



**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ HASTALARINDA
PANRETİNAL FOTOKOAGÜLASYON ÖNCESİ VE SONRASI
MAKULANIN ANATOMİK VE MİKROVASKÜLER YAPISININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra Tuğçe ARABACI TUR

Antalya, 2025



**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ HASTALARINDA
PANRETİNAL FOTOKOAGÜLASYON ÖNCESİ VE SONRASI
MAKULANIN ANATOMİK VE MİKROVASKÜLER YAPISININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra Tuğçe ARABACI TUR

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Mehmet Erkan DOĞAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Hayata dair bakış açıma ve meslek hayatıma kattıkları için minnettar olduğum Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hatice Deniz İLHAN'a; asistanlık ve tez sürecimde eğitimime sunduğu kıymetli destekleri için, her cerrahisini hayranlıkla izlediğim tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet Erkan DOĞAN'a; akademik ve mesleki gelişimimde tecrübelerini cömertçe paylaşarak yolumu aydınlatan Sayın Doç. Dr. Aslı ÇETİNKAYA YAPRAK'a; cerrahi yetkinliklerimizi kazanmamızda bizlere rehberlik eden ve pratikliğiyle örnek olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yusuf AYZAZ'a; ilk günden itibaren ablalık yaparken akademik bakış açısıyla da yol gösteren Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çisil ERKAN POTA'ya ve her durumda desteğini esirgemeyen Sayın Öğr. Gör. Dr. Olgar ÖCAL'a

Eğitimime katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kadri Cemil APAYDIN, Prof. Dr. Yusuf AKAR, Prof. Dr. Mustafa ÜNAL, Prof. Dr. Ahmet Burak BİLGİN ve Prof. Dr. Elif Betül TÜRKOĞLU ŞEN'e,

Bugüne kadar mesleğimle ilgili bana en ufak bir harf bile olsa öğreten tüm kıdemlilerime, çalışma arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız hemşire, personel, tekniker ve sekreter arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca beni her daim tüm kalpleriyle destekleyen canım annem Semra ARABACI ve canım babam Abdullah ARABACI'ya, bu hayattaki en yakın arkadaşım olan biricik kardeşim Batuhan ARABACI'ya ve öncesinde eşkıdemim olarak sonrasında da eşim olarak bu yolda her zaman yanımda olan ve hep destekleyen sevgili eşim Yusuf Cemal TUR'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina	3
2.1.1. Retinanın Anatomi ve Histolojisi.....	3
2.1.2. Retinanın Katmanları	4
2.2. Koroid.....	9
2.3. Retina Topografisi.....	10
2.4. Retinanın Beslenmesi.....	11
2.4.1. Retinal Vaskülarizasyon	11
2.4.2. Koroidal Vaskülarizasyon	12
2.5. Lenfatik Drenaj	13
2.6. Diabetes Mellitus (DM).....	13
2.6.1. Diyabetin Komplikasyonları.....	14
2.7. Diyabetik Retinopati	14
2.7.1. Epidemiyoloji.....	14
2.7.2. Risk Faktörleri	15
2.7.3. Patofizyoloji.....	16
2.7.4. Diyabetik Retinopatide Muayene Bulguları	19
2.7.5. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması.....	21
2.7.6. Diabetik Makula Ödemi (DMÖ).....	24
2.7.7. Diyabetik Hastalarda DRP İçin Tarama	25
2.7.8. Diyabetik Retinopatide Tanı	25
2.7.9. Diyabetik Retinopati Tedavisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	37
3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	37

3.3. Fundus Floresein Anjiografi Çekimi.....	39
3.4. Panretinal Fotokoagülasyon Tedavisinin Uygulanması.....	39
3.5. OKT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	40
3.5.1. Santral Maküler Kalınlık (SMK) Ölçümü	40
3.5.2. Koroid Kalınlık Ölçümü.....	41
3.5.3. Ganglion Hücre Tabakası Kalınlık Ölçümü	41
3.6. OKTA Sonuçlarının Değerlendirilmesi	42
3.6.1. FAZ Alanı Ölçümleri	42
3.6.2. Vasküler Dansite (VD) Ölçümü.....	43
3.6.3. Dairesellik İndeksi, Perimetri, AR (Axial Ratio; Aksiyel Oran) Ölçümü	44
3.5. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	68
7. ÖZET.....	69
8. ABSTRACT	71
9. KAYNAKLAR.....	73

SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ

AGE	İleri Glikasyon Ürünleri
ANG	Anjiopoetin
DAG	Diaçil Gliserol
DKP	Derin Kapiller Pleksus
DM	Diabetes Mellitus
DMÖ	Diyabetik Makula Ödemi
DR	Diyabetik Retinopati
DRCR	Diabetic Retinopathy Clinical Research
DRIL	Disorganization of Retinal Inner Layers
DRS	Diabetic Retinopathy Study
ECM	Ekstrasellüler Matrix
EİDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM	Eksternal Limitan Membran
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FAZ	Foveal Avasküler Zon
FD	Foveal Dansite
FFA	Fundus Flöresein Anjiyografi
GİB	Göz İçi Basıncı
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HT	Hipertansiyon
IGF	İnsülinlike Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
ILM	İnternal Limitan Membran
INL	İç Nükleer Tabaka
IPL	İç Pleksiform Tabaka
IRMA	İntraretinal Mikrovasküler Anormali
KAMÖ	Klinik Anlamlı Makula Ödemi
ms	Milisaniye
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrit
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NAVILAS	Navigasyonlu Lazer Sistemi

NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
nm	Nanometre
NPDR	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NV	Neovaskülerizasyon
NVE	Retinal Neovaskülerizasyon
OKT	Optik Koherens Tomografi
OKTA	Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OLM	Eksternal Limitan Membran
OPL	Eksternal Pleksiform Tabaka
PARP	Poli-adenozin Difosfat-Riboz Polimeraz
PAS	Periodic acid-Shiff
PASCAL	Pattern Scan Laser
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PEDF	Pigment Epitelyal İlişkili Faktör
PKC	Protein Kinaz C
PPV	Pars Plana Vitrektomi
PRF	Panretinal Fotokoagulasyon
RNFL	Retina Sinir Lifi Tabakası
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RPE	Retina Pigment Epiteli
SD-OCT	Spectral Domain Optic Coherence Tomography
SMK	Santral Maküla Kalınlığı
SS-OCT	Swept Source Optic Coherence Tomography
TD-OCT	Time Domain Optic Coherence Tomography
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TODAY	Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study /Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışma
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
WESDR	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

WWFFA	Wide-Field Fluorescein Fundus Angiography
YKP	Yüzeyel Kapiller Pleksus
μm	Mikrometre



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Retinanın histolojik katmanları.....	4
2.2. Rod ve koni hücreleri şematik gösterimi.....	7
2.3. Elektron mikroskobunda retinanın vasküler yapısı	10
2.4. Retina topografisi.....	11
2.5. Çalışmadaki bir hastanın sol göz fundus fotoğrafı görüntüsü; papillomaküler bölgede yoğunlaşmış olan sert eksuda ve özellikle makula temporalinde görülen nokta yama hemorajileri, ayrıca venöz boncuklanma görülmekte.	20
2.6. Fundus fotoğrafında optik sinir başından vitreusa ve damar arklarına uzanan fibrotik membran görüntüsü	23
2.7. OKT görüntüsünde foveada subretinal sıvı ve foveal ve parafoveal alandaki DMÖ görülmekte, ayrıca DMÖ komşuluğunda sert eksudalar görülmekte.....	24
2.8. OKT ile retina katmanlarının gösterilmesi.....	26
2.9. OKTA’da görselleştirilen tabakalar (67).....	28
3.1. ODNV ve periferde iskemik alanları, retinal hemorajileri olan hastanın renkli fundus fotoğrafı (A) ve fundus floresein anjiyografi (B) görüntüsü	39
3.2. OKT’de santral makula kalınlık ölçümü.....	41
3.3. OKTA’da yüzeyel kapiller pleksus ölçümleri.....	42
3.4. OKTA’da FAZ ölçümü	43
3.5. YKP kesiti ve YKP’deki santral ve parafoveal VD ölçümleri	44
3.6. İmage J ekran görünümü	44
3.7. İmage J uygulaması ölçüm örneği	45
4.1. OKT retina kalınlık ölçümü parametrelerinin ölçüm zamanlarına göre değişimi	52
4.2. Santral koroidal kalınlığın (mikrometre cinsinden) zamana bağlı değişimi	53
4.3. YKP FAZ alanının zamana bağlı değişimi.....	55
4.4. YKP Nazal VD değerinin zamana bağlı değişimi	56

4.5. DKP FAZ alanının zamana bağılı değişimi.....	58
---	----



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Diyabet risk faktörleri	15
2.2. ETDRS diyabetik retinopati sınıflandırması	21
4.1. Yaş ve cinsiyet	47
4.2. Göz	47
4.3. HbA1c ve bilinen hastalık süresi	47
4.4. İnsülin ve Oral Antidiyabetik (OAD) kullanımı ve HT tanısı varlığı	48
4.5. Tedavi öncesi görme keskinliği ve OKT parametreleri	48
4.6. Tedavi öncesi OKTA ölçümleri	49
4.7. Diyabet süresi ile tedavi öncesi FAZ ve VD parametreleri	50
4.8. Tedavi öncesi görme keskinliği ile FAZ alanı ve vasküler parametreleri arasındaki korelasyon analizi Dansite	50
4.9. EİDGK ve OKT parametrelerinin zamana bağlı değişimi	51
4.10. OKTA'da YKP ölçümlerinin zamana bağlı değişimi	54
4.11. OKTA'da DKP ölçümlerinin zamana bağlı değişimi	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin salınım mekanizmasındaki bozukluklar nedeniyle kronik hiperglisemiyle giden ve dünyadaki erişkin nüfusun yaklaşık %10'unu etkileyen önemli bir hastalıktır. Diyabetik retinopati (DR) ise, hastalığa sahip olan bireylerin yaklaşık üçte birini etkileyerek görme kaybı ile sonuçlanabilen ciddi bir mikrovasküler komplikasyondur (2). Gitgide artan dünya nüfusunda diyabetik hasta sıklığı da artmaktadır. Bu da DR'den dolayı olan görme kayıplarını arttırmaktadır.

DR, diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olmakla beraber, hiperglisemi sonucu retinanın arteriöl, venöl ve kapillerini tutan bir durumdur. DR, uzayan yaşam ömrü nedeniyle çalışan popülasyonda dünyada sık görülen körlük sebeplerinden biri olmuştur (3,4).

Diyabetik popülasyonda DR prevalansı %22,27'dir. Görme keskinliğini tehdit eden DR (hem proliferatif DR hem de diyabetik maküler ödemi olan hastalar) oranı ise %6,17'dir (5).

Diyabetik hastalarda retinopati gelişme riski diyabetin süresi ve hiperglisemi ile doğru orantılı olarak artar. 20 yıllık diyabeti olan hastalarda yapılan bir çalışmada, DR gelişiminin diyabet tipleriyle arasındaki ilişkiye bakılmış ve tip 1 diyabetlilerin yaklaşık %99'unda ve tip 2 diyabetlilerin yaklaşık %80'inde belli derecede DR geliştiği bildirilmiştir (5).

Retinal görüntüleme teknolojilerindeki son gelişmeler, DR'nin renkli fundus fotoğrafı ile sınıflandırıldığı dönemlere göre karakterizasyonunu daha iyi optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) gibi noninvaziv teknolojiler retinanın yapısal ve mikroinvaziv yapısıyla ilgili detaylı bilgi sağlamaktadır. OKTA özellikle erken dönemde foveal avasküler zondaki (FAZ) genişleme ve remodelingi ve azalmış retinal perfüzyonu göstererek hastalığın progresyon ve şiddetinin anlaşılmasını sağlamaktadır (5).

OKT ile alınan kesitsel görüntüler retina tabakalarının değerlendirilmesine olanak sağlar.

OKT, diyabetik makula ödemi (DMÖ) teşhisinde ve takibinde, vitreomaküler ara yüzey hastalıkları gibi retinopatiye eşlik eden patolojilerin tanınması ve görsel prognozun tahminini kolaylaştırır.

Günümüzde OKTA, mikrovasküler değişiklikler açısından fundus floresein anjiografi (FFA)'den daha ayrıntılı bilgi sağlar; ancak sızıntıyı göstermemesi bir dezavantajdır.

Bizim de bu çalışmada amacımız, tanısı FFA ile kanıtlanmış proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olan ve buna bağlı panretinal fotokoagülasyon (PRF) planlanan hastaların lazer öncesi ve lazer sonrası 1.,3. ve 6. aylardaki OKT ile santral makula kalınlığı(SMK), ganglion hücre tabakası kalınlığı, submaküler santral koroid kalınlığı ölçümleri ve OKTA ile maküler vasküler dansite, FAZ alan ölçümlerini inceleyerek, PRF tedavisinin retinanın derin ve yüzeyel katlarındaki mikrovasküler komponentlerine olan etkisinin zamanla değişimini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina

2.1.1. Retinanın Anatomi ve Histolojisi

Retina, nöral tüpten köken alarak ışığı algılayan, optik sinir başlangıcından ora serrataya uzanan bulbusun arka iç yüzeyinin 2/3'ünü örten ince, şeffaf, ağ tabakadır. Ön kısımda ora serrata, arkada ise optik diske uzanır. Pars planada siliyer cisim epitelinin nonpigmente kısmı olarak devam eder. Nörosensöriyel retina, optik sinir başında ve ora serratada retina pigment epiteline sıkı yapışıktır. Nörosensöriyel retinanın iç kısmı vitreusla temas halindedir, dış kısmında ise tek sıralı, hekzagonal, pigmente hücrelerden oluşan retina pigment epiteli (RPE) vardır. Retina kalınlığı ora serrata ve foveolada ince iken, optik sinir temporalindeki papillomaküler alanda daha kalındır.

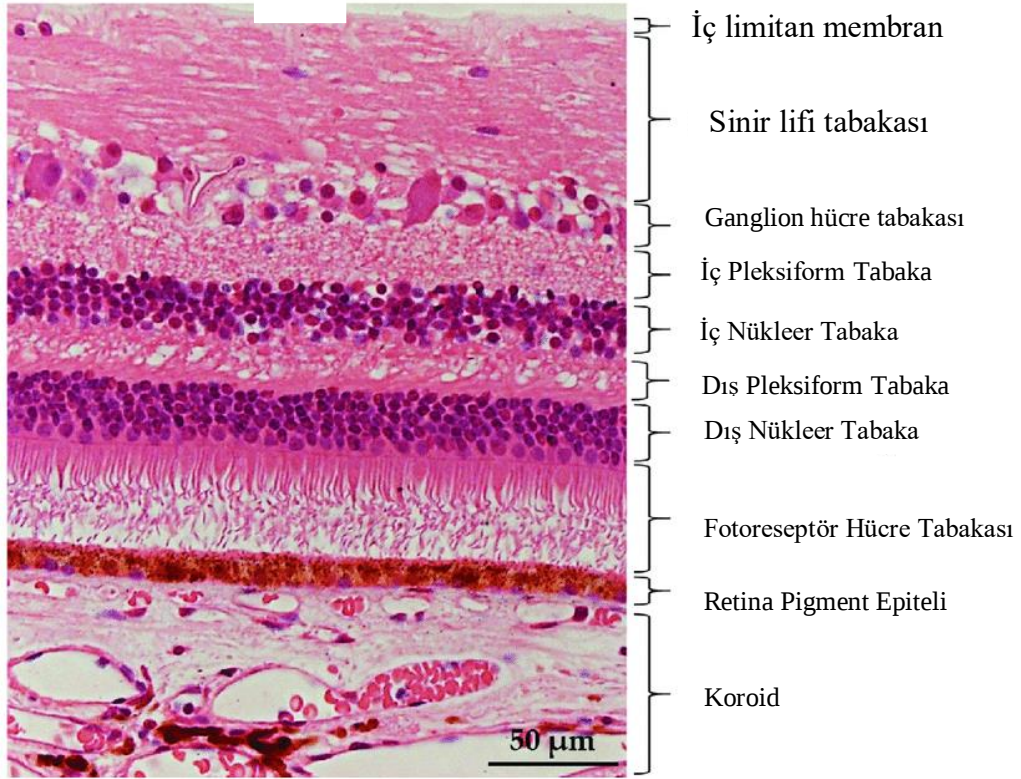
RPE, siliyer cisim ve iriste pigment epiteli olarak devam eder. Makulada RPE hücreleri, periferde göre daha uzun ve daha yoğun olarak bulunur. Tipik RPE hücreleri sitoplazmalarında mezozom bulundurarak ışığın absorbe olmasını sağlarlar. RPE hücreleri, bariyer görevi üstlenerek subretinal boşluk ve koroid arasındaki metabolitlerin difüzyonunu engeller.

