 \pm 6,41$	$30,72 \pm 5,65$	$31,80 \pm 7,59$	$>0,05$
SİSTOLİK KAN BASINCI	$118,57 \pm 8,43$	$121,25 \pm 15,18$	$126,06 \pm 13,21$	$124,00 \pm 6,32$	$<0,05$
DİASTOLİK KAN BASINCI	$73,81 \pm 9,61$	$77,81 \pm 10,39$	$78,79 \pm 9,60$	$75,33 \pm 6,39$	$>0,05$

DM SÜRE	,00 ±,00	5,98±5,35	11,91±7,92	11,15 ±5,36	<0,05
---------	----------	-----------	------------	-------------	-------

Grupların biyokimyasal özellikleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Grupların biyokimyasal özellikleri

	KONTROL(n:42)	DM(n:32)	NPDR(n:33)	PDR(n:15)	P
AKŞ	111,40 ±15,22	195,44±13,52	229,46±17,01	210,01±23,46	<0,05
TKOL	218,31 ±10,81	182,81 ±8,53	201,90 ±10,84	189,85 ±15,22	>0,05
HDL	45,48 ±3,18	44,18 ±2,51	43,45 ±3,19	45,12 ±4,48	>0,05
LDL	127,30 ±9,30	104,43 ±7,34	118,59 ±9,32	106,69 ±13,09	>0,05
TG	184,15 ±28,07	170,39 ±22,15	206,77 ±28,14	222,45 ±39,51	>0,05
ÜRE	24,81±2,44	29,32 ±2,03	35,88 ±2,46	31,12 ±3,59	<0,05
CRE	1,51 ±,56	,758 ±,50	1,17 ±,61	,905 ±,88	>0,05
HbA1C	4,98 ±,95	9,00 ±,55	8,94 ±,61	8,43 ±,88	<0,05

Açlık kan şekeri, DM olan gruplara göre(retinopatisi olmayan(195,44±13,52), NPDR olan(229,46±17,01), PDR olan (210,01±23,46)) kontrol grubunda (111,40±15,22)), istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(P<0,001).

Üre DM olan gruplara göre(retinopatisi olmayan(29,32±2,03), NPDR olan(35,88±2,46), PDR olan (31,12±3,59)) kontrol grubunda (24,81±2,44), istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(p=0,044).

HbA1c, DM olan gruplara göre(retinopatisi olmayan(9,00±,55), NPDR olan(8,94±,61), PDR olan (8,43±,88)) kontrol grubunda (4,98±,95), istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(P=0,004).

Yaş, cinsiyet, AKŞ, HbA1c, üre, sistolik KAN BASINCI, ve DM süresi bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptandığı için ($p<0,05$) diğer klinik özellikler ve dopler ölçümleri bakımından grupların karşılaştırılmasında bu değişkenler kovaryat olarak modele alınmış ve kovaryans analizi ile farklılıklar incelenmiştir. Böylece söz konusu farklılıkların etkisi giderilmiş olmaktadır.

Grupların oftalmik arter dopler ölçümleri tablo 3 'te verilmiştir.

Tablo 3: Gurupların oftalmik arter dopler ölçümleri

	KONTROL(n:42)	DM(n:32)	NPDR(n:32)	PDR(n:15)	P
PSH (cm/sn)	63,72 ±4,05	48,34±3,78	55,15±4,29	50,05±5,72	<0,05
EDH (cm/sn)	19,26 ±2,01	12,69 ±1,88	12,56 ±2,13	9,69 ±2,84	>0,05
MDH (cm/sn)	33,75 ±2,36	23,85 ±2,22	26,76±2,49	22,45 ±3,31	<0,05
PI	1,63 ±,01	1,64 ±,01	1,70 ±,01	1,91 ±,01	>0,05
RI	,73 ±,08	,75 ±,07	,75 ±,08	,80 ±,11	<0,05

Kontrol grubuyla diyabetik gruplar karşılaştırıldığında oftalmik arter PSH kontrol grubunda (63,72 ±4,05), DM olup retinopatisi olmayan(48,34 ±3,78) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur($p=0,037$).

Ayrıca MDH kontrol grubunda(33,75 ±2,36), DM olup retinopatisi olmayan(23,85 ±2,22)ve PDR olan gruba göre(22,45 ±3,31)), istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur($p=0,012$).

Oftalmik arter RI PDR'si bulunan grupta(,80 ±,11) kontrol grubuna göre(,73 ±,08) anlamlı yüksek bulunmuştur($p=0,037$).Diyabetik olup retinopatisi olmayan grup ile NPDR 'si bulunan grupta anlamlı fark saptanmamıştır($p>0,005$).

Oftalmik arter PI değeri DM olan gruplarda(retinopatisi olmayan(1,64 ±,01), NPDR olan(1,70 ±,01), PDR olan (1,91 ±,01)) kontrol grubuna göre (1,63 ±,01), yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0,205$).