RPE, yüksek kapasitede su transportu sağlayabildiği için sağlıklı gözlerde subretinal alanda sıvı birikmez. Ayrıca RPE fagositoz yaparak fotoreseptör hücrelerdeki metabolik artıkları yok eder.

Retina anatomik ve histolojik olarak dıştan içe doğru 10 katmandan oluşur:

- 1) Retina Pigment Epiteli (RPE)
- 2) Fotoreseptör tabaka
- 3) Dış limitan membran (ELM)
- 4) Dış nükleer tabaka
- 5) Dış pleksiform tabaka
- 6) İç nükleer tabaka
- 7) İç pleksiform tabaka
- 8) Ganglion hücre tabakası

- 9) Sinir lifi tabakası
- 10) İç limitan membran



Şekil 2.1. Retinanın histolojik katmanları (6)(7)

2.1.2. Retinanın Katmanları

İç Limitan Membran (ILM)

Periyodik asit schiff (PAS) pozitif boyanan aselüler, müller hücre ayaksı çıkıntılarıyla oluşan ve vitreusun arka kortikal jeline tutunan, gerçek olmayan bir bazal membrandır (8). İçten dışa doğru lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna tabakaları olarak ayrılır (9).

Bazal membranın yapısında tip 1 kollajen, tip 4 kollajen, laminin, fibronektin ve adezyon proteinleri bulunmaktadır. ILM kalınlığı her yerde aynı değildir. Arka kutupta 900 nanometre(nm)'ye kadarken, ekvator da 300 nm, vitreus bazında 50 nm, foveada 15 nm civarındadır. Arka hyaloid tarafından ILM'ye uygulanan kuvvetlere sekonder olarak vitreomaküler ara yüzey hastalıkları oluşmaktadır.

Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücre aksonları, kapiller yatak ve efferent liflerden oluşur. Kalınlığı bölgesel olarak farklılık gösterir (10). Diskin nazal kısmında en kalındır (20-30 mikron). Optik diskten perifere doğru gittikçe lifler incelir.

Santral retinal damarlar da bu tabakada seyreder. Gangliyon hücre aksonları sklerayı delerek retina içerisinde optik siniri oluşturur. Aksonlar ora serratadan itibaren myelin kılıfla kaplanır, öncesinde myelinsizdir.

Gangliyon Hücre Tabakası

Gangliyon hücre gövdelerinden, müller hücre uzantılarından ve retinal damarlardan oluşur. Bu tabakada gangliyon hücreleri bipolar veya multipolar olabilmektedir. Makulada gangliyon hücre yoğunluğu daha fazladır. Foveola ve optik sinir başında bu tabaka bulunmaz. Gangliyon hücrelerinin uzantıları optik siniri oluşturur.

İç Pleksiform Tabaka

Bipolar hücreler ve ganglion hücrelerin sinaptik bağlantı yaptığı tabakadır. Ayrıca amakrin hücreler ve interpleksiform hücreler arasında da bağlantı olur. Bu tabakada vasküler yapılar ve müller hücreler de bulunmaktadır.

İç Nükleer Tabaka

Bipolar hücre, horizontal hücreler ile müller ve amakrin hücre nükleuslarını içeren tabakadır. İç nükleer tabakanın superiorunda ve inferiorunda pleksiform tabaka vardır. Amakrin hücreler, gangliyon hücrelerini inhibe edici etkiye sahiptir.

Bipolar hücrelerse fotoreseptörlerle gelen bilgiyi direkt yolla (gangliyon hücrelerle) veya indirekt yolla (amakrin hücrelerle) taşırlar. Müller hücreleri ise retinanın temel glial hücreleri olup ILM ve ELM arasında uzanır (11)(12).

Horizontal hücreler, fotoreseptörler ve bipolar hücreler arasındaki sinaptik bağlantılardaki iletiyi işlerler. Rod ve kon hücrelerinin terminal uçlarının yakınında bulunarak bunu sağlarlar (13).

Dış Pleksiform Tabaka

Bu tabakada horizontal hücreler ve fotoreseptörler arası sinaptik bağlantılar bulunur. Bu sinapsların horizontal lifleri Henle lif tabakası denilen ince hiperreflektif bir tabakayı oluşturur. Henle liflerinin uzantıları orta limitan membranı (OLM) oluşturur. ELM gibi OLM de gerçek bir membran olmayıp

fotoreseptörlerin iç lifleri ile bipolar hücreler arasındaki sinaptik ve desmosomal bağlantılarla oluşur. Bu tabaka bazen optik koherens tomografide (OKT) lineer dansite şeklinde görülür (14).

Dış pleksiform tabaka fotoreseptör yoğunluğundan dolayı parafoveal bölgede en kalındır.

Dış Nükleer Tabaka

Rod ve konilerin nukleuslarının olduğu tabakadır (14).

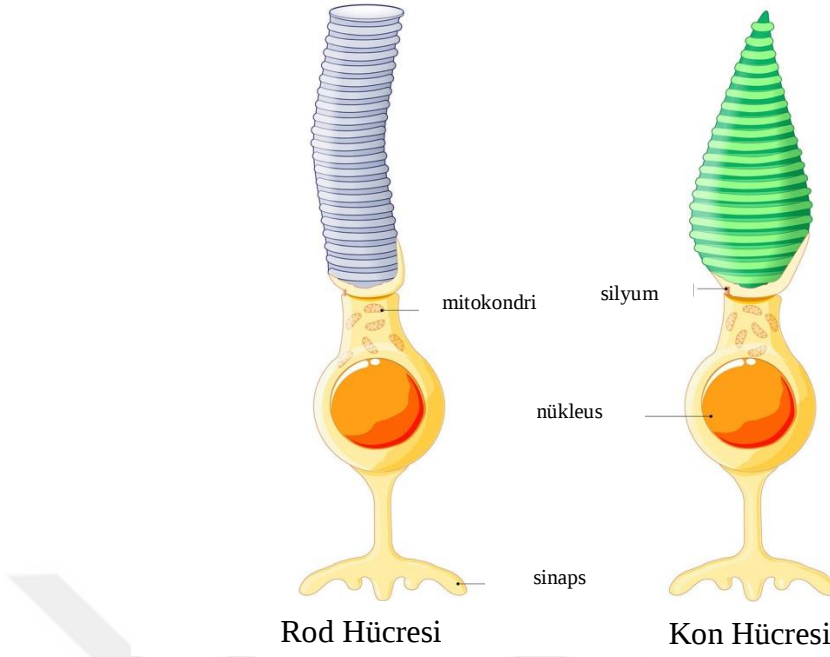
Dış Limitan Membran (ELM)

Fotoreseptörler ve Müller hücreler arasındaki zonula adherenslerden oluşan ILM ve OLM gibi gerçek olmayan bir membrandır. Yüksek derecede geçirgen olup oksijen ve makromoleküllerin koroidden dış retinaya doğru geçişine izin verir (14).

Fotoreseptör Hücre Tabakası

Rod ve kon adında özelleşmiş nöroepitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Rodlar skotopik görmeden, konlar ise fotopik görme, renkli görme ve görme keskinliğinden sorumludur. Retinada rodların konlara oranı ortalama 20:1 iken her bölgede bu oran aynı değildir. Yaklaşık 100-125 milyon rod bulunurken 6-7 milyon kon bulunmaktadır. Rodlar, foveanın merkezinde bulunmazken, kon yoğunluğu bu bölgede en yüksektir.

Fotoreseptör hücreler iç ve dış segmentten oluşur. Dış segmentler, RPE hücrelerinin apikal çıkıntıları ile etkileşim halindedir. RPE hücre tabakası ile arasında mukopolisakkarit bir matriks bulunur. Fotoreseptörler ile RPE hücreleri arasında fiziksel bağlantılar yoktur. Bu iki tabakanın birbirine yakın olmasında, aktif transport, van der Waals kuvvetleri, elektrostatik kuvvetler, onkotik basınç gibi mekanizmaların rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir (14).



Şekil 2.2. Rod ve koni hücreleri şematik gösterimi

Rod fotoreseptörleri multipl bozuk para yığınınına benzeyen ve santraldeki silyumla bağlı olan disk şeklinde dış segmentten oluşur. Silyumların motil silyalarında mikrotübülleri 9+2 konfigürasyonunda, 9+0'a göre daha sık görülmektedir. Rodların iç segmentleri 2 ek kısma ayrılır; sayısız mitokondriden oluşan dış elipsoid ve çok miktarda glikojen içeren iç myoid kısımdır. Myoid kısım nükleusun bulunduğu ana hücre yapısı ile devam eder (14).

Kon fotoreseptörlerin ise dış segmentleri retinada bulundukları lokasyonlara göre farklı morfoloji gösterir. Ekstrafoveal konlar daha konik bir elipsoid ve myoid tabakaya sahiptir. Bu hücrelerin çekirdekleri rodlarınkinden farklı olarak dış limitan membrana daha yakın yerleşmektedir. Foveal konların ise iç segmentleri rodlara benzer şekilde silindirik görünümde olup bu özelliği dışındaki bütün sitolojik özellikleri ekstrafoveal konlara benzemektedir. Rodların ise dış segment yapısı tek bir özellik dışında konlarınkine oldukça benzerdir; konların dış segmentinde bulunan ve hücre zarına yapışık olarak izlenen diskler, rodlarda hücre içinde hücre zarından ayrı bir şekilde konumlanmış olup membran yardımıyla yenilenebilirler. Ek olarak konların sinaptik gövdesi rodlarınkinden daha kompleks bir yapıdadır ve diğer konlar, rodlar, horizontal hücreler, bipolar hücreler ile sinaps yapmaktadır (14).

İnterfotoreseptör matriks, RPE ile fotoreseptör dış segmentleri arasındaki protein, glikozaminoglikan ve glikoprotein gibi maddelerden oluşan, retinanın yapışık kalmasını sağlayan, fagositozu kolaylaştıran boşluktur. İçerdiği taşıyıcı proteinlerle RPE ve fotoreseptörler arasındaki retinoid transportunu sağlayarak retinoid konsantrasyonunu sabit tutar.

Fotoreseptör iç ve dış segmentlerinin birleşim yeri olan ve OKT’de hiperreflektif band olarak görülen yer eskiden IS/OS (iç segment/dış segment) bandı olarak adlandırılırken şuan ki terminolojide elipsoid zon olarak adlandırılmaktadır.

Retina Pigment Epiteli (RPE)

RPE, optik diskin dış katmanından başlayan tek katlı, pigmente, hekzagonal hücrelerden oluşur. Bu tek katlı tabaka, siliyer cisimcik ve irisin pigment epiteli olarak devam eder. Makulada RPE hücreleri periferde göre daha uzun ve yoğundur.

Komşu RPE hücrelerinin arasında bulunan zonula okludens ve zonula adherensler kan retina bariyerini oluşturur.

Her RPE hücresi apeks ve bazal yüze sahiptir. Apikal kısımda tipik RPE hücrelerinin sitoplazmasında ışığı absorbe eden çokça melanozom vardır. Melanozomlar sferoidaldir, melaninler protein liflerin üzerine dağılmıştır. Apikal kısım, fotoreseptör hücrelerinin dış kısımlarını villöz çıkıntılarla sarar (8).

RPE, retina fonksiyonlarına yardımcı olur:

- Işığı absorbe eder.
- Rod ve konilerin dış segmentlerinde fagositoz yapar.
- Retinal ve çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasında rol oynar.
- Dış kan retina bariyeri oluşumunda görev alır.
- Skar iyileşmesinden sorumludur.
- Subretinal alana sıvı geçişini engeller.
- Görsel pigmentlerin yenilenmesini sağlar.

RPE hücreleri, devamlı olarak fotoreseptör dış segmentleri tarafından dökülen disk yapılarını fagosite ederler. Sitoplazmalarında çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum, mitokondri, golgi cisimciği ve geniş bir nükleus bulunmaktadır. Sitoplazmalarında görülen lipofuksin pigmentleri, fagositoze edilmiş fotoreseptör dış segmentleri ve rezidüel kalıntılardan oluşur. Bu pigmentin

miktarı zamanla artış göstermekte ve FFA çekimlerinde görülen sinyallerin temelini oluşturmaktadır (8)(14).

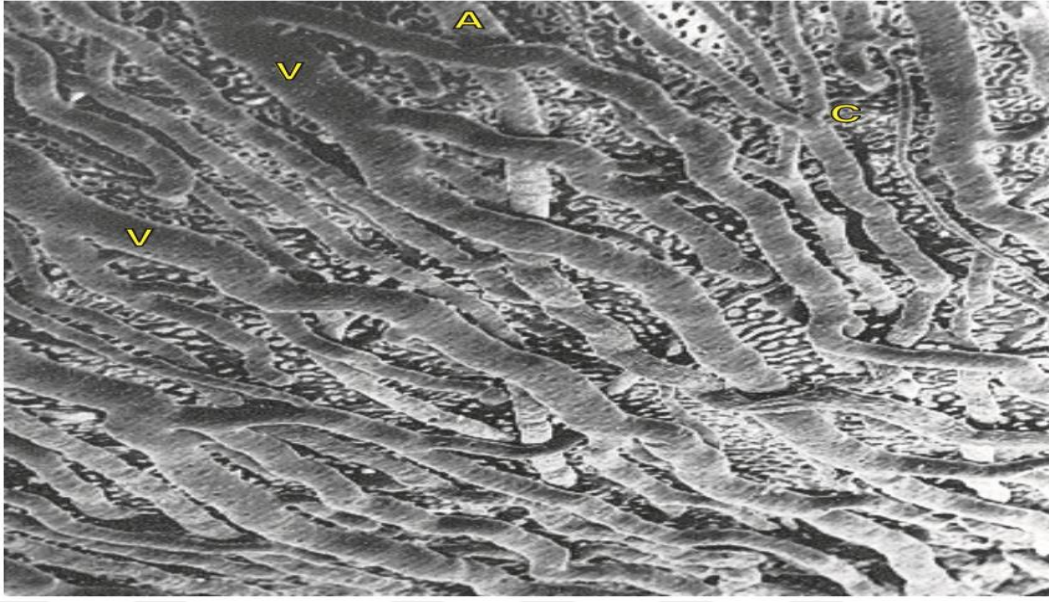
2.2. Koroid

Koroid, retinanın dış kısmını besler, uveal yapının arka kısmını oluşturur. Kan koroide arka siliyer arterler yoluyla girer. Büyük damarların dış tabakası olan Haller tabakası kalındır. İç kısımdan dış kısma doğru koroid katmanları; Bruch membranı, koryokapillaris, Sattler tabakası ve Haller tabakasıdır (15). Koroidin en kalın olduğu yer posterior kısımdır. Histolojik incelemelerde, santral maküler alanda koroid 0.22 mm kalınlığındadır. Anteriora doğru progresif olarak incelmektedir. Ora serratada kalınlık 0.1 mm olmaktadır. Ortalama yaşı 50 olan sağlıklı gönüllülerde SD (spectral domain)-OKT ile yapılan ölçümlerde, koroid kalınlığı yaklaşık 287 µm ölçülmüştür. Yaşlanmayla koroid kalınlığı azalmaktadır. İnce koroid (leptokoroid) ve kalın koroid (pakikoroid) bazı oküler hastalıklarla ilişkili olabilir (8).

Koroid, retinanın özellikle de fotoreseptör tabakanın metabolik ihtiyacını karşılamaktadır. Koroidal dolaşımdaki oksijenin yaklaşık %90'ı karanlıkta RPE hücreleri tarafından kullanılır.

Koryokapillaris retinanın dış 1/3 kısmını besler. Koryokapillaris geçtikten sonra, kan venüllerde toplanır, sonrasında vorteks venlerinin ampulla ya da kanallarına geçer. Genellikle her gözde ekvatoryal bölgeden çıkan 4 veya 5 vorteks ven vardır. Vorteks venleri, superior ve inferior oftalmik vene drene olurlar.

Anatomik olarak koryokapillarisle yakın bağlantılı olan RPE hücreleri oksidatif strese en açık olan dokulardandır.



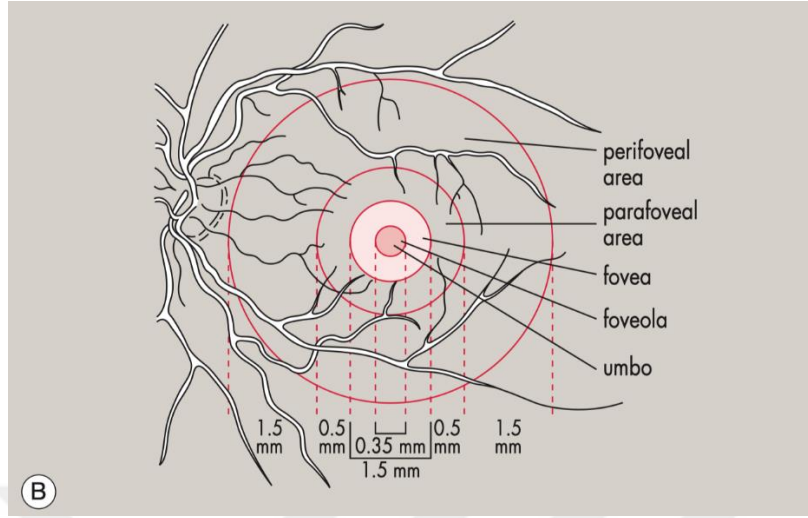
Şekil 2.3. Elektron mikroskopunda retinanın vasküler yapısı (14)

(A: Arterler V:Venler C:koryokapillerler)

2.3. Retina Topografisi

Makulanın santral 1.5 mm'sine denk gelen fovea (fovea santralis), renkli görme ve keskin görme için özelleşmiştir. Fovea anatomik olarak aşağı doğru eğimlidir. Konilerin uzun ve yoğun bir şekilde bulunduğu 0.35 mm çapındaki bölge foveoladır. Foveolanın tam merkezinde umbo olarak bilinen 150-200 mikron (16) çapında küçük bir çöküntü bulunur. Makula santraldan periferde doğru umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifoveadan oluşur. Fovea içinde retina damarlarından yoksun bir bölge olan foveal avasküler zon (FAZ) bulunur. FAZ çapı 250-600 mikron arasındır (17).

Makula dışında kalan retina kısmına, periferik retina denir (16).



Şekil 2.4. Retina topografisi (18)

2.4. Retinanın Beslenmesi

Retina, fototransdüksiyondan sorumlu çok katmanlı hücre yapısıyla metabolik olarak en aktif nöral dokulardan biridir. Retinanın yüksek derecede özelleşmiş dokuları, iki vasküler sistem tarafından beslenir; iç retina, santral retinal arter tarafından ve retinal pigment epiteli ile dış retina, koryokapillaris tarafından beslenir (19).

2.4.1. Retinal Vaskülarizasyon

Retina kan damarları, retinanın üçte ikisini besler. Oftalmik arter, internal karotid arterin ilk dalıdır. Oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter, önemli anastomozları olmayan bir uç arterdir (20). Santral retinal arter, retinanın ana besleyici damarıdır. Lamina kribroza alanında lümeni yaklaşık 170 mikrometre çapındadır. Tipik olarak, optik sinirden çıkmadan hemen önce, santral retinal arter, sırayla üst ve alt papiller arterlere ve sonra nazal ve temporal kadran dallarına bölünür. Her arter kendi kadranını besler. Bu arterler terminal arterler olup anastomoz yapmazlar. Siliyoretinal arter de arka silier arterden çıkar ve varlığı

değişkenlik gösterir. Siliyoretinal arter, optik sinir başının temporal kenarından makulaya doğru uzanır. Varlığı kişiden kişiye değişiklik gösterir (21).

Farklı çalışmalarda siliyoretinal arter varlığının popülasyonda %6-25 arasında olduğu belirtilmiştir (22).

Arter ve venler retina sinir lifi tabakası içinde seyrederek (21).

İLM'nin hemen altında seyreden intraretinal dallar üç katman pleksusu besler.

1. Radyal peripapiller kapiller damarlar

2. Ganglion hücre tabakası ve sinir lifi katmanlarındaki yüzeysel kapiller damarlar

3. İç nükleer tabakada daha derin, daha yoğun kapiller damarlar

Retinal kapillerlere ulaşan arteriyel kan, venüllerden geçerek santral retinal ven yardımıyla superior oftalmik vene ve kavernöz sinüse drene olur.

Retinanın venöz drenajı genellikle arteriyel beslenmeyi takip eder. Retinal venler (esas olarak venüller), iç retinada bulunur ve burada takip eden arterlerle iç içe geçebilirler.

Retinanın bazı bölgelerinde vasküler yapılardan yoksun alanlar vardır.

Retinanın avasküler bölgeleri:

- Foveal avasküler zon bölgesi
- Ora serratanın etrafındaki 1.5 mm'lik alan
- Retinal arteriollerin etrafı

FAZ'ın beslenmesi koroidal dolaşım ile olur. Arteriollerin etrafındaki avasküler alanın beslenmesi ise arteriollerden sızan oksijenle olur (23).

2.4.2. Koroidal Vaskülarizasyon

Koroid, oftalmik arterin dalları olan anterior ve posterior siliyer arterden beslenir. Koroidal vasküler elemanlar; Haller, Sattler tabakaları ve koryokapillaris'tir. Koryokapillaris, anastomozlar yapan ve Bruch membranı üzerinde seyreden kapiller ağdan oluşan bir yapıdır.

RPE ve fotoreseptör fonksiyonlarının iyi olması için koroidal damarlanmanın iyi olması gerekmektedir. Koryokapillarisin kalınlığı foveada

yaklaşık 10 mikrometre iken, periferde doğru kalınlık azalır. Terminal arterler, koryokapillaris lobüllerini oluşturur ve birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Büyük damarlar Haller tabakasında bulunurken, arterioller, küçük ve orta damarlar Sattler tabakasında bulunurlar.

Koryokapillarisin drene olduğu venler, vorteks venlerine boşalır.

Retinal dolaşımın aksine koroidal dolaşımda otoregülasyon mekanizması yoktur. Koroidal dolaşım, otonom sinir sisteminin kontrolündedir ve bu sayede kan basıncındaki ani değişikliklerden korunur.

2.5. Lenfatik Drenaj

Retinanın lenfatik drenajı yoktur.

2.6. Diabetes Mellitus (DM)

Diyabet; insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu ile birlikte hiperglisemi ile giden heretojen bir hastalıktır (24,25). Diyabet, akut komplikasyonları önlemek ve uzun dönemde komplikasyon riskini azaltmak için sürekli tıbbi bakım ve hasta eğitimi gerektiren kronik bir hastalıktır. Son birkaç dekatta, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabetin yaygınlığı önemli ölçüde artmış ve diyabet küresel olarak önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (26).

4 klinik şekilde görülür:

- Tip 1 Diabetes Mellitus: Sitotoksik T hücrelerin, pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerine saldırmasıyla oluşan otoimmün hastalıktır (27).
- Tip 2 Diabetes Mellitus: Tip 1 diyabetten farklı olarak temel mekanizma hücrelerdeki insülin direncidir.
- Gestasyonel Diyabet: Gebelik öncesi diyabeti olmayan hastalarda 3.veya 4. Trimesterde diyabet görülmesidir.
- Diğer nedenlerle oluşan spesifik tipler: Monogenik diyabet sendromları, ilaç ve kimyasal kullanımı, ekzokrin panreas hastalıkları

2.6.1. Diyabetin Komplikasyonları

Mikrovasküler, makrovasküler ve iki gruba da alınamayan diğer komplikasyonlar olarak üç gruptur (28).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diabetik Retinopati
- Diabetik Nefropati
- Diabetik Nöropati; otonom nöropati (seksüel disfonksiyon, gastrointestinal sistem hastalıkları..)

Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyak ve periferik arter hastalıklarıdır.

2.7. Diyabetik Retinopati

Diyabetle ilişkili en yaygın mikrovasküler komplikasyondur. Diyabet tanısı olup, çalışan yaş grubunda olan hastalarda önemli bir körlük nedenidir (29).

Diyabetin sıklığı artarken, diyabetik retinopati sıklığı da buna bağlı olarak artmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabetik retinopati patolojisinde, konjenital olarak edinilen immün hücrelerin rol oynadığı düşünülmekte (30).

2.7.1. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu (2021), DM'in dünya nüfusunun yaklaşık % 10,5'ini etkilediğini belirtmiştir.

2.7.2. Risk Faktörleri

Tablo 2.1. Diyabet risk faktörleri

DEĞİŞTİRİLEMEZ RİSK FAKTÖRLERİ	DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ	YENİ RİSK FAKTÖRLERİ
Puberte	Hipertansiyon	İnflamasyon
Gebelik	Obezite	Apolipoprotein
	Dislipidemi	Hormonal Etki
	Kötü Glisemik Kontrol	Leptin, Adiponektin, Vitamin D Miktarları
	Nefropati	Oksidatif Stres
		Genetik Faktörler

Retinopati gelişiminde en çok etkili risk faktörleri, hastalığı süresi, hipertansiyon varlığı ve glisemik kontrolün kötü olmasıdır.

Diyabetin süresi: Hastalık süresinin uzunluğu, kronik hiperglisemi vasküler yapıları daha uzun süre etkilediği için hastalık riskini de arttırmaktadır (31).

Glisemik kontrol: DR, patogenezi karmaşık ve çok faktörlü olan bir mikroanjiyopati olup, patogenezinde diyabete bağlı hiperglisemik durum temel bir rol oynamaktadır. Kronik hiperglisemi, hipoksi, reaktif oksijen son ürünleri (ROS) üretimi ve inflamasyonu artıran çeşitli metabolik yolları aktive etmektedir (32)(33)(34).

Ayrıca hiperglisemi perisit hasarına yol açarak, kapillerdeki yapısal desteği bozmaktadır. Bu yapısal desteğin eksikliği, diyabetik retinopatinin erken klinik bulgularından biri olan kapillerlerin anevrizmal genişlemesine neden olmaktadır (35)(36).

Hipertansiyon (HT): DR'nin gelişmesinde ve progrese olmasında önemli bir risk faktörüdür (37). HT, retina kan akımını arttırarak endotel harabiyetine neden olur, ayrıca retina kapillerine de zarar verir. Yükselmiş sistolik ve diyastolik kan basınçları, glisemik kontrolden bağımsız olarak, özellikle proliferatif diyabetik

retinopati (PDR) ve diyabetik makula ödemi (DMÖ) olmak üzere DR'nin insidansı ve ilerlemesiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir (38)(39).

Yaş: Diyabetin başlangıç yaşı, DR oluşma ihtimalini etkilemektedir. TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) çalışmasında genç yaşta başlayan tip 2 DM'li olan hastalarda, Tip 1 DM'li hastalara göre aynı hastalık süresinde retinopati gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüş (40).

Hiperlipidemi: Hiperlipidemisi olan diyabetik hastalarda bozuk olan lipid metabolizmasından dolayı retinada anormal lipid klerensi oluşur, bu da glikasyon ve enzimatik olmayan oksidasyonda artışa, retinada ve diğer fundus dokularında inflamatuvar yanıtı aktive ederek de vasküler geçirgenliğin artmasına neden olur (41).

Diyet alışkanlıkları ve hastanın egzersiz alışkanlıkları bağımsız risk faktörleridir (42). Bu risk faktörleri doğrudan hiperlipidemi ve HT ile de alakalıdır.

Nefropati: Mikrovasküler bir diğer komplikasyon olup DR riskini arttıran bir durumdur.

Şiddetli karotis arter oklüzyonu: Oküler iskemik sendromun parçası olan ileri proliferatif diyabetik retinopati için risk faktörüdür.

Ayrıca anemi de diyabetik retinopatiyi şiddetlendirebilir (8).

Puberte ve gebelik Tip 1 diyabetik hastalarda, DR için risk faktörü olarak bilinir (43).

Glitazon kullanımı, alkol, uyku apne sendromu, oral kontraseptif kullanımı, glokom ve katarakt cerrahisi diğer risk faktörlerindendir (44).

2.7.3. Patofizyoloji

Biyokimyasal mekanizmalar;

Hiperglisemi diyabetin birincil biyokimyasal bozukluğudur.

Hipergliseminin neden olduğu vasküler değişikliklere;

- İleri glikasyon son ürünleri birikimi
- Poliol yolu
- Protein kinaz C yolu sebep olur.

Hiperglisemiye bağlı oluşan oksidatif stresin de DR gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (45).

İleri glikasyon rnleri (AGE); reaktif oksidasyon ürünlerinin oluşumuna yol açar. Ayrıca epitel hücreleri için koruyucu bir molekül olan pigment epitelyal ilişkili faktörün (PEDF) mRNA düzeyinde azalmaya neden olur. Bu azalma, AGE birikimiyle birlikte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) oksidaz ve nükleer faktör-kappa B'yi aktive ederek oksidatif stresi tetikler. Bu olaylar, retinal hücre hasarına ve DR gelişimine katkıda bulunur.

Hiperglisemi, metabolik poliol yolunu aktive ederek nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojenaz (NADPH) ile sorbitol üretimine yol açar(46). Hücresel membranların sorbitole geçirgen olmaması nedeniyle sorbitol, sorbitol dehidrojenaz tarafından fruktoza dönüştürülür. Bunun yanı sıra, NADPH, hücrelerin antioksidan kapasitesini azaltır. Bu nedenle, sorbitol birikimi, retinal hücrelerde ozmotik hasar da dahil olmak üzere birçok zarar türüne yol açar ve diyabetik retinopatiye (DR) neden olur.

Protein Kinaz C (PKC) yolu; fizyolojideki ana PKC aktivatörü olan diaçilgliserol (DAG), hiperglisemi ile tetiklenen glikoliz yoluyla artan glikoz metabolizması nedeniyle denovo sentezlenir. alışmalar, diyabet durumunda DAG miktarının ve PKC aktivasyonunun arttığını göstermiştir (47). PKC, retinaya kan akışını değiştirerek, endotel ve lökosit işlevinde değişikliklere neden olup damar tıkanıklığına ve lkostaza yol açarak, ayrıca ekstraselüler matris (ECM) proteinlerinin sentezini ve ECM yeniden şekillenmesini değiştirerek DR'yi şiddetlendirir. Bu nedenle; PKC yolu, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve anormal hemodinami gibi DR gelişiminde rol oynayan diğer yollar üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir.