Grupların santral retinal arter doopler ölçümleri tablo 4 'te verilmiştir.

Tablo 4: Gurupların santral retinal arter dopler ölçümleri

	KONTROL(n:42)	DM(n:32)	NPDR(n:32)	PDR(n:15)	P
PSH (cm/sn)	17,83 ±1,26	15,54 ±1,18	14,44 ±1,34	14,76 ±1,79	>0,05
EDH (cm/sn)	3,71 ±,27	3,62 ±,25	3,00±,28	3,01 ±,38	>0,05
MDH (cm/sn)	7,84 ±,57	7,72 ±,54	6,10 ±,60	7,18 ±,81	>0,05
PI	1,83 ±,01	1,56 ±,01	1,94±,01	1,65 ±,02	<0,05
RI	,77 ±,09	,76 ±,08	,78 ±,09	,77 ±,12	>0,05

Santral retinal arter PSH'ı kontrol grubunda (17,83 ±1,26) diyabetik gruplarla karşılaştırıldığında(retinopatisi olmayan(15,54 ±1,18), NPDR olan(14,44 ±1,34), PDR olan(14,76 ±1,79)) yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir(p=0,396).

Santral retinal arter EDH 'ı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında(3,71 ±,27) diyabetik gruplarda(retinopatisi olmayan(3,62 ±,25), NPDR olan(3,00±,28), PDR olan (3,01 ±,38)) düşük olup bu düşüklük anlamlı değildir(p=0,311).

Santral retinal arter MDH 'da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında(7,84 ±,57) diyabetik gruplarda(retinopatisi olmayan(7,72 ±,54), NPDR olan(6,10 ±,60), PDR olan (7,18 ±,81)) düşük olup bu düşüklük anlamlı değildir(p=0,217).

Santral retinal arter PI değeri DM olup retinopatisi olmayan grupta (1,56 ±,01), kontrol grubu(1,83 ±,01) ve NPDR'si olan(1,94 ±,01) gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur(p=0,011).

Grupların posterior silier arter doopler ölçümleri tablo 5 'te verilmiştir.

Tablo 5: Gurupların posterior slier arter dopler ölçümleri

	KONTROL(n:42)	DM(n:32)	NPDR(n:32)	PDR(n:15)	P
PSH (cm/sn)	26,07 ±2,52	20,09±2,36	30,99 ±2,68	25,58±3,57	<0,05
EDH (cm/sn)	6,21 ±,58	5,10 ±,54	5,47 ±,61	4,63 ±,82	>0,05
MDH (cm/sn)	12,33 ±1,16	9,73 ±1,10	13,76 ±1,23	11,41 ±1,64	>0,05
PI	1,71 ±,01	1,61 ±,01	1,82 ±,01	2,04 ±,02	>0,05
RI	,76 ±,09	,75 ±,09	,80 ±,10	,82 ±,13	<0,05

Posterior silier arter PSH kontrol grubunda(26,07 ±2,52) ve NPDR olan grupta(30,99±2,68) diyabetik olup retinopatisi olmayan gruba göre (20,09 ±2,36) anlamlı yüksek bulunmuştur(p=0,022).

Posterior silier arter RI değeri retinopatisi bulunan (NPDR olan(,80 ±,10), PDR olan(,82±,13)) grupta, diyabetik olup retinopatisi olmayan grup ile karşılaştırıldığında (75±,09) anlamlı yüksek bulunmuştur(p=0,010).

Grupların santral retinal ven doopler ölçümleri tablo 6 'da verilmiştir.

Tablo 6: Gurupların santral retinal ven dopler ölçümleri

	KONTROL(n:41)	DM(n: 32)	NPDR(n:32)	PDR(n:15)	P
PSH (cm/sn)	8,94 ±,75	6,84 ±,69	8,25 ±,79	5,80 ±1,05	>0,05
EDH (cm/sn)	4,81 ±,55	4,43±,51	4,94 ±,58	3,84 ±,78	>0,05

Santral retinal vende PSH DM bulunan gruplarda (retinopatisi olmayan(6,84 ±,69), NPDR olan(8,25 ±,79), PDR olan (5,80 ±1,05)) kontrol grubuna göre(8,94 ±,75) düşük olup bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir(p=0,060).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda DM'lu bireylerde orbital arterial sistemin etkilendiği gözlenirken, orbital venöz sistemin etkilenmediği izlenmiştir. Orbital akım hızlarındaki azalmanın DM şiddetinden ziyade DM olma durumunda etkilendiği gözlenmiştir. Akım hızları ölçülmesinde elde edilen ve akım hız ölçülmesindeki açıdan bağımsız daha objektif bir değer olan RI ise ileri evre hastalarda etkilenmektedir.