Poliol yolu; hiperglisemi, metabolik poliol yolunu aktive ederek NADPH ile sorbitol üretimine yol açar. Sorbitol dehidrojenaz, hücresel membranların sorbitole geçirgen olmaması nedeniyle sorbitol fruktoza dönüştürür. Ayrıca, NADPH hücrelerin antioksidan kapasitesini azaltır. Bu nedenle, sorbitol birikimi retinal hücrelerde ozmotik hasar dahil olmak üzere çeşitli patojenik durumlara yol açar ve diyabetik retinopatiye neden olur (48).

Oksidatif stres, nöron ve perisit kaybına yol açarak, kapillerlerde tıkanıklık meydana getirir. Hücre içi nikotinamid adenin dinükleotid hidrid (NADH) seviyelerindeki artış, trikarboksilik asit döngüsünü hızlandırarak doku laktat: pirüvat oranını değiştirir. Bu dengesizlik, mitokondriye elektron akışını artırarak ROS üretimine ve oksidatif strese yol açar (49)(50).

Bu süreç, nükleer enzim poli-adenozin difosfat-riboz polimeraz (PARP) ve nükleer faktör-kappa B'nin (NF- κ B) aktivasyonunu tetikler. Bu mekanizmalar, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve diğer NF- κ B'ye bağımlı genlerin üretimini düzenler, hücrel stres şiddetlendirir. Sonuç olarak, kapiller tıkanıklıklar kötüleşir ve retinal mikrovasküler yapıda yapısal bozulmalara neden olarak diyabetik retinopatiye (DR) katkıda bulunur (51).

Ayrıca DR' nin patofizyolojisi, diyabetik gözlerdeki retinada mikrogliaların aktifleşmesiyle üretilen proinflamatuvar sitokinler, reaktif oksidasyon ürünleri, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar ve nitrik oksit seviyelerindeki artışlarla da ilişkilendirilmiştir.

Ayrıca bazı büyüme faktörlerinin de patofizyolojide rol oynadığı düşünülmekte. VEGF, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), PEDF, temel fibroblast büyüme faktörü, angiopoietin (ang)1-2, stromal kaynaklı faktör-1, epidermal büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü-beta 2, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve eritropoetin, DR'nin gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkilendirilen büyüme faktörlerindendir (52).

Vücuttaki çoğu dokuda, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) üretilir ve diyabetli bireylerin vitreusunda ve serumunda artmış IGF-1 seviyeleri bulunur. Yapılan çalışmalar, IGF'lerin hem sistemik olarak hem de doğrudan hedef dokular üzerinde işlev gördüğünü göstermektedir. Ayrıca, birçok araştırma, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF), neovaskülarizasyonda IGF etkisinin düzenleyicisi olduğunu düşündürmektedir (53).

VEGF, DR patofizyolojisinde odak noktası olan bir büyüme faktörüdür. İskemik retinada vasküler geçirgenliği artırır, anjiyogenezi uyarır, kan-retina bariyerini bozar ve endotel hücre proliferasyonu ile neovaskülarizasyona neden olur. VEGF, hücrel etkilerini iki membrana bağlı tirozin kinaz reseptörünün aktivasyonu yoluyla gösterir. VEGF' nin membrana bağlı reseptörlere bağlanması,

iki olası sinyal yolunu aktive edebilir. Bunlar bir kalsiyum giriş kanalı veya mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yoludur. VEGF' nin, kan-retina bariyerinin bozulması ve vasküler sızıntıyla ilişkilendirildiği mekanizmalar her iki yol aracılığıyla gerçekleşmektedir. Retinadaki VEGF' nin anjiojenik işlevinin, anjiyotensin II ile olan etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir. VEGF'nin, retinal endotel hücrelerine lökosit yapışmasıyla ilişkili olduğu ve bunun nitrik oksit sentaz ve hücre içi adezyon molekülü-1'in indüklenmesi sırasında gerçekleştiği düşünülmektedir (54).

2.7.4. Diyabetik Retinopatide Muayene Bulguları

Mikroanevrizmalar: DR'nin ilk bulgusudur. Kapiller duvarlarda oluşan perisit kaybı ve endotel hücre disfonksiyonuna bağlı olarak duvarlarda zayıflık olur, sızıntılara bağlı olarak mikroanevrizmalar oluşur (55).

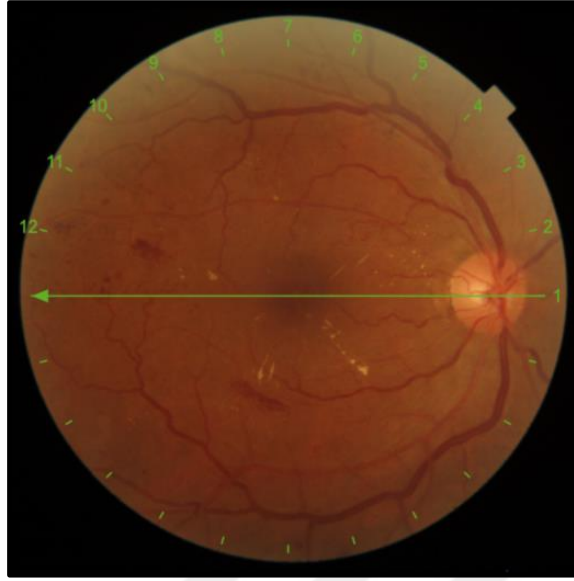
İntraretinal Kanamalar: Mikroanevrizmaların yırtılması veya kapiller sızıntılar sonucunda oluşur.

Dot ve blot şeklindeki kanamalar genellikle derin retina tabakalarında görülürken, alev şeklinde (flame-shaped) kanamalar yüzeyel sinir lifi tabakasında ortaya çıkar.

Klinik Önemi: Kanama yoğunluğu, DR'nin şiddetini ve ilerleme riskini gösterebilir (56).

Sert Eksudalar: Lipid ve protein sızıntısının sonucu olarak retina yüzeyinde biriken sarı, parlak tortulardır.

- Genellikle makula çevresinde kümelenir.
- Maküler ödemle ilişkilidir ve görme kaybının önemli bir nedenidir (57).



Şekil 2.5. Çalışmadaki bir hastanın sol göz fundus fotoğrafı görüntüsü; papillomaküler bölgede yoğunlaşmış olan sert eksuda ve özellikle makula temporalinde görülen nokta yama hemorajileri, ayrıca venöz boncuklanma görülmekte.

Yumuşak Eksudalar (Cotton Wool Spots): Sinir lifi tabakasındaki mikroinfarktlar sonucu oluşan beyaz, pamuk benzeri lezyonlardır.

- Retinal iskemi göstergesidir; sinir lifi tabakasındaki kan akışının kesilmesine bağlıdır.
- İleri nonproliferatif DR (NPDR) ve proliferatif DR (PDR) ile ilişkilidir(58).

Venöz Değişiklikler: Retinal venlerde dilatasyon, boncuklanma (venous beading) ve tortiosite (kıvrımlı görünüm) görülebilir. Retinal venlerdeki bu değişiklikler, lokal iskemi ve inflamasyona bağlı oluşur. DR'nin ilerlediğinin önemli bir göstergesidir.

İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA), retinal arterioller ve venülleri birbirine bağlayan şant damarlarıdır. Retinal perfüzyonun bozulduğu bölgelerde görülen İRMA'lar, dilate kapillerin oluşturduğu bulgudur.

NVD (Optik Disk Neovaskülarizasyonu) ve NVE (retinal neovaskülarizasyon): NVD, optik diskin tam üzerinde veya 1 optik disk çapı mesafe içinde proliferatif damar gelişmesi durumudur. NVE, optik diske bir disk çapından

daha ötede gelişen proliferatif damar gelişmesidir. Retina iç yüzeyi ile iç limitan membran arasında oluşan venöz proliferasyondur. FFA’da geç fazda sızıntı şeklinde olan hiperfloresans şeklinde görülür (17).

2.7.5. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

Tablo 2.2. ETDRS diyabetik retinopati sınıflandırması (56)

DR Evresi	Görülen Lezyonlar
DR yok	Lezyon yok
Hafif NPDR	Sadece mikroanevrizma
Orta NPDR	Mikroanevrizma var, şiddetli DR yok
Şiddetli NPDR	4 kadranda 20 veya daha fazla intraretinal hemoraji
	2 kadrandan fazla venöz boncuklanma
	1 kadrandan daha fazla görülebilen IRMA olması
	PDR semptomlarının olmaması
HAFİF PDR	İntravitreal hemoraji olmadan neovaskülarizasyon Küçük ve az miktarda yeni damarlar
ORTA VE İLERİ PDR	Vitreol/preretinal hemoraji
	Neovaskülarizasyon
	Traksiyonel retina dekolmanı

a. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

NPDR’de retinal mikrovasküler değişiklikler retina ile sınırlıdır, internal limitan membran (ILM) ve üzerine ulaşmaz. Karakteristik bulgular arasında intraretinal hemorajiler, mikroanevrizmalar, pamuk yünü lekeleri, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) ve retinal venlerin genişlemesi ve boncuklanması bulunur.

NPDR; klinik bulguların derecesine göre ETDRS çalışmasında hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Şiddetli NPDR evresinde, hafif ve orta evreye göre PDR’ye ilerleme riski daha yüksektir (59).

ETDRS'deki 4:2:1 kuralına göre, NPDR olan bir hastada PDR'ye ilerleme riski belirlenir. Bu kurala göre, şiddetli NPDR aşağıdaki özelliklerden herhangi biriyle kendini gösterir:

- Şiddetli intraretinal kanamalar (tipik olarak >20 intraretinal kanama olarak tahmin edilir) ve 4 kadranda mikroanevrizmalar
- 2 veya daha fazla kadranda belirgin venöz boncuklanma
- 1 veya daha fazla kadranda orta dereceli IRMA

ETDRS'de, şiddetli NPDR'li hastaların sırasıyla 1 ve 3 yıl içinde yüksek riskli PDR'ye ilerleme ihtimali %15 ve %60 olarak belirtilmiş. Belirtilen özelliklerden 2 veya daha fazlasına sahip olan çok şiddetli NPDR'li hastalarda, 1 yıl içinde yüksek riskli PDR'ye ilerleme ihtimali %45 olarak bulunmuş.

NPDR'nin daha ileri vakalarında, retinal kapiller nonperfüzyon yaygın bir bulgudur. Retinal arteriollerin kapanması, nonperfüzyon alanlarını ve iskemiye şiddetlendirerek iskemi alanlarını genişletebilir. Ek olarak, foveal avasküler zon (FAZ), floresan anjiyografi (FA) veya optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA)'de giderek daha düzensiz görünebilir ve en içteki kapillerler nonperfüze olduğunda genişleyebilir. Retinopati şiddeti arttıkça, yüzeysel ve derin kapiller pleksuslarda maküler vasküler dansite azalır (8).

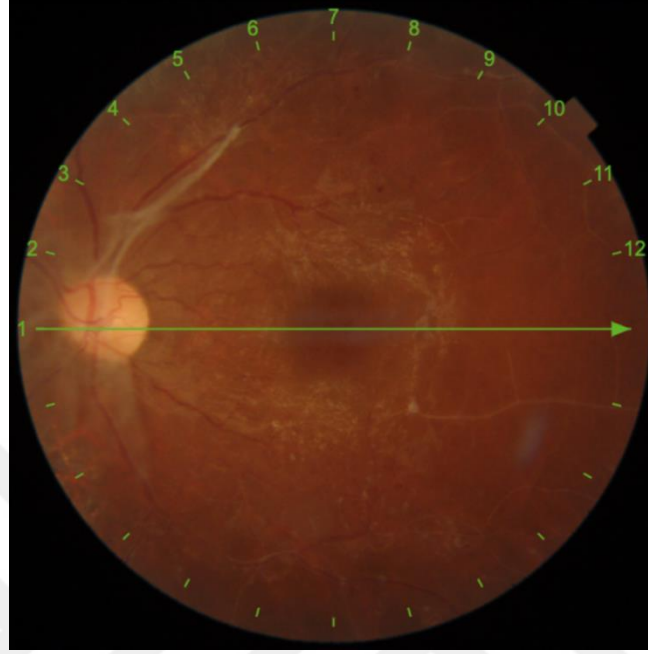
b.Proliferatif Diabetik Retinopati:

Retinopati ilerledikçe, kapiller hasarı ve perfüzyon kaybı artış göstermektedir. Artan retinal iskemi, vazoproliferatif faktörlerin salınımını tetikleyerek retinal neovaskülarizasyon gelişimine yol açar. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) hastalarının vitreusundan izole edilen başlıca proanjiyojenik faktörlerden biri olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), retina, optik sinir başı veya ön segmentte neovaskülarizasyonu tetikleme potansiyeline sahiptir.

Proliferatif diyabetik retinopatiyi tanımlayan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon, üç aşamada ilerler:

- 1.İnce, yeni damarlar minimum fibröz doku ile birlikte ILM'yi aşar ve genellikle arka hyaloidi bir iskele gibi kullanarak ötesine uzanır.
- 2.Yeni damarlar genişleyip yayılırken, fibröz komponent gelişir.

3. Yeni damarlar gerileyerek, arka hyaloid içinde kalıntı olarak fibrovasküler dokuyu bırakır. Bu proliferatif dokularla vitreus çekintileri retinaya iletilmekte ve traksiyonel retina dekolmanına yol açabilmektedir (60)(8).



Şekil 2.6. Fundus fotoğrafında optik sinir başından vitreusa ve damar arklarına uzanan fibrotik membran görüntüsü (Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Arşivinden alınmıştır.)

Proliferatif Diabetik Retinopati klinik olarak 2 aşamadan oluşur.

Erken PDR:

Vitreus ya da preretinal hemoraji olmadan disk alanının $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ kadarında NVD gelişimi ve/veya NVE varlığı durumudur.

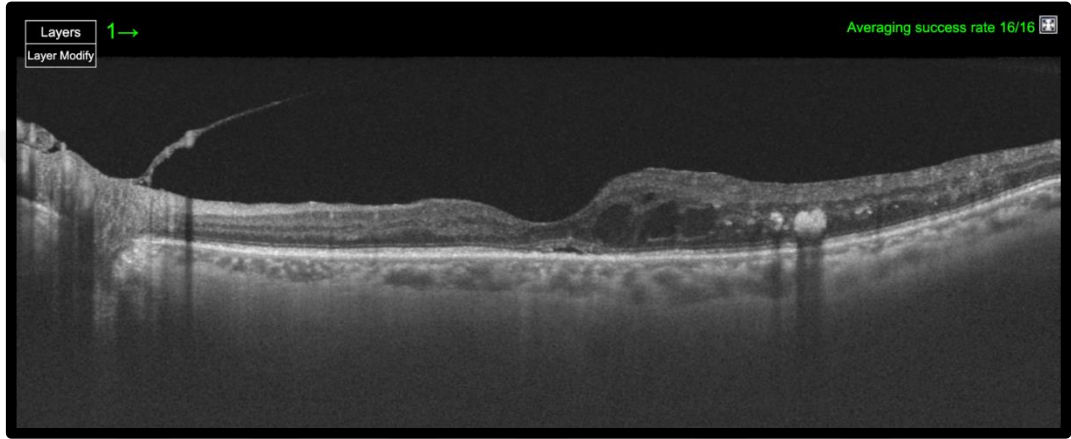
Yüksek riskli PDR:

Yüksek riskli PDR aşağıdaki özelliklerin herhangi birinin görüldüğü durumudur.

- Vitreus veya preretinal hemoraji ile birlikte herhangi bir boyuttaki NVD
- Vitreus veya preretinal hemoraji olsun ya da olmasın, disk alanının dörtte birine eşit veya daha büyük bir alanda NVD
- Vitreus veya preretinal hemoraji ile birlikte, disk alanının yarısına eşit veya daha büyük bir alanda NVE (8).

2.7.6. Diabetik Makula Ödemi (DMÖ)

Diabetik makula ödemi, hiperglisemi kaynaklı kan-retina bariyerinin bozulması sonucu gelişir ve retinal damarlardan çevredeki nöral retinaya sıvı sızıntısına yol açar. Diabetik maküler ödem tanısı, retinal kalınlaşmanın makulayı içermesi durumunda konur. Sıklıkla sert eksudalarla ilişkilidir. Ödem tedavi sonrası gerilese de sert eksudalar kalıcı olabilir.



Şekil 2.7. OKT görüntüsünde foveada subretinal sıvı ve foveal ve parafoveal alandaki DMÖ görülmekte, ayrıca DMÖ komşuluğunda sert eksudalar görülmekte. (Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Arşivinden alınmıştır.)

Diabetli hastalarda, foveayı etkileyen diabetik makula ödemi (DMÖ), görme kaybının yaygın bir nedenidir. Buna karşılık, santrali içermeyen DMÖ merkezi alana ilerlemediği sürece görmeyi etkilemez. DMÖ, daha ileri düzey diabetik retinopatiye sahip gözlerde daha yaygın olmasına rağmen, herhangi bir şiddetteki diabetik retinopati ile birlikte ortaya çıkabilir. Hafif non-proliferatif diabetik retinopati (NPDR) bulunan hastalar bile, ciddi derecede kalınlaşmış retinadan kaynaklanan önemli görme kaybı yaşayabilir.

ETDRS sınıflamasına göre klinik olarak anlamlı DMÖ kriterleri:

- Bir kısmı makula santraline 1 optik disk çapı (1500 µm) mesafede olan, 1 disk çapı veya daha geniş retinal kalınlaşma bölgelerinin veya bölgesinin olması
- Merkezi makula olan 500 µm’lik alanda retinal kalınlaşma görülmesi

- Merkezi makula olan 500 µm’lik alan içerisinde retina kalınlaşmasına ek olarak bu bölgede sert eksudaların bulunması

Görüntüleme teknolojisindeki son gelişmeler, DMÖ için santral makula kalınlığı (SMK), intraretinal kistler, subretinal sıvı, hiperreflektif odaklar, retinal iç tabakaların düzensizliği (DRIL) ve vitreomaküler arayüz (VMI) anormallikleri gibi bir dizi potansiyel biyobelirtecin tanımlanmasını sağlamıştır. Bu biyobelirteçlerin prognostik öneminin anlaşılması, hastalığın ilerlemesini, tedaviye yanıtı ve görsel sonuçları tahmin etmeye yardımcı olabilir (61)(62).

2.7.7. Diyabetik Hastalarda DRP İçin Tarama

Tip 1 DM’li hastalarda ilk 5 yılda DRP gelişme riski çok düşüktür. Bu nedenle önerilen 5 yıldan sonra kontroldür.

Ancak; tip 2 diyabetin başlangıç tanısı sırasında hiperglisemi yıllar önce başlamış olabileceği için hastaların büyük bir yüzdesi zaten retinopatiye sahiptir ve Tip 2 diyabet tanısı konar konmaz oftalmolojik muayene yapılmalıdır (8).

2.7.8. Diyabetik Retinopatide Tanı

En önemli şey DM öyküsüdür. Ancak DM tanısını göz hastalıkları muayenesinden sonra ilgili branşlara yönlendirildikten sonra alan hastalar da olabilmektedir.

Hastanın muayenesi yapılmadan önce DM süresi, HbA1c değeri, DM tedavisi için kullandığı ilaçlar, HT, nefropati varlığı mutlaka sorgulanmalıdır.

a. Fizik Muayene

- Görme Keskinliği
- Oküler tansiyon ölçümü
- Ön segment biyomikroskopi muayenesi
- Dilate fundus muayenesi

- Neovasküler glokomdan şüphelenildiği durumlarda (iris neovaskülarizasyonu veya tansiyon oküler artışı varlığında) gonyoskopi ile açığı muayenesi

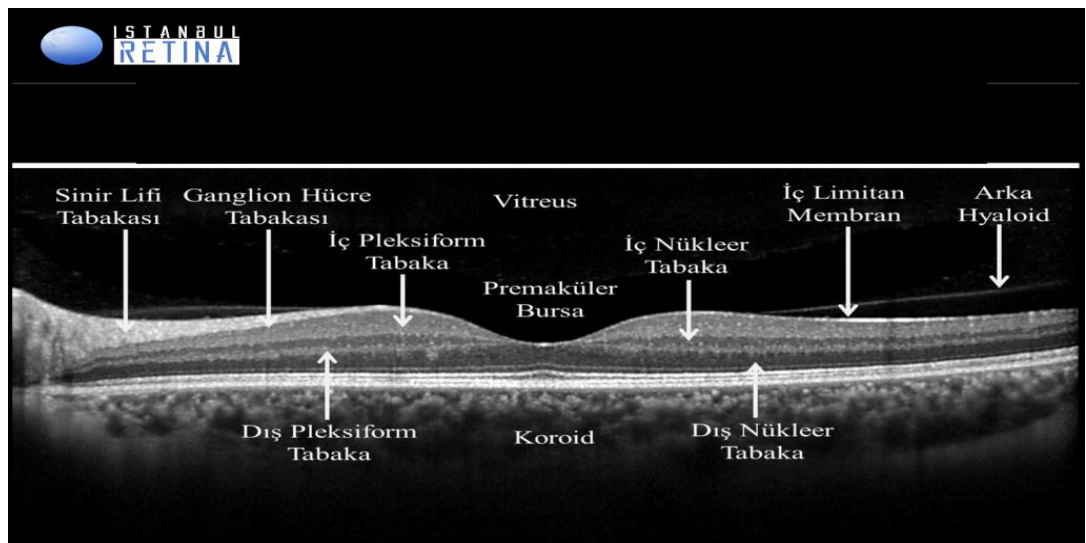
b. Tetkikler

- OKT
- FFA
- OKTA
- Geniş açılı görüntüleme
- Renkli Fundus Fotoğrafı
- Ultrasonografi (USG) (vitreus hemorajisi varlığında)

Optik Koherens Tomografi

OKT, ilk olarak Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanarak bildirimi yapılmıştır (63).

Makulanın sanal olarak optik biyopsisini yaptığından dolayı retinal hastalıkların tanısında, tedavisinde ve takibinde en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, retina, koroid, ön segment, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünden oluşan noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir. OKT, yakın infrared ışığın düşük kohorens inferometrisini kullanarak histolojik kesitlere benzeyen görüntüler sağlamaktadır (64).



Şekil 2.8. OKT ile retina katmanlarının gösterilmesi

OKT, diyabetik makulopatinin tanısı, tedavisi ve sınıflandırılmasında önemli bir görüntüleme yöntemidir. Ancak tek başına, erken dönem bulguların tanınmasında yeterli olmaz, erken dönem bulguları fark etmek için renkli fundus fotoğrafı ve fundus florescein anjiografi (FFA) ile de değerlendirme yapmak gerekir (65).

OKT; fotoreseptör tabaka, ELM, retina iç ve dış katmanları, elipsoid zonun görüntülenmesine olanak sağlar. Bu tabakalardaki düzensizlikler ve patolojiler DR'nin şiddetini ve hastalığın progresyonunu ve tedavi yanıtının ne derece olacağını önceden tahmin etmemize yardımcı olur (66).

OKT, diyabetik maküler ödemin varlığını, yerini ve şiddetini tespit etmede fundus muayenesinden daha hassastır. Ayrıca, klinik muayenede belirgin foveal kalınlaşma olmadan, zaman alanlı OKT'de (TD-OCT) referans aralığının 2 standart sapma üzerinde yükselmiş merkez noktası kalınlığı ile tanımlanan erken subklinik DMÖ'yü tespit edebilir ve bu, hastalığın ilerleme riski altında olabileceğini gösterebilir (67).

OKT ile tespit edilen DMÖ ile ilişkili niceliksel ve niteliksel özelliklerin, DMÖ'de görme ve tedavi sonuçlarıyla ilişkili olduğuna dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Niceliksel parametreler arasında SMK ve makula hacmi bulunurken, niteliksel özellikler arasında DMÖ morfolojisi, vitreomaküler arayüz durumu, retinal iç tabakaların organizasyon bozukluğu (DRIL), hiperreflektif retinal odaklar, hiperreflektif koroidal odaklar ve fotoreseptör tabakalarının bozulması yer alır.

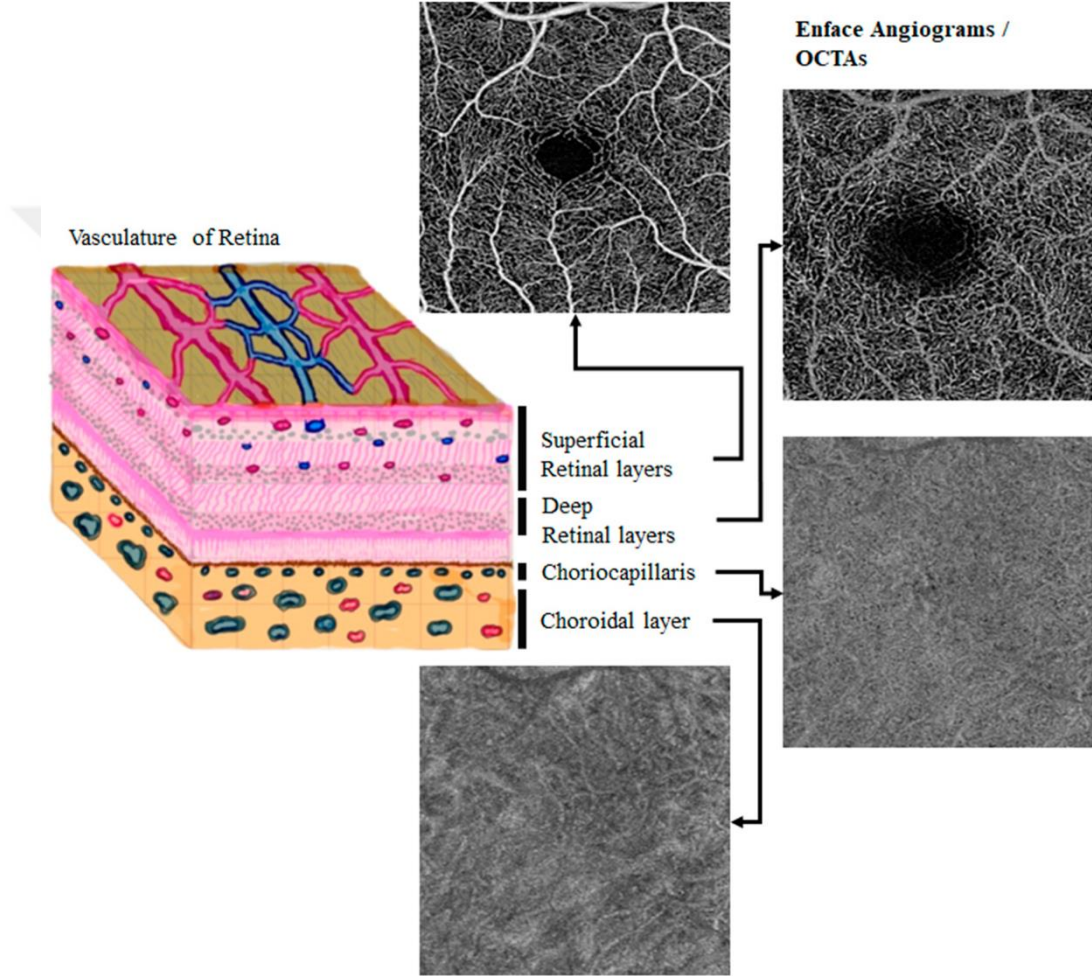
Ayrıca, gelişmiş derinlik görüntüleme (EDI) ve swept- source OKT (SS-OCT) teknolojilerinin ortaya çıkışı, koroidin daha iyi görselleştirilmesini sağlamıştır (68). Uygulama kolaylığı olduğu için çoğu makula tutulumu olan retinal hastalıkta takipte çok önemlidir.

Optik Koherens Tomografi Anjiografi

Retinal mikrovaskülatürün değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüklü, non-invaziv görüntüleme sağlar (69).

OKTA, göz içindeki mikrovasküler kan akışını değerlendirmek için OKT prensiplerinden yararlanır. Bu işlem, ardışık derinlik taramaları veya kesitsel

görüntüler sırasında hareket eden eritrositlerden kaynaklanan geri saçılan sinyalin dekorelasyonunu analiz ederek gerçekleştirilir. Bu sayede, gözün mikrovasküler yapılarındaki kan akışı noninvaziv bir şekilde yüksek çözünürlükle görselleştirilebilir.



Şekil 2.9. OKTA’da görselleştirilen tabakalar (70)

OKTA ilk kez 2006 yılında Makita ve ark. tarafından keşfedilmiştir (71). 2012 yılında Jia ve ark., split spektrum amplitüd dekorelasyon anjiyografi (SSADA) tekniğini bulmuşlar.

Başlangıçta, OKTA kan akışını öncelikli olarak aksiyal yönde ölçen doppler OKT tekniğini kullanıyormuş. Bu teknik, ardışık derinlik taramaları arasındaki faz

değişkenliğine dayanarak hareketli eritrositlerin neden olduğu değişiklikleri tespit ediyormuş (72). Ancak günümüzde kullanılan OKTA yöntemleri, faz analizinin ötesine geçerek daha kapsamlı bir yaklaşım sunmaktadır. Bu yöntemler, ardışık kesitsel taramalarda görülen noktasal desenlerdeki hem yoğunluk hem de faz varyasyonlarını değerlendirmeyi içerir (73).

Bu gelişmiş yöntemler sayesinde, özellikle kılcal damarlardaki daha yavaş kan akışı ve kan akışının aksiyal ve lateral yönler dahil olmak üzere birden fazla yöndeki hareketi tespit edilebilmektedir. Bu özelliklerden dolayı OKTA oftalmoloji alanında mikro dolaşımla ilgili detaylı incelemeler ve hastalıkların erken tespiti için vazgeçilmezdir (74).

Farklı ticari cihazlar, çeşitli anjiyogram algoritmalarını benimsemektedir. Örneğin:

- **AngioVue** (OptoVue, Fremont, Kaliforniya, ABD), spektrum bölme tabanlı genlik dekorelasyon anjiyografi algoritmasını kullanır (75).
- **Spectralis** (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), bir pikselin damar yapısına mı yoksa statik dokuya mı ait olduğunu belirlemek için tam spektrum olasılık yaklaşımını kullanır.
- **OCT-HS100** (Canon, Tokyo, Japonya), tam spektrum genlik dekorelasyonunu hesaplar.
- **PLEX Elite** ve **Cirrus** (Zeiss, Dublin, Kaliforniya, ABD), karmaşık sinyallerde tam spektrum dekorrelasyon hesaplamasını uygular
- **Triton** (Topcon, Tokyo, Japonya), zamansal yoğunluk değişiminin oranını, yani OKTA oran analizini kullanır.

Bu cihazlar, ardışık B-taramaları arasında zaman aralıklarını birkaç milisaniyeye indirerek tam zamanlı sinyal dekorelasyonunu sağlar. Tarama hızı ve örnekleme yoğunluğu bu süreci destekler (76)(77)(78). Zaman aralıklarının azaltılmasıyla sinyal dekorelasyonunun dinamikleri daha etkili bir şekilde yakalanabilir.

DR tanısı ve takibinde OKTA'nın muayene veya fundus görüntülemeye göre daha hassas olduğu ve DR klinik lezyonları belirgin hale gelmeden önce kapiller kaybını tespit edebildiği gösterilmiştir (79)(80)(81)(82).

Bununla birlikte, DR ile ilişkili mikroanevrizmalar gibi bazı mikrodamarsal değişikliklerin, OKTA'nın nonperfüzyon alanlarını tespit etme yeteneğine rağmen, bu damarsal değişiklikler FFA ile daha etkili bir şekilde değerlendirilir (83).