Diyabetik retinopati hastalarında renkli Doppler ultrasonografi ile oftalmik arter ve dalları, santral reinal arter, santral retinal ven, posterior silier arter ve lakrimal arter gibi ince orbital damarları görüntülemek, kanın akış hızı ve doppler spektrumunu incelemek mümkün olmuştur. Ayrıca orbital tümörler, çeşitli orbital ve oftalmik vasküler hastalıkların değerlendirilmesinde yardımcı teknik olarak kullanılmıştır(95-97).

Orbital doppler tetkikinde damar çaplarının net ölçülememesi, akım miktarının değerlendirilememesine sebep olmaktadır. Akım hızı açıya bağlı bir parametre olup sistemik ve teknik etmenlerden etkilenmektedir. Resitivite indeksi ve PI açıdan bağımsız olması sebebiyle sistolik ve diastolik akım hızlarına göre daha güvenilir bir parametredir. Bu indeksler vasküler direnç göstergesidir. Resitivite indeksi düşük dirençli vasküler yapılar, PI yüksek dirençli vasküler yapılar için uygundur(98). Yapılan çalışmalarda düşük dirençli olan orbital vasküler yapılar için hatalardan en az etkilenen değer RI olduğu bildirilmiştir(99).

Biz çalışmamızda OA, SRA, PSA için PSH, MDH, EDH, RI, PI değerlerini, SRV için PSH, MDH, EDH değerlerini aldık.

Orbital doppler tetkikinde RDUS ile elde edilen değerleri etkileyen faktörler çalışmanın doğruluğu açısından önem taşımaktadır. Bu faktörlerden bir tanesi yaş olup yapılan çalışmalarda artan yaş ile birlikte retroorbital kan akım hızında azalma

kaydedilmiştir(100,101). Başmak ve arkadaşları(102) yaşla birlikte oküler kan akışının azaldığını saptamışlardır. Tamaki ve arkadaşları(103) yaş ile PSH ve EDH değerlerinin azaldığını saptamıştır. Bizim çalışmamızda da diyabetik gruplar arasında retinopati artışıyla orantılı olarak yaş ortalamasında anlamlı artış saptandı. Santral retinal arterde PSH, MDH, EDH 'de retinopati derecesiyle azalan hız oranları yaşla birlikte retroorbital kan akım hızında azalma olabileceğini desteklemektedir.

Diyabetin süresi diyabetik retinopatinin gelişmesinde önemli faktörlerden biridir. Bir çalışmada(104) diyabetin süresiyle orantılı olarak SRA kan akımının düştüğü, OA' de ise direncin arttığı bildirilmiştir. Baydar ve ark. yaptığı çalışmada da(105) diyabetin süresi ile SRA EDH'da ve OA hızlarında diyabet süresinde artış ile azalmalar izlenmektedir. Bizim çalışmamızda da retinopatisi bulunmayan grup ile retinopatisi bulunan gruplar karşılaştırıldığında diyabetin süresinde anlamlı bir artış bulundu. Buda retinopati gelişimiyle azalan orbital hemodinaminin diyabetin süresiyle ilişkili olabileceğini doğrulamaktadır.

Glisemik kontrolün diyabetik retinopatinin gelişimindeki rolü bilinmektedir. Glisemik kontrolün en önemli belirleyicisi HbA1c' dir. Diyabetik çocuklarda orbital hemodinamik değişiklikleri araştıran bir çalışmada iyi ve kötü metabolik kontrol grupları oluşturulmuş, kriter olarak HbA1c düzeyleri baz alınmıştır(106). Weber ve ark.(107) yaptığı çalışmada retinopati derecesi artıkça HbA1c düzeylerinde artış tesbit edilmiştir. Güven ve ark.(108) yaptığı bir çalışmada ise retinopati evresiyle HbA1c düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da Weber ve ark.(107) benzer şekilde HbA1c düzeyleriyle retinopati derecesi arasında bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde yaş, DM süresi HbA1c, değerlerinde farklılık saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak cinsiyet, sistolik kan basıncı, AKŞ ve üre de gruplar arasında farklılık göstermekte olup tüm bu değerlerdeki farklılıkların orbital akım incelemelerine neden olabileceği istatistiksel analiz üzerindeki etkilerini elimine etmek için kovaryans analizi yapılmıştır.