DR'de OKT; mikroanevrizmalar, kapiller non-perfüzyon alanlar, koryokapillaris patolojileri, retina ve optik disk neovaskülarizasyonu gibi patolojileri saptayabilir.

Diyabetik gözlerde OKTA ile DR gelişmeden önce makuladaki retinal mikrosirkülasyon bozukluğu gösterilebilir (84). Bu vasküler anomalilerin derin kapiller pleksusta (DKP) daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (85).

OKTA, vasküler yapılar ve çevresindeki retinada yüksek kontrast elde edilmesi ile retinal iskemi alanlarını da saptayabilmektedir (86).

Fundus Floresein Anjiografi (FFA)

Floresein boyası, oftalmoloji alanına ilk kez 1882 yılında Paul Ehrlich tarafından tanıtılmış. Ehrlich, tavşanlara intravenöz olarak enjekte ederek ön kamara sıvısının dinamiklerini gözlemlemiştir. Daha sonra Seidel, Franceschetti ve Goldmann gibi birçok isim boyayı farklı şekillerde kullanarak ön segment ve retinal dokunun çeşitli yönlerini incelemiştir.

FFA, fundusu incelemek için kullanılan invaziv bir fundus görüntüleme tekniğidir. Harold Novotny ve David Alvis, FFA teknolojisinin oftalmolojiye uygulanmasında öncü olmuş ve ilk FFA görüntüsünü 1961 yılında yayımlamışlardır (87).

FFA'da kullanılan kontrast maddesi, turuncu renkli ve suda çözünebilen bir boya olan sodyum floreseindir. Bu madde, kan akışıyla birlikte koroidal ve retinal damarlara ulaşmak üzere hızla intravenöz olarak enjekte edilir. Sodyum floreseinin yaklaşık %80'i kandaki plazma proteinlerine bağlanırken, bağlanmamış halde kalan floresein, 465–490 nm dalga boyundaki mavi ışıkla uyarılabilir ve 520–530 nm dalga boyunda yeşil ışık yayar. Uyarma ve bariyer filtresiyle donatılmış bir fundus kamerası, floreseinin fundusta görünmesinden tamamen kaybolmasına kadar fundus görüntülerini sürekli olarak kaydeder (88) (89).

FFA günümüzde DR ve diyabetik makulopatinin tanı, takip ve tedavi yanıtını değerlendirmede altın standart yöntemdir.

FFA OKTA'ya göre kan retina bariyerini daha iyi göstermektedir. OKTA'da taranacak alan genişledikçe ayrıntı gösterme gücü azalmaktadır. FFA bu konuda OKTA'ya üstündür. İnceleme alanını genişletmek amacıyla günümüzde genellikle geniş alanlı ($>30^\circ$ ve $>200^\circ$) ve ultra geniş alanlı ($\geq 200^\circ$) fundus anjiyografi (UWFFA) tercih edilmektedir (90). UWFFA, 200° 'lik bir alanı görüntüleyebilmesi ve posterior pol, santral periferi ve periferik fundusu görselleştirebilmesi sayesinde öne çıkmaktadır. Başka bir çalışmada, UWFFA'nın DR hastalarında tespit ettiği kapiller non-perfüzyon alanının, geleneksel anjiyografiyle tespit edilen alanın 3,9 katı olduğu belirtilmiştir (91).

Diyabetin sınıflandırılmasında, evrelendirilmesinde, takip ve tedavisinde perifer lezyonların, iskemi alanlarının önemi yüksek olduğu için FFA, OKTA'ya göre daha üstündür. Ancak invaziv olması, kontrast madde kullanım gerekliliği, çekim süresi açısından OKTA'ya göre uzun olması gibi özellikleri negatif yönleridir.

2.7.9. Diyabetik Retinopati Tedavisi

Sistemik Etkenlerin Regülasyonu

Glisemik indeksin, lipit profilinin ve kan basıncının normal sınırlarda tutularak sıkı metabolik kontrolün DR'de komplikasyonların gelişimini engellediği ve progresyonu yavaşlattığı bilinmektedir. Birleşik Krallık Prospektif Diabet Çalışmasında (UKPDS) HbA1c'deki her %1'lik düşüşün mikrovasküler komplikasyon gelişme olasılığını %35 azattığı gösterilmiş. Yine aynı çalışmada hem tip 1 hem tip 2 DM'de sıkı glisemik kontrolün diyabetik retinopati gelişimini ve ilerlemesini engellediği gösterilmiş (92).

Diastolik basınçtaki yükseklik DR progresyonunda ve DMÖ insidansında artışa neden olur. WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) çalışmasında Tip 1 ve tip 2 DM hastalarında sıkı kan basıncı regülasyonunun DR insidansını azalttığı görülmüş (93).

Diyabetik Retinopatide Panretinal Fotokoagülasyon Tedavisi:

1964 yılında Bridges tarafından mavi ve yeşil spektrum aralığında emisyon yapan argon lazerin keşfi ve uygulanmasından bu yana (94), PDR için lazer tedavisi altın standart olmuştur.

Anti-VEGF enjeksiyon tedavisinin keşfinden önce, lazer fotokoagülasyon, DMÖ tedavisinde de altın standart olarak kabul edilmiştir.

DRP’de lazer uygulamalarının amacı görme kaybını minimum düzeyde tutmaktır. DMÖ’de, ödemin gerilemesinde; PDR’de ise hipoksiyi azaltmak amacıyla lazer uygulaması yapılır (95).

Fokal/grid maküler lazer tedavisinin, makula ödemi etkili bir şekilde hafiflettiği ve üç yıllık Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması’nda (ETDRS), orta düzeyde görme kaybı riskini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (96). Panretinal fotokoagülasyon (PRF) ise PDR tedavisinde kullanılmış ve özellikle vitreus hemorajisi gibi yüksek riskli komplikasyonlar durumunda ciddi görme kaybı riskini önemli ölçüde azaltmıştır.

Lazer tedavisinin DMÖ’yü nasıl azalttığı ve neovaskülarizasyonun gerilemesini nasıl sağladığı tam olarak açıklanamamış olsa da, bazı mekanizmaların bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalar arasında sızdıran mikroanevrizmaların doğrudan kapatılması, retinal dokuların azalmasına bağlı retinal kan akışının azalması ve iyileşen oksijenlenme, ayrıca retinal pigment epitelyumunun (RPE) uyarılması yer almaktadır (97).

Fotoreseptörler, retina içindeki metabolik olarak en aktif ve en çok sayıda bulunan hücre türüdür. PRF tedavisi, periferik retina boyunca fotoreseptörlerin bir kısmının kasıtlı olarak yok edilmesini içerir ve bu, toplam oksijen talebini azaltır.

Bu süreç oksijen akışını artırarak oksijenin iç retina katmanlarına ulaşmasını kolaylaştırır. İç retina hipoksisini hafifletir ve oksijen gerilimini yükselterek büyüme faktörlerinde ve neovaskülarizasyonun azalmasını sağlar ve oluşmasını engeller. Retina tarafından üretilen VEGF miktarındaki bu azalma, aynı zamanda retinal vasküler geçirgenliğin ve retinal ödemin azalmasına da yol açar (98)(99)

PRF’nin fizyolojik mekanizmasının, fiziksel ışık enerjisinin fotoreseptörleri tahrip etmesi ve oksijen tüketimini azaltmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bu süreç, oksijen akışını artırarak iç retina katmanlarına ulaşmasını kolaylaştırır, iç retina hipoksisini hafifletir ve oksijen gerilimini yükselterek büyüme faktörlerinin ve neovaskülarizasyonun üretiminin azalmasını veya durmasını sağlar.

Geleneksel lazer fotokoagülasyon, diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklıkları, orak hücre retinopatisi ve retinal yırtıklar da dahil olmak üzere retinal hastalıkların tedavisinde birçok uygulamaya sahiptir. Diyabetik retinopati tedavisi amacıyla en sık, periferik retina PRF uygulanır ve bu işlem, bir kontakt lens kullanılarak yarık lamba sistemi, lazer indirekt oftalmoskop veya ameliyat sırasında endolazer aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Bu sistemlerin tamamı, bir fiber optik kablo aracılığıyla çıkış cihazına bağlanmış bir lazer ışık kaynağı kullanır (100)(101)(102).

PRF için tipik lazer ayarları, 100 ila 200 milisaniye (ms) arasında atış süreleri, 100 ila 500 mikrometre (um) arasında lazer nokta çapları ve 100 ila 750 miliwatt arasında güçlerle uygulanır. Bu işlem sırasında periferik retina boyunca, her biri bir nokta genişliğinin yarısı ile bir nokta genişliği arasında aralıklarla yerleştirilmiş, orta yoğunlukta 1000 ila 2000 yanık oluşturulur (96). Bu parametreler, tedavi edilen dokuda görülebilir gri-beyaz yanıklar üretmek için ayarlanır ve her bir parametrenin varyasyonu, oluşturulan nihai retinal yanıklar üzerinde doğrudan etkiye sahiptir. Tam bir PRF tedavisi, yan etkileri ve hasta rahatsızlığını en aza indirmek için iki veya üç tedavi seansına bölünebilir.

Diyabetik Retinopati Çalışması (DRS), retinal lazer fotokoagülasyonun etkinliğini değerlendirmek üzere gerçekleştirilen ilk büyük, prospektif, çok merkezli, randomize klinik çalışmadır. Bu çalışma, ileri evre non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) bulunan gözlerde PRF zamanlamasını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma, PRF'nin yüksek riskli PDR hastalarında ciddi görme kaybı riskini 2 yıl içinde %60 oranında azalttığını göstermiştir(103).

PRF komplikasyonları:

- Tedavi sırasında hastada rahatsızlık ve ağrı hissi
- Kalıcı retinal skar oluşumu
- Koroidal dekolman
- Göz içi basınç artışı

- Kistoid maküler ödem
- Periferik görüş, renkli görme ve gece görüşünde azalma
- Yanlış yere yapılan atışlar nedeniyle kornea, iris ve lens dokularında

yanık oluşumu

- Eksudatif retina dekolmanı
- Optik nöropati
- Siliokoroidal efüzyon

DRS protokolüne göre, standart argon tipi lazer PRF ayarları, 100 milisaniye (ms) darbeli süre, 200–500 µm arasında büyük nokta çapı ve 200–300 mW güç kullanılarak, 1 ila 4 tedavi seansında 1500–5000 yanık uygulamasını içermelidir. Her lazer noktası, tek tek uygulanmalıdır (103).

Günümüzde, lazer tedavisinin yan etkilerini azaltmak amacıyla yeni lazer yaklaşımları geliştirme çabaları sürdürülmektedir. Pattern scanning lazer (PASCAL), DMÖ ve PDR tedavisinde kullanılan diğerlerine göre nispeten yeni olan lazer yöntemlerinden biridir. Bu yöntem, lazer kaynaklı retinal hasarı azaltarak daha hassas bir lazer kontrolü sağlar ve tedavi süresini kısaltır (104).

Eşikaltı mikropuls diot lazer gibi mikropuls teknikleri, çevre dokulara verilen hasarı en aza indirmek için alt eşik yanıkların uygulanmasını kolaylaştırmak amacıyla kullanılmaktadır (105). Daha yakın dönemde, navigasyonlu lazer sistemi (NAVILAS) kullanımı, retina üzerinde uygulanan lazer noktalarının doğruluğunu daha da artırmış ve olumlu görsel sonuçlar sağlamıştır (106).

Gelecekte, lazer teknolojisindeki gelişmelerin, DR tedavisinde lazer fotokoagülasyonun güvenliğini ve etkinliğini daha da artırması beklenmektedir.

Diabetik Makula Ödeminde Lazer ve Enjeksiyon Tedavisi

DMÖ'nün prevalansı, diyabetin süresi ve diyabetik retinopati evresiyle birlikte artar(107); diyabeti ≥ 20 yıl süredir devam eden yetişkinlerde %30'a, PDR olan bireylerde ise %71'e ulaşır (108). DMÖ ile ilişkili risk faktörleri arasında yüksek kan şekeri, lipid ve trigliserit seviyeleri, hipertansiyon, ileri evre diyabetik nefropati ve gebelik bulunmaktadır (109).

Klinik çalışmalar, anti-VEGF tedavisinin DMÖ'lü gözler için genellikle faydalı olduğunu göstermiştir. DRCR (Diabetic Retinopathy Clinical Research)

Protocol I çalışması, intravitreal anti-VEGF tedavisi ile santral tutulumlu DMÖ için yapılan lazer tedavisinin görme keskinliği sonuçları açısından üstün olduğunu gösteren ilk faz 3 çalışmadır.

Bu çalışma, intravitreal ranibizumabın erken veya ertelenmiş (≥ 24 hafta) fokal/ızgara lazer tedavisi ile birlikte uygulanmasının, yalnızca fokal/ızgara lazer tedavisi veya triamsinolon asetonid enjeksiyonları ile kombine lazer tedavisine kıyasla, görme keskinliğini artırmada daha etkili olduğunu ortaya koymuştur.

1 yıllık tedavi sonrasında, ranibizumab gruplarında yer alan gözler ortalama 8 veya 9 harf kazanırken, lazer monoterapi grubunun ortalama 3 harf kazanım olduğu görülmüş.

5 yıllık takip süresince, ranibizumab tedavi grubundaki gözler, tedavinin ilk yılında elde edilen görme kazanımlarını korumuş. Bu çalışmanın sonuçları ayrıca, DMÖ tedavisinde, intravitreal ranibizumab tedavisinin başlangıcında fokal/ızgara lazer tedavisinin eklenmesinin, lazer tedavisinin 24 hafta veya daha uzun süre ertelenmesine kıyasla görme sonuçları açısından daha iyi olmadığını ve hatta muhtemelen daha kötü olabileceğini öne sürmüştür (110).

DMÖ tedavisi son yıllarda belirgin olarak değişmiştir. Eskiden standart tedavi olarak kabul edilen fokal/grid lazer tedavisi, artık genellikle merkezi tutmayan DMÖ için kullanılmaktadır; çünkü anti-VEGF tedavisi birinci basamak tedavi olarak ortaya çıkmıştır. Kortikosteroidler ve hatta vitreoretinal cerrahi de DMÖ yönetiminde yararlı olabilir (109).

ETDRS’de DMÖ’de lazer tedavisi ikiye ayrılmıştır:

Grid lazer: Hafif şiddette enerji ile 0,05 ile 0,5 saniye arasında uygulanır. RPE’de hafif beyazlanma olacak kadar uygulanır. Spot çapı 50-200 mikron olmalıdır. Optik disk etrafındaki 500 mikronluk alan ve makula santralindeki 500 mikronluk alana tedavi uygulanmamalıdır. Makula santralinden 2 disk çapı kadar uzağa ki bu mesafe yaklaşık 300 mikron veya mevcut panretinal lazer sınırının komşuluğuna kadar yapılabilir.

Fokal lazer: Uygulanacak olan lazerin orta şiddette enerji ve 0.05 le 0.1 sn arası yapılması amaçlanır. Spot çapı 50-100 mikron arası olmalıdır. Makula santraline uzaklığı 500-3000 mikron arasında bulunan mikroanevrizma, IRMA gibi lezyonlarında tedavisinde uygulanır.

Klinik olarak anlamlı maküler ödem (KAMÖ) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) bulunan ve proliferatif hastalık için acil PRF gereken gözlerde, maküler ödemin PRF ile kötüleşme riskini en aza indirmek için fokal tedaviyi PRF'den önce veya PRF ile eş zamanlı olarak uygulamanın genellikle en iyi yaklaşım olduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan alternatif bir yaklaşım ise proliferatif belirtileri geçici olarak kontrol altına almak ve KAMÖ'yü azaltmak için başlangıçta intravitreal bir anti-VEGF enjeksiyonu yapmak ve kısa bir süre sonra PRF tedavisini uygulamaktır (99).

ETDRS'de, uygun takip sağlandığında hafif ile orta dereceli NPDR için yaygın lazer fotokoagülasyonun önerilmediği sonucuna varılmış. Ancak, yüksek riskli NPDR için yaygın fotokoagülasyonun dikkate alınması ve genellikle gecikmeden uygulanması gerektiğini belirtmiştir. Ancak; merkezi makulayı tehdit eden veya içine alan DMÖ durumlarında fokal fotokoagülasyonun düşünülmesi gerektiğini önermiştir.

Cerrahi Tedavi

Diyabetik retinopatide cerrahi tedavi endikasyonları:

- İntravitreal Hemoraji: En sık sebeptir. Diyabetik vitreus hemorajisi (VH) olan hastaların 4 hafta boyunca gözlemlenmesi önerilmektedir ve eğer bu süre zarfında subjektif bir iyileşme gözlenmezse, görmeyi yeniden kazanmak için gözlem yerine vitrektomi yapılması gerekmektedir.
- Maksimum PRF'ye rağmen devam eden ve tekrarlayan anlamlı vitreus hemorajisi
 - Eritroklastik glokom ve hayalet hücreli glokom
 - PRF uygulanmasını engelleyen medya kesafeti ile birlikte ön segment neovaskülarizasyonu
 - Traksiyonlu retina dekolmanı
 - Progresif fibrovasküler proliferasyon
 - Kombine traksiyonel ve regmatojen retina dekolmanı (111)(8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi retina ve poliklinik birimlerine Şubat 2022 ile Şubat 2024 tarihleri arasında başvuran diyabetik retinopati tanısıyla takip edilen Tip 2 DM tanılı hastaların dosyaları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı ile retrospektif olarak incelendi ve veriler kayıt altına alındı. Tanısı FFA ile PDR olarak belirlenen ve daha önce PRF tedavisi ve intravitreal enjeksiyon tedavisi almamış olan 9 kadın, 17 erkek olmak üzere toplamda 26 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız Helsinki Etik Bildirgesine uygun, retrospektif şekilde planlanmış olup Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 03/10/24 tarihinde TBAEK-646 sayılı karar ile onay aldı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Tetkik uyumu yüksek olan, kaliteli OKTA ve OKT görüntüsü alınabilen hastalar
- Daha önce diyabetik retinopati veya retinal yırtık, lattice gibi sebeplerle arka segment lazer tedavisi almamış olan hastalar
- Daha önce DRP nedeniyle lazer veya intravitreal enjeksiyon uygulanmamış hastalar
- FFA ile PDRP tanısı konulan hastalar
- Takiplerine uygun vakitlerde devam eden hastalar
- Aksiyel uzunluğu 22 ile 25 mm arası olan hastalar

3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Yoğun katarakt, intravitreal hemoraji gibi yoğun media opasitesi nedeniyle tetkik kalitesi düşük olan hastalar

- OKT ve OKTA tetkiklerinde görüntü kalitesi düşük olan hastalar
- Glokom ya da üveit gibi kronik göz hastalığı öyküsü olan
- Retinal ven oklüzyonu, senil makula dejeneresansı gibi ek retina patolojisi olan hastalar

- Epiretinal membran(ERM) gibi vitreoretinal ara yüzey bozukluğu olan hastalar

- Son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi geçiren hastalar
- Daha önce vitreoretinal cerrahi veya glokom cerrahisi geçiren hastalar

Tüm olguların yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi, görme keskinliği, lens durumu, OKT’de santral makula kalınlığı, parafoveal temporal, superior, nazal, inferior retina kalınlıkları, santral koroidal kalınlık (SKK), ganglion hücre tabakası santral, parafoveal temporal, superior, nazal, inferior kalınlıkları; OKTA’da yüzeyel ve derin vasküler dansite (VD) parametreleri ile FAZ alanı parametreleri incelenip sonuçları kaydedildi. Ayrıca hastaların FAZ görüntüleri İmage J programına yüklenerek perimetri, dairesellik indeksi(circularity index: CI), eksen oranı (Axial Ratio: AR) değerleri hesaplandı. Tüm kontrollerde hastalara yapılmış olan yarıklı lamba muayenesi, dilate fundus muayenesi notları kaydedildi.

Görme keskinlikleri Snellen eşeli ile değerlendirildi. Ancak istatistiksel ölçümler için logMAR cinsinden hesapladı.

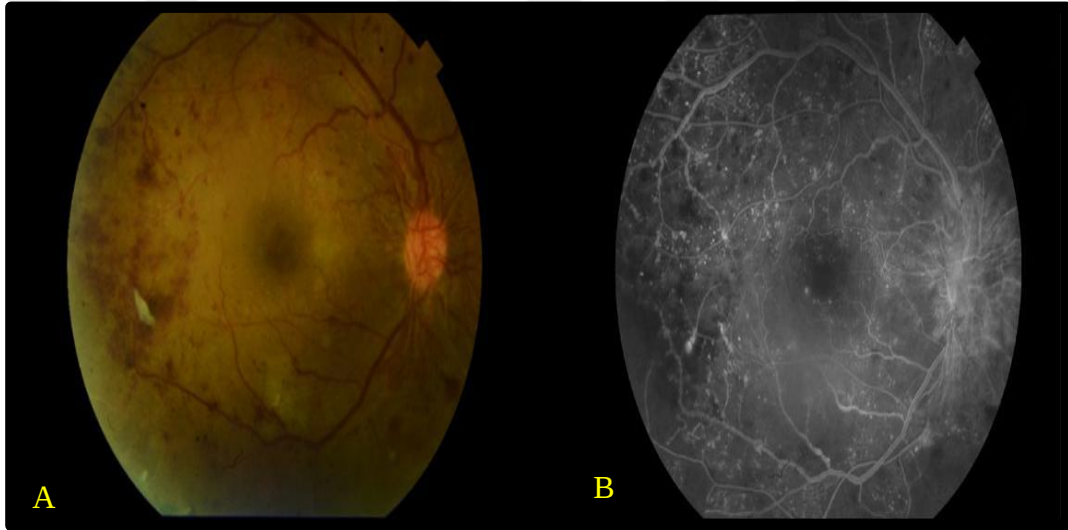
Hastaların refraksiyon kusurları (Nidek AR600A, Nidek Co, Japan) cihazı ile ölçüldü. Hastaların lazer öncesi HbA1c’leri, hipertansiyon tanılarının olup olmadığı, diyabet için aldıkları tedavi biçimi ve diyabet tanılarının süreleri not edildi.

Hastaların PRF tedavisi öncesi ve tedavi tamamlandıktan sonraki 1.,3. ve 6. ay kontrollerinde detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılarak, OKT ve OKTA tetkikleri yapıldı. Tetkiklerin hepsi rutinde de sabah saatlerinde çekildiğinden sonuçların diurnal ritimden etkilenmediğini düşünmekteyiz.

Hastaların FFA çekimleri Topcon TRC-50DX Type IA retinal kamera (Topcon, Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Hastaların FAZ alanı, VD, SMK, SKK ölçümleri için yapılan OKT ve OKTA tetkikleri Topcon Swept Source OCT/ OCT-Angiography DRI OCT Triton (Topcon Co, Japonya) cihazı ile yapıldı.

3.3. Fundus Floresein Anjiografi Çekimi

FFA çekimi için gözlere tropikamid %0.5 damla damlatıldıktan sonra, pupil dilatasyonu için beklenilir, daha sonra çekimler Topcon TRC-50DX Type IA retinal kamera (Topcon, Tokyo, Japonya) cihazı ile yapılarak, öncelikle renkli fundus fotoğrafı alınır. Daha sonra antekübital ven yoluyla intravenöz olarak 3 cc sodyum floresin uygulanır. % 20' lik sodyum floresin solüsyonu uygulandıktan sonra, görüntüleme işlemi erken, orta ve geç koroidal fazları içerecek şekilde alınmaktadır. Daha sonra FFA sonucuna göre neovaskülarizasyonu ve vasküler sızıntısı olan hastalar PDR olarak kabul edilip bu hastalara lazer tedavisi önerilir.



Şekil 3.1. ODNV ve periferde iskemik alanları, retinal hemorajileri olan hastanın renkli fundus fotoğrafı (A) ve fundus floresin anjiografi (B) görüntüsü (Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları arşivinden alınmıştır.)

3.4. Panretinal Fotokoagülasyon Tedavisinin Uygulanması

Lazer tedavisi, topikal anestezi için proparakain %0,5 damla (Alkaine®) damlatılarak yapıldı. Tedaviden yarım saat önce tropikamid %0,5 damla damlatılarak dilatasyon için beklendi. Sonrasında superquad lens üzerine jel konularak lens hastanın gözüne yerleştirildi. Lazer tedavisi, PASCAL cihazı ile yapıldı.

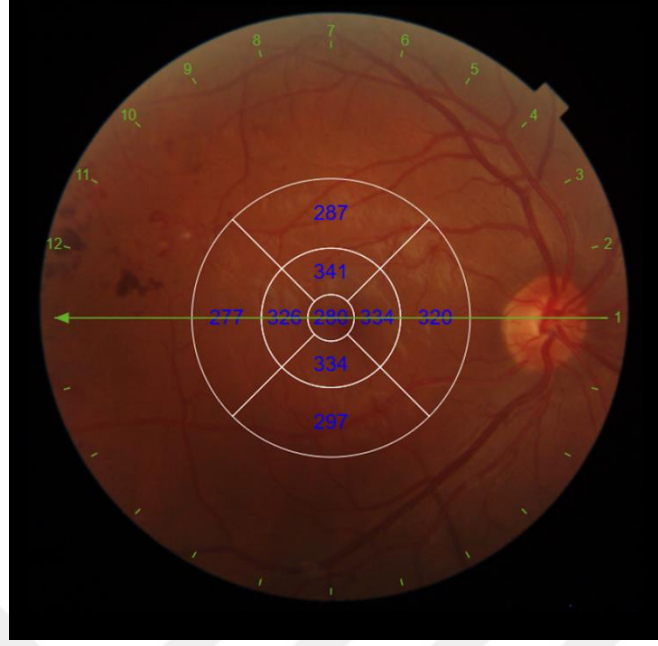
Lazere başlanmadan önce hastaların muayeneleri yapılarak OKT ve OKTA tetkikleri çekildi. 2 hafta arayla birer seans olmak üzere hastaların tedavileri toplamda 2 seansta tamamlandı. Öncelikli olarak; ilk seansta intravitreal hemoraji gelişme ihtimalinden dolayı, inferior kadrana lazerlenerek yine aynı seansta temporal kadrana da tedavi uygulanmıştır. İkinci seansta superior ve nazal kadrana da tedavi uygulanmıştır. Hastalara uygulanan toplam lazer atış sayısı 1800-2000 arası olmuştur.

3.5. OKT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

3.5.1. Santral Maküler Kalınlık (SMK) Ölçümü

SMK, ILM ve RPE tabakası arasındaki mesafedir. Ölçümleri cihazda yerleşik yazılım olan Topcon FastMap, version 9.12.003.04, Topcon Medical Systems ile yapıldı.

ETDRS Grid sayesinde fovea merkezli 1 mm çaplı halka ve onun etrafını saran 3 mm çaplı halka olan parafoveal alan ölçümleri, kullanıcıdan bağımsız olarak otomatik olarak hesaplandı. Fovea merkezli zon haritasında parafoveal alan nazal, superior, temporal ve inferior olarak 4 kadrana bölündü ve her kadrana için ayrı ayrı kalınlıklar not edildi. Ayrıca tüm kadrandaki ölçümlerin ortalaması alınarak ortalama retinal kalınlık da kaydedildi.



Şekil 3.2. OKT’de santral makula kalınlık ölçümü

3.5.2. Koroid Kalınlık Ölçümü

Koroid; koroidoskleral arayüzün hiporeflektif sınırı ile subfoveal alanda RPE’ye karşılık gelen hiperreflektif hattın arasındaki vertikal mesafede bulunur. Santral koroidal kalınlık, ETDRS Grid ızgarasındaki santral 1 mm’lik alanda otomatik olarak ölçülen değer olarak kaydedildi.

3.5.3. Ganglion Hücre Tabakası Kalınlık Ölçümü

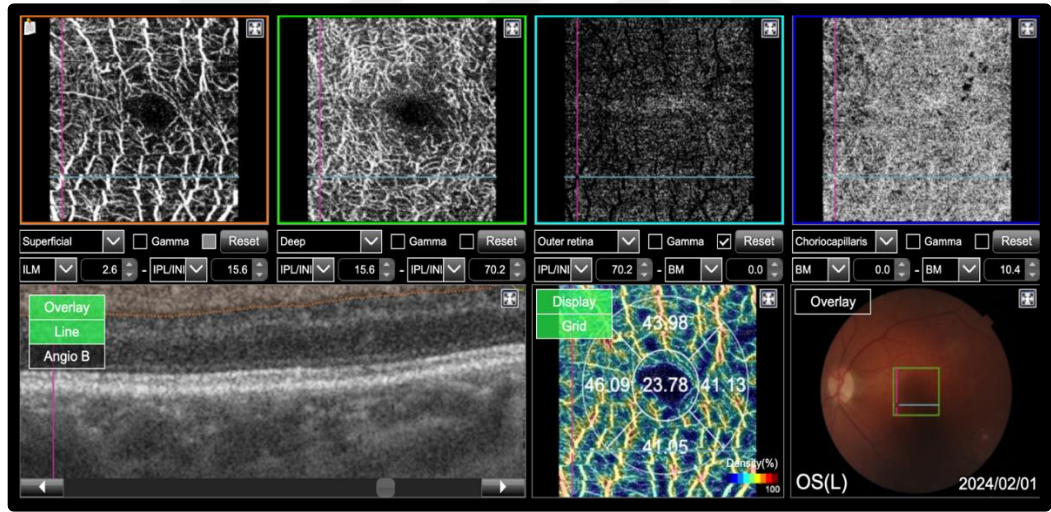
İç pleksiform tabaka ile retina sinir lifi tabakası arasındadır. Kalınlık ölçümü, santral retina kalınlık ölçümüne benzer şekilde Topcon FastMap, version 9.12.003.04, Topcon Medical Systems ile yapıldı. ETDRS Grid ile fovea merkezli 1 mm çaplı halka ve onu saran 3 mm çaplı halka olan parafoveal alana düşen ganglion hücre tabakası kalınlığı, otomatik olarak hesaplandı. Santral ve parafoveal 4 kadrant ayrı ayrı not edildi. Ayrıca yine tüm kadrantların ortalaması alındı.

3.6. OKTA Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İMAGEnet 6 oftalmolojik veri yönetim sistemi, farklı vasküler pleksusları incelemek için otomatik segmentasyon yapmak amacıyla aşağıdaki gibi bir referans seti kullanır:

- Yüzeysel kapiller pleksusu (YKP): İç sınırlayıcı membran (ILM) ile iç pleksiform tabakanın (IPL) 10 μm üstü arasında uzanır.
- Derin kapiller pleksusu (DKP): İç pleksiform tabakanın (IPL) 10 μm üstü ile dış pleksiform tabakanın (OPL) 10 μm altı arasında uzanır.
- Koryokapillaris: Retina pigment epitelinin 30 ile 60 μm altı arasında uzanır.

Bu çalışmada OKTA ile yapılan tüm ölçümlerin yüzeysel retinal kapiller pleksus ve derin retinal kapiller pleksustaki değerleri ayrı ayrı not edilmiştir.