Mac Kinnon ve arkadaşları(109) diyabetik olgularda santral retinal arter PSH'sini kontrol grubuna göre düşük, oftalmik arter RI değerini ise yüksek bulmuştur. Benzer şekilde Goebel ve arkadaşları(110) tarafından yapılan çalışmada

da diyabetiklerle kontrol gruplarını karşılaştırdığında SRA akım hızlarının kontrol grubuna göre diyabetiklerde anlamlı derecede düşük bulmuştur. Bu düşüşün proliferatif grupta belirgin olduğunu saptamış, OA ve PSA' de ise görülmediğini belirtmiştir. Bu çalışmada RI değerlendirilmemiştir. Tamaki ve arkadaşları(111) yaptıkları çalışmada OA RI değerinin diyabetiklerde arttığı bunun panretinal fotokoagulasyonla değişmediğini belirtmişlerdir. Mendivil ve arkadaşlarının(112) proliferatif diyabetik retinopatili 25 olgu ve 30 kontrol grubunu karşılaştırdığında hem SRA hem OA akım hızlarını diyabetik grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır. Çalışmaya retinopatisiz grup dâhil edilmemiş ve alt gruplar arasında kıyaslama yapılamamıştır.

Güven ve arkadaşlarının(108) çalışmasında SRA PSH değerlerinde retinopati grupları arasında anlamlı fark izlenirken OA ve PSA' de fark saptanmamıştır. Ayrıca hipertansiyon varlığı ile retinopati evreleri ve kan akım hızları arasında bir korelasyon tesbit edilmemiştir. Çeliker ve arkadaşlarının(113) yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre diyabetli olgularda SRA PSH, EDH değerleri anlamlı düşük, PI ve RI değerleri ise anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu değişimlerin retinopatinin evresiyle paralelik gösterdiğini izlemişlerdir. Horoz ve arkadaşlarının(114) yaptığı çalışmada da SRA ve OA hızlarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabetik grupta azalma izlenirken, OA RI ve PI değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Posterior silier arter akım hızlarında ve RI değerlerinde nonproliferatif grupta anlamlı fark saptanmıştır. Bu değişimin ileri evrelerde düzelmeside kompensatris yanıt olarak yorumlanmıştır. Sayın ve ark.(115) yaptığı çalışmada ise SRA hızlarında kontrol grubuna göre diyabetik gruplarda azalma saptanmıştır. Bu azalma PDR grupta daha belirgin bulunmuştur. Oftalmik arter ve PSA hızlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Tüm arterlerde RI'in retinopati derecesiyle orantılı olarak artışı izlenmiştir.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi diyabetik gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SRA PSH, MDH, EDH 'da azalma izlenmiştir. Bu azalma istetikselsel olarak anlamlı olmayıp diğer çalışmaları desteklemektedir. Santral retinal arter PI değeride kontrol ve NPDR grubunda, retinopatisi bulunmayan gruba göre anlamlı artmıştır. Santral retinal arter RI değeri bazı araştırmalarda diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre artmış saptanırken Baydar ve

arkadaşlarının(105) yaptığı çalışmada düşüş izlenmiştir. Bu düşüş SRA'in azalmış perfüzyonuna bağlı kompensasyonel yanıt olarak yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda gruplar arası fark izlenmedi.

Mendilvil ve arkadaşlarının(112) yaptığı çalışmada alt gruplar ve retinopatisi bulunmayan diyabetik grup incelemeye alınamamış olup kontrol grubuyla retinopatili grup karşılaştırıldığında OA PSH'ı retinopatisi bulunan grupta azalmıştır. Horoz ve ark.(114) yaptığı çalışmada ise OA PSH da anlamlı değişiklik saptanmış ve OA'in ileri aşamalarda etkilendiği yorumlanmıştır. Güven ve ark(108). ile Göbel ve ark.(110) OA'de değişiklik saptamamıştır. Oftalmik arter PSH değeri bizim çalışmamızda diyabetik olup retinopatisi olmayan grupta kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, alt gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Oftalmik arter RI değeri Güven ve ark(108). ve Göbel ve ark(110). yaptığı çalışmada farklılık tesbit edilmemiştir. Tamaki ve ark.(111) nonretinopati ve NPDR grubunda kontrol grubuna göre artış saptamıştır. Horoz ve ark.(114) ise RI ve PI değerlerinde retinopati gruplar arasında ve kontrol grubuyla diyabetik grup arasında anlamlı fark saptamıştır. Bizim çalışmamızda PDR grubunda kontrol grubuna göre belirgin artış izlenmiştir.

Posterio silier arter PSH değeri Güven ve ark.(108), Göbel ve ark.(110) yaptığı çalışmalarda farklılık izlenmemiştir. Baydar ve ark.(105) yaptığı çalışmada diyabetik grupta kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup retinopati grupları arasında fark izlenmedi. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda ve NPDR grupta, diyabetik olup retinopatisi olmayan gruba göre belirgin yüksek bulunmuştur.

Horoz ve ark.(114) ve benzer şekilde Sayın ve ark.(115) yaptığı çalışmada PSA RI değeri kontrol grubuna göre retinopatisi bulunan diyabetlilerde anlamlı olarak artmıştır. Bizim çalışmamızda da retinopatisi bulunan grupta retinopatisi bulunmayan diyabetik grup ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur.

Santral retinal vende Güven ve ark.(108) yaptığı çalışmada preretinopati grubunda PDR grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise SRV hızlarında anlamlı bir düşüş izlenmemiştir.

Çalışmamızda DM'lu bireylerde orbital arterial sistemin etkilendiği gözlenirken, orbital venöz sistemin etkilenmediği izlenmiştir. Orbital akım hızlarındaki azalmanın DM şiddetinden ziyade DM olma durumunda etkilendiği

gözlenmiştir. Akım hızlarından bağımsız olan RI ise ileri evre hastalarda etkilenmektedir.

Çalışmamızın diğer çalışmalara göre üstünlüğü hasta sayısının diğer çalışmalara göre kısmen fazla olmasıdır. Ancak elde ettiğimiz sonuçlar itibari ile daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamızın diğer üstün tarafları venöz yapıların incelenmesi ve PI değerinin değerlendirilmesidir. Bununla beraber çalışmamızın kısıtlıklarından biri özellikle PDR grubundaki hastaların lazer tedavisi alan çalışmaya dâhil edilmesi idi. Çünkü lazer tedavisi retinal dokuları tahrip ederek kan akımını ve vasküler yapılarıdaki direnci azalttığı bildirilmiştir(115). Geç dönemde neovaskularizasyon gelişmesi ve hastalara uygulanmış olan lazer tedavisine bağlı damar yapısındaki değişiklikler hız ölçümünü etkilemektedir (5,115). Değişken damar çapları sebebiyle akım miktarı ölçümleri doğru sonuçlar vermemektedir(115). Bu nedenlere bağlı olarak da PDR ile NPDR arasında belirgin fark saptanmamış olabileceğini düşünmekteyiz. Doppler ölçümlerinin daha efektif olması adına lazer gibi tedavilerin uygulanmadan önce doppler incelemelerinin yapılmasının daha anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Çalışmamızda OA ve PSA'de hız değişimlerinin retinopatisi bulunmayan diyabetik grupta azalması, diyabetik hastalarda erken dönemde OA ve PSA'in hız değişiminin önemli olduğu bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda OA RI değerinin PDR grupta ve PSA RI değerinin diyabetik gruplarda yükselmiş olması, RI değerinin daha güvenilir sonuçlar verdiği bulunmuştur. Sonuç olarak kolay ve ucuz bir tetkik olan doppler inceleme sonuçları özellikle retinopati olmayan ve erken evre retinopati hastalarında değişkenlik göstermekte olup diyabetik retinopati erken teşhisinde yardımcı olabilir. Ancak tetkikin tanı ve takipte faydalarının gösterilmesi bakımından bu bulguların daha geniş katılımlı, retinopatisi bulunmayan diyabetik hasta gruplarında uzun süreli Doppler US tetkiki ile yapılacak takipleri ve retinopati gelişen hastaların tedavi öncesi ve sonrası Doppler US incelemeleri gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. İnan S.Diabetik retinopati ve etiopatogenezi. Kocatepe Medical Journal 2014;15(2):207-217
2. Cahil M, Halley A, Codd M. Prevalance of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years. Br J Ophthalmol 1997;81:218-222.
3. Aiello LM: Diagnosis, Management and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema. In: Principles and Practice of Ophthalmology 1995; 747-760.
4. Barnet, A.H:Orgine of the microangiopathic Changes in Diabetes. Eye 1993; 7 223-227.
5. Aabey . Diabetik retinopatide okuler hemodinamik değişiklikleri renkli doppler ile değerlendirilmesi. ukurova niversitesi Tıp Fakóltesi. Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Adana 2010
6. Turalı ME, Bardak Y. Glokom ve renkli Doppler görüntüleme. T. Klin. Oftalmoloji 1995;4(2):167-175.
7. <http://www.gozkusurlari.com/goz-anatomisi/>
8. Williamson TH, Baxter GM. Central retinal vein occlusion, an investigation by color doppler imaging. Ophthalmology 1994;101:1362-1372
9. Snell RS, Lemp MA. Clinical Anatomy of THE Eye: Boston.Blackwell Scientific Publications, 1989; 251-265.
10. Newell FW. Ophthalmology (Principles and Concepts). St.Louis: C.W. Mosby Company. 1986; 3-65.
11. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, Lawson TL. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. Radiology 1989; 173:511-516.
12. Özkurt H, Özkurt Y, Başak M. Renkli Doopler USG'nin Oftalmolojide Kullanımı T.Oft.Gaz. 2002;32,762-768.
13. Snell, R:S: Lemp, M.A. Clinical Anatomy of the Eye. Blackwell Scientific Publications, Boston. 1989;251-267.

14. Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. Arch Ophthalmol 1991; 109:532-536.
15. Tezcan İ. Santral retinal ven oklüzyonlarında oküler kan akımının renkli doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi. Radyoloji kliniği uzmanlık tezi, Göztepe eğitim araştırma hastanesi, İstanbul 2006
16. Bushong SC. Radiologic Science for Technologist: Physics, Biology and Protection. Ucuncu baskı. 1984;586-588.
17. Pinkey. A Review of the concepts of Ultrasound Physics and Instrumentation. Sonicor,Inc. 1997; 20.
18. Ozer H. Ultrasonografide Fizik Prensipler. Ultrasonografi Seminerleri Tıbbi Ultrasonografi Derneği, Syllabus. 1986; 23- 25.
19. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. Birinci baskı. Nobel Tıp kitapevleri. 1998;101-234.
20. Nelson TR, Pretorius DH. The Doppler Signal: Where does it come from and what does it mean? AJR 1988; 151:439-447.
21. Gill RW. Doppler Ultrasound: Physics Aspects. Semin Perinatol. 1987; 11(4):292-299.
22. Folley WD, Ericson SJ. Color Doppler Flow Mapping. AJR 1991;156:3-13.
23. Taylor KJW, Holland S. Doppler US Part 1. Basic Principles, Instrumentation and Pitfalls. Radiology 1990; 174:297-307.
24. Tuncel E, Adapınar B. Doppler Ultrasonografi Fiziği. 5. Ultrasonografi kongresi Kurs Kitabı. 1995; 1-14.
25. Ustymowicz A, Obuchowska I, Kreyza J, Mariak 2. Limitations of color Doppler sonography in the imaging of ocular vessels. Eur. J. Ophthalmol 2004;14(6): 584-587.
26. Rosa N, Cennamo G, Breve MA, De Ruggiero P. Power ultrasonography in ocular and orbital diseases. Ophthalmologica 212 Suppl 1998;1: 99-100.
27. Tolwinski R., Tarasow E, Szulc S., Proniewska-Skrettek E., Stankiewicz A., Use of color doppler ultrasonography for evaluation of blood flow in orbital vessels Klin Oczna 1997 ;99 (6): 359-362.

28. Chen HC, Gupta A., Wiek J., Kohner EM. Retinal blood flow in nonischemic central retinal vein occlusion *Ophthalmology* 1998;105 (7): 772-775.
29. Williamson TH, Harris A. Color doppler ultrasound imaging of the eye and orbit. *Surv Ophthalmol* 1996; 40 (4) 255-267.
30. Zaggezbki JA. Physics and Instrumentation in Doppler and B mode Ultrasonography. I:Zwiebel WJ, ed. *Introduction to Vascular Ultrasonography*. 3' er ed. Philadelphia:W.B Saunders Company 1992; 19-43.
31. Lieb WB, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler Imaging of the eye and orbit. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109:527-531.
32. Williamson TH, Baxter GM, Dutton G. Color Doppler velocimetry of the arterial vasculature of the optic nerve head and orbit. *Eye* 1993; 7:74-79.
33. Demir K.A, Alim S. The relationship between diabetic retinopathy and systemic factors. *J Clin Anal Med* 2014;5(6):530-536.
34. Circulatory parameters in the retrobulbar central retinal artery and vein of patients with diabetes and medically treated systemic hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 ;247:53–58.
35. Bağrıaçık N. Diyabetes Mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflandırması ve sıklığı. İ.Ü: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu 1997;9–19.
36. J.J. Kanski *Retinanın Vasküler Hastalıkları Klinik Oftalmoloji* 4. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri 12. Bölüm 2001 ;463–79.
37. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf> February 2014
38. Rosenblatt B.J. Benson W.E. Diabetic retinopathy In: Yanoff M, Duker JS, Editor. *Ophthalmology İkinci Basım* 2004 Mosby, 117. Kısım: 877–886.
39. Lecaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2013;36(3):631-637.
40. Kano Y et al. Gray scale second harmonic imaging of the liver with galactose based microbubbles. *Invest Radiol* 1997; 32(2):120-125.

41. Klein R, Klein, B.E.K, Moss, S.E and Cruickhanks, K.J. The Winconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy, XIV. Ten-year Incidence and Progrssion of Diabetic Retinopathy *Arc Ophthalmol* 1994; 1217-1228.
42. Klein, R.Klein, E,K., Moss, S.E and Cruickhanks, K.J. The Winconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy, XV. The Long-term incidence of macular edema. *Ophthalmol* 1994; 7-16.
- 43: Göktaş A, Karakükçü Ç, Ataş M, Demircan S.*Ret-vit* 2012;20(2):124-128
44. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:23–31.
45. Saatçi A.O. Diyabetik Makülopatide Medikal Tedavi. *Ret-Vit* 2004;12:267–270.
46. Raman R, Gupta A, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in subjects with suboptimal glyceimic, blood pressure and lipid control. *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, Report 33). Curr Eye Res* 2012;37(6):513-523.
47. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macroascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38. Br Med J* 1998;317:703-713.
48. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsi Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-1805.
49. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L.Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophtalmol* 2013;58(2):127-142.
50. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER.Pgression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53(6):1076-1083.
51. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, et al. Progression of retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;114:1219-1228.

52. Wolf G, Muller N, Mandecka A, Muller UA. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2007;68(2):81-86.
53. Ballone E, Colagrande V, Di Mascio R, Di Mascio C, Capani F. Probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy. *Stat Med* 2003;22(24):3889-3897.
54. Romero Aroca P, Salvat Serra M, Mendez Marin I, Martinez Salcedo I. [Is micro albuminuria a risk factor for diabetic retinopathy?] *J Fr Ophtalmol* 2003;26(7):680-684.
55. Kumaramanickavel G, Sripriya S, Ramprasad VL, Upadyay NK, Paul PG, Sharma T. Z-2 aldose reductase allele and diabetic retinopathy in India. *Ophthalmic Genet* 2003;24(1):41-48.
56. Klein R, Klein B. Epidemiology of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-1891.
57. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalance and risk of diabetic retinopathy when age is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520–526.
58. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013; 56:457–466.
59. Fu D, Wu M, Zhang J, Du M, Yang S, Hammad SM, et al. Mechanisms of modified LDL-induced pericyte loss and retinal injury in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2012;55(11):3128-3140.
60. 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;98:1261-1265.
61. 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;137:675-682.
62. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of diabetic retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:1-11.

63. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010;362(10):906-916.
64. Gao S, Wang YH, Li M. Cigarette smoking increases levels of retinol-binding protein-4 in healthy men with normal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(10):1686-1689
65. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(6):479-486
66. Hirai FE, Moss SE, Klein BE, Klein R. Severe hypoglycemia and smoking in a long-term type 1 diabetic population: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2007;30(6):1437-1441.
67. Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Shamanna BR, Nutheti R, Rao GN, Thomas R Risk factors for diabetic retinopathy: Findings from The Andhra Pradesh Eye Disease Study *Clin Ophthalmol* 2007;1:475-482.
68. Muhlhauser I. Cigarette smoking diabetes:an update. *Diabet Med* 1994;11:36-33
69. Howard A, Arnsten J, Gourevitch M. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus. *Ann Int med* 2004;3:211-216.
70. Barnett, A.H:Orgine of the microangiopathic Changes in Diabetes. *Eye* 1993; 7 223-227.
71. Frank, R.. Etiologic mechanisms in Diabetic Retonpathy. *Retina* 1994; 1243-1276.
72. J.J. Kanski *Retinal Vascular Disease Clinical Ophthalmology* 6th Elseveir Limited. 2007; 16;566–584.
73. Kumar V. Cotran R.S. Robbins S.L. 17. Bölüm Pankreas, Diyabetes Mellitus *Basic Pathology* 6. Baskı Nobel Tıp Kitapevi 2000;563–574.
74. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984;101:527-537.

75. Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1301-1309.
76. Barnet AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* 1993;223-227.
77. Murray R.K. Mayes P.A. Pentoz Fosfat Yolu ve Heksoz metabolizmasının Diğer yolları Harper' ın Biyokimyası Barış Kitapevi Bölüm 1993;22:246–247.
78. Champe P.c. Harvey R.A. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya 2. baskı Nobel tıp Kitapevi 11. Bölüm Karbonhidratların yapısı s:122, 12.Böl. Monosakkarit ve Disakkaritlerin metabolizması1997:130–131.
79. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA: Sorbitol, phosphoinositides, and sodiumpotassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.
80. Aiello L, Avery R, Arrigg P, Vascular endothelial growth Factor in ocular fluid of patients with Diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. J. Med* 1994;331:1480-1487.
81. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trands Endocrinol Metab* 2014;25:23-33
82. Pierce E, Foley E, Smith L. Regulation of vascular endothelial Growth Factor by oxygen n a model of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1996;114:1219-1228.
83. Adamis A. Shima D. Tolentino M. İnhibition of VEGF prevents retinal ischemia associated iris neovascularization in non human primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66–71.
84. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report No: 10: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs an extension of the modified Airlie House classification. *Ophthalmology* 1991;98:786-806.
85. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report No:12: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98:823- 833.

86. The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic Retinopathy Guidelines December 2012
87. Kohner EM, Sleightholm M. Kroc Collaborative Study ,Group. Does mikroanerurysm count reflect severity of early diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1986; 93;586-589.
88. Conway, M.D. and Olk, D. Diabetic maculopathies. *Ophth. Clinics of North Am* 1993; 213-230.
89. J.J. Kanski *Imaging Techniques; Specular microscopy, fundus Angiography, Optical Coherence Tomography, Clinical Ophthalmology* 6th Elsevier Limited. 2007 ;2:35–47.
90. Mandava N. Reichel E. Guyer D.R. Yanuzzi L.A. Floresan ve Indosiyenin yeşili Anjiografi In: Yanoff M, Duker JS, Editor. *Ophthalmology İkinci Basım* 2004 Mosby, 106. Kısım: 800–805.
91. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report Techniques for scatter and local Photocoagulation: Early Treatment Diabetic retonopathy Study Group. ETDRS Report No:3. *Int Ophthalmol Clinic* 1987; 27:254-264.
92. Benson WE, Brown GC. Diabetes and its ocular complications. Philadelphia:WB Saunders Co. 1988.
93. Davis,.D. Proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 1994; 1319-1358.
94. Barlton.M., Zdenek, G., Mc Leod, D. İntravitreal growth factors in proliferative diabetic retinopathy. Correlation wint neovascular activity and glycaemic management, *Br.J.Ophthalmol* 1997; 81,228-233.
95. Tamaki Y, Nagahara M, Yamashita H, Kikuchi M. Blood velocity in the ophthalmic artery determined by color Doppler imaging in normal subjects and diabetics. *Jpn J Ophthalmol* 1993;37:385-387.
96. Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner F. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ* 1992;305:678-683.
97. Grunwald JE, Dupont J, Riva CE. Retinal hemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1996;80:327-231.
98. Sergott RC, Aburn NS, Tribble JR, et al: Color Doppler imaging: methodology and preliminary results in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;38:65-70.

99. Mulhern M, Hulsmans F, Geussen HC. Resistivity Indices in CDI of Ocular Vessels. *Ophthalmology* 1996; 103:1333-1334
100. Rojanpongpun P, Drance SM, Morrison BJ. Ophthalmic Artery Flow Velocity in Glaucomatous and Normal Subjects. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:25-29
101. Vouri ML, Ali Melekkia T, Kaila T et al. Beta 1 and 2 Antagonist Activity of Topically Applied Betaxolol and Timolol in Systemic Circulation. *Acta Ophthalmol* 1993; 71:682-685
102. Basmak H, Topbas S, Canturk E, et al. Oftalmik ve Santral Retinal Damarların Doppler Ultrasonografisi: Normal, Ven Kok Obstruksiyonlu ve Opere Retina Dekolmanlı Olgular. *Turk J Ophthalmol* 1994; 3:178-181
103. Tamaki Y, Nagahara M, Yamashita H, et al. Blood Velocity in The Ophthalmic Artery Determined by Color Doppler Imaging in Normal Subjects and Diabetics. *Jpn J Ophthalmol* 1993;37:388-392
104. Gil Hernandez MA, Abreu Reyes P, Qintero M, Ayala E. Doppler ultrasound in type I diabetes: preliminary results. *Arch Soc Esp tr Oftalmol* 2001; 76: 175–180.
105. S Baydar, B Adapinar, N Kebapci, C Bal and S Topbas Colour Doppler ultrasound evaluation of orbital vessels in diabetic retinopathy *Australasian Radiology* 2007; 51, 230–235
106. Şen ve ark. Tip 1 Diabetes Mellitusda Retinal Doppler Ultrasonografi ve Homosistein. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 19-25
107. Weber B, Burger W, Hartmann R, Hovener G, Malchus R, Oberdisse U. Risk factors for the development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986;29:23-29
108. Güven D, Özdemir H, Or M, ve ark.: Diabetik retinopatide hemodinamik değişiklikler. *Ret-Vit* 1995;3:160-164
109. Mac Kinon J, McKillop G, O' Brien C, Swa K, Butt Z, elson P. Colour Doppler Imaging of The Ocular Circulation in Diabetic Retinopathy. *Acta phthalmol Scan* 2000; 78:386-389.
110. Goebel W, Lieb WE, Ho A, Sergott RC, Farhoumand R, Grehn F: Color Doppler imaging: a new tecniqe to assess orital blood flow in patients with diabetic retinopathy: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 864-870.

111. Tamaki Y, Nagahara M, Yamashita H, Kikuchi M: Analysis of blood flow velocity in the ophthalmic artery by color Doppler imaging. 2. Studies on diabetic eyes: Nippon- Ganka- Gakkai- Zasshi 1993; 97:961-966.

112. 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;79:413-416.

113. Çeliker Ü, Çeliker H, Kükner , ve ark.: Tip II diabetes mellitusta santral retinal arter kan akımı değışiklikleri. MN Oftalmol, 1995;2:71-74.

114. Horoz H, Aytaçlar S, Pekel H Nonproliferatif ve Proliferatif Retinopatide Oftalmik Doppler Hemodinaminin Rolü. T.Oft.Gaz. 2001;31,461-467.

115. Sayın İ, Bavbek T, Kozokođlu H. Basit ve proliferatif diabetik retinopatide orbital kan akım hızları ve fotokoagülasyonun etkileri. Ret-vit 1997;5:107-112