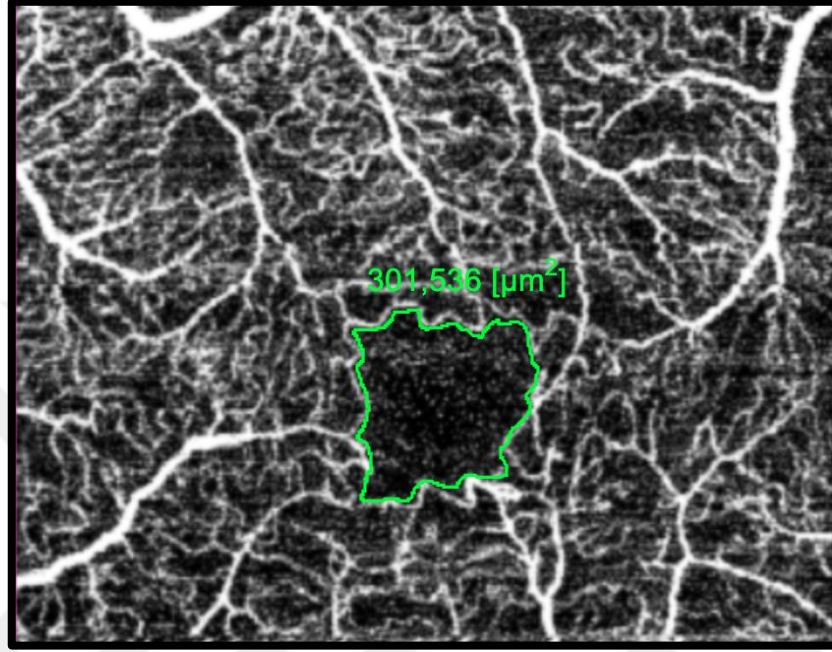


Şekil 3.3. OKTA’da yüzeysel kapiller pleksus ölçümleri

3.6.1. FAZ Alanı Ölçümleri

Tarama hızı 100.000 scan/sn olan, 1050 nm dalga boyu ile 2.6 μm ve 8 μm ’lik dijital ve aksiyel çözünürlüğü olan DRI OCT Triton cihazı ile yapıldı. İMAGEnet 6 programı (version 1.14) adı verilen Web tabanlı bir oftalmik veri yönetim sistemi ile OKTA görüntülerinin kesitsel ve en face, standart ve

özelleştirilebilir anjiyo verileri görselleştirildi. 3x3 mm'lik tarama ile alınmış olan OKTA görüntülerinde yüzeyel ve derin retina tabakalarındaki foveal avasküler zon sınırları işaretlenerek cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. FAZ alan işaretlemeleri aynı kişi tarafından yapıldı ve ölçümler kaydedildi.



Şekil 3.4. OKTA'da FAZ ölçümü

3.6.2. Vasküler Dansite (VD) Ölçümü

Vasküler Dansite; kan damarlarının kapladığı retinal alanın toplam alana oranı olarak ifade edilir ve damar yoğunluğu (%) olarak hesaplanır.

Parafovea, fovea merkezli bir halka olarak tanımlanır ve iç halka çapı 1 mm, dış halka çapı ise 3 mm'dir. Vasküler dansite (VD), parafovea içindeki toplam alanın kan damarları tarafından kaplanmış yüzdesi olarak rapor edilir (112).

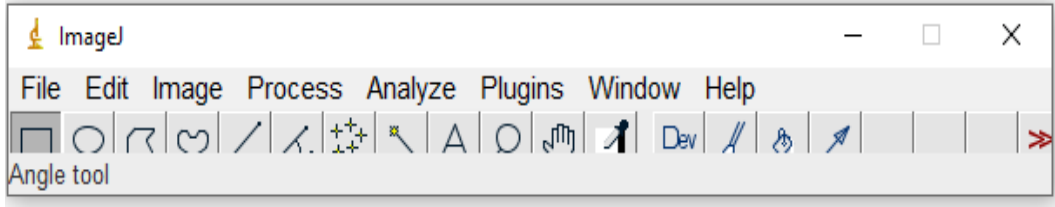
3x3 mm'lik tarama ile ölçümler yapıldı. Cihaz yazılımı ile otomatik olarak görünen pleksus vasküler dansite değerleri not edildi. OKTA cihazındaki 'density map' özelliği ile yüzeyel ve derin retina tabakalarının ayrı ayrı kapüller pleksus ölçümleri cihaz tarafından otomatik olarak verildi. Bu değerler santral ve parafoveal 4 kadrant için ayrı ayrı not edildi.



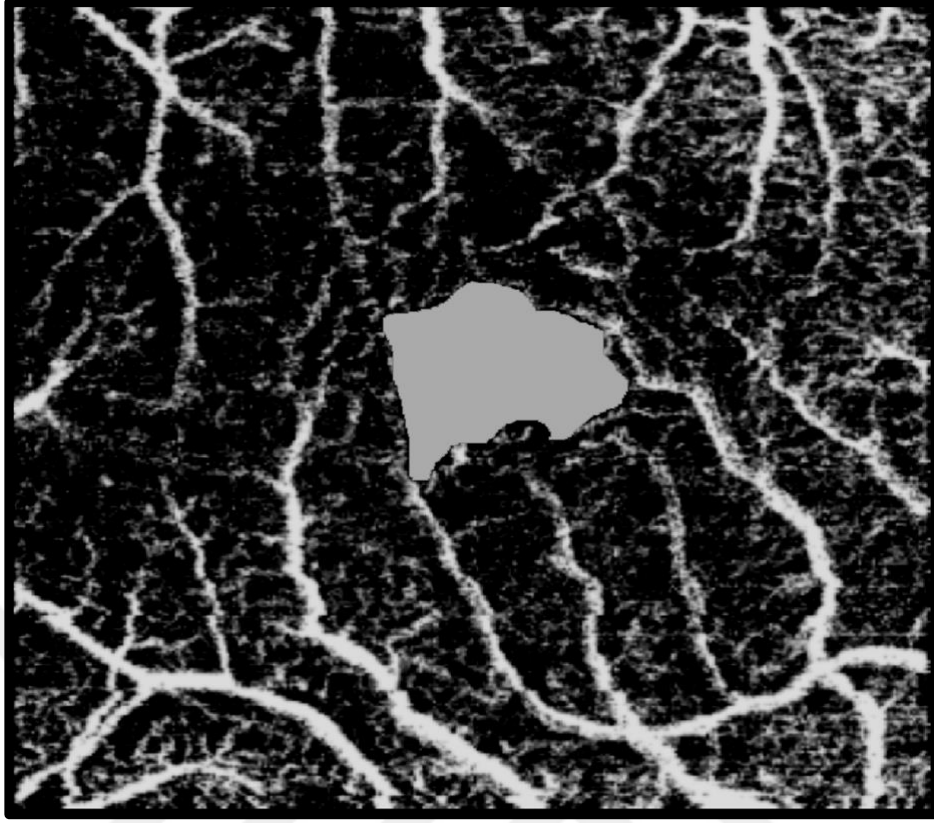
Şekil 3.5. YKP kesiti ve YKP'deki santral ve parafoveal VD ölçümleri

3.6.3. Dairesellik İndeksi, Perimetri, AR (Axial Ratio; Aksiyel Oran) Ölçümü

Dairesellik indeksi yani circularity index (CI); FAZ'ın ideal bir daireye olan benzerlik derecesini matematiksel olarak gösterebilen bir şekil tanımlayıcısıdır. FAZ ölçümüne ait CI, perimetri, AR ölçümleri Image J (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) yazılımı kullanılarak ölçüldü.



Şekil 3.6. Image J ekran görünümü



Şekil 3.7. İmage J uygulaması ölçüm örneği

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler, IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma(SS), medyan(IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde, veri normal dağılım göstermediği için, Spearman Rho Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde, veri normal dağılım göstermediğinde veya en az bir grupta örneklem sayısının 30'un altında olması nedeniyle nonparametrik test olan Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımlı iki grup analizinde, normal dağılım göstermeyen parametrelerde bir nonparametrik test olan Wilcoxon Test, normal dağılım gösteren parametrelerde ise parametrik test olan Paired-Sample T

Test uygulanmıştır. Parametrik test varsayımlarının karşılanmadığı bağımlı ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Friedman Testi ve Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımlarının karşılandığı bağımlı ikiden fazla grup karşılaştırması ise Tekrarlayan Ölçüm ANOVA testi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya FFA sonrası PDR tanısı konmuş ve daha önce herhangi bir sebeple lazer ve enjeksiyon tedavisi uygulanmamış, PRF tedavisi yapılan toplamda 26 hastanın 39 gözü dahil edildi. Hastaların 9 (%34,6)'u kadın, 17 (%65,4)'si erkekti.

Hastaların ortalama yaşı $57,35 \pm 12,06$ idi. Çalışmaya dahil edilen gözlerin 21'i sağ (%53,8), 18'i sol (%46,2) göz idi. 13 göz psödotakik iken 26 göz fakikti. Ancak katarakt ameliyatı olan hastalar da lazerden en az 6 ay önce opere olmuşlardı.

Tablo 4.1. Yaş ve cinsiyet

Değişkenler (n=26)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	57,35±12,06	58(49-65)	40-75
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Erkek	17	65,4	
Kadın	9	34,6	

Tablo 4.2. Göz

Değişkenler (n=39)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gözler		
Sağ Göz	21	53,8
Sol Göz	18	46,2
Katarakt Ameliyatı Geçirme Durumu		
Psödotakik Göz	13	33,3
Fakik Göz	26	66,7

Hastaların lazer tedavisi öncesi HbA1c düzeyi ortalaması $8,5 \pm 1,73$ idi. Ortalama bilinen diyabet hastalık süresi $16,15 \pm 7,69$ yıldır.

Tablo 4.3 HbA1c ve bilinen hastalık süresi

Değişkenler (n=26)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
HbA1c	8,5±1,73	7,95(7,5-8,9)	6,5-14,8
Hastalık Süresi (yıl)	16,15±7,69	17,5(11-21)	2-28

21 hasta DM tedavisi için insülin kullanıyorken, 5 hasta sadece oral antidiyabetik (OAD) kullanıyordu. 6 hasta ise hem OAD hem insülin kullanmaktaydı.

7 hastada bilinen hipertansiyon (HT) tanısı varken 19 hastanın bilinen tanısı yoktu.

Tablo 4.4. İnsülin ve Oral Antidiyabetik (OAD) kullanımı ve HT tanısı varlığı

Değişkenler (n=26)	Sayı (n)	Yüzde (%)
İnsülin Kullanımı		
Var	21	80,8
Yok	5	19,2
OAD Kullanımı		
Var	13	33,3
Yok	26	66,7
Her iki ilacı Birlikte Kullanma		
Var	6	23,1
Yok	20	76,9
Hipertansiyon tanısı		
Var	7	26,9
Yok	19	73,1

Tedavi öncesi görme keskinliği ortalaması logMAR'a göre $0,3 \pm 0,36$ idi.

Tedavi öncesi SMK ortalaması $311,44 \pm 63,49$ μm idi.

Tablo 4.5. Tedavi öncesi görme keskinliği ve OKT parametreleri

Değişkenler (n=39)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Görme Keskinliği (logMAR)	$0,3 \pm 0,36$	0,15(0,05-0,4)	0-1
Parafoveal Retina Kalınlığı			
Nazal	$330,08 \pm 38,08$	328(305-343)	286-386
Superior	$335,62 \pm 54,16$	314(299-373)	266-378
Temporal	$335,64 \pm 66,84$	314(287-373)	247-375
İnferior	$326,56 \pm 53,87$	321(298-350)	197-368
Tüm Kadranların Ortalaması	$327,87 \pm 49,52$	313,4(288,8-356,6)	271,4-384,5
Ganglion hücre tabakası ölçümleri			
Santral	$68,79 \pm 24,04$	64(52-82)	35-155
Parafoveal			
Nazal	$86,49 \pm 15,88$	85(80-92)	38-127
Superior	$83,08 \pm 28,66$	81(68-93)	31-204
Temporal	$83,03 \pm 29,84$	83(63-95)	30-201
İnferior	$81,41 \pm 23,96$	85(68-93)	20-152
Tüm Kadranların Ortalaması	$80,56 \pm 20,97$	78,8(68-88)	42,4-167,8
Santral Koroid Kalınlığı (μm)	$272,85 \pm 62,28$	282(223-326)	105-399

Tablo 4.5'te tedavi öncesi görme keskinliği ve OKT tetkik sonuçları görülmekte.

HbA1c değeri ile tedavi öncesi EİDGK, FAZ, CI, perimetri ve SMK arasında istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$)

Tedavi öncesi OKT ölçümleri arasında cinsiyete göre anlamlı farklılığın görüldüğü tek parametre Görme Keskinliği ($p=0,016$) olmuştur. Kadınlarda tedavi öncesi Görme Keskinliği değeri erkeklere göre anlamlı şekilde daha yüksektir.

Tablo 4.6. Tedavi öncesi OKTA ölçümleri

Değişkenler (n=39)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
YKP			
FAZ (mm ²)	0,332±0,094	0,313(0,251-0,393)	0,166-0,604
CI	0,7±0,13	0,72(0,62-0,79)	0,43-0,94
PERIMETRE	2316,63±549,11	2304,52(2030,55-2747,42)	912,35-3486,63
Vasküler Dansite (%)			
Santral	23,22±5,57	22,34(19,78-26,62)	12,63-33,57
Parafoveal			
Nazal	42,94±4,71	42,81(39,98-45,97)	34,14-53,63
Superior	45,23±7,26	44,79(40,96-49,08)	33,21-64,84
Temporal	44,91±5,44	43,81(40,89-48,5)	36,29-59,88
İnferior	45,09±6,79	43,66(40,83-48,85)	35,31-66,68
Ortalama	40,28±3,66	39,78(37,89-43,16)	32,57-46,97
DKP			
DKP (mm ²)	0,248±0,083	0,239(0,19-0,286)	0,128-0,541
CI	0,7±0,16	0,73(0,59-0,82)	0,36-0,95
PERIMETRE	2184,59±704,72	2232,3(1839,68-2551,23)	827,68-4203,62
AR (DKP)	1,49±0,41	1,42(1,19-1,68)	1,04-3,06
Vasküler Dansite(%)			
Santral	156,02±589,45	22,34(19,55-25,79)	11,64-3014
Parafoveal			
Nazal	45,25±4,22	44,74(42,1-48,56)	36,79-53,73
Superior	47,86±6,44	47,34(44,27-50,36)	33,68-65,88
Temporal	46,39±4,55	45,78(43,69-48,04)	39,11-60,77
İnferior	47,65±6,15	46,69(44,2-49,92)	35,86-65,62
Ortalama	41,66±3,39	41,65(40,19-44,46)	34,3-48,14

Tedavi öncesi OKTA ölçüm sonuçları Tablo 4.6’da görülmektedir.

Diyabet süresi ile preoperatif OKTA parametreleri ile ilişkisi tablo 4.7’de gösterilmiştir. Diyabet süresi ile anlamlı ilişkisi olduğu görülen tek OKTA parametresi tedavi öncesi santral VD DKP’dir ($r=-0,376$; $p=0,018$; Tablo 9). Bu ilişki negatif yönlü ve orta düzeyli bir ilişkidir.

Tablo 4.7. Diyabet süresi ile tedavi öncesi FAZ ve VD parametreleri

		Diyabet Süresi
FAZ (YKP)	r	-0,252
	p	0,122
FAZ (DKP)	r	-0,012
	p	0,942
CI (SKP)	r	-0,178
	p	0,279
CI (DKP)	r	0,078
	p	0,639
Santral Vasküler Dansite (%) (SKP)	r	0,238
	p	0,145
Santral Vasküler Dansite (%) (DKP)	r	-0,376*
	p	0,018
Ortalama Vasküler Dansite(%) (SKP)	r	0,146
	p	0,374
Ortalama Vasküler Dansite(%) (DKP)	r	-0,141
	p	0,392

^sSpearman Rho Korelasyon Analizi

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Tedavi öncesi logMAR'a göre not edilen EİDGK değeri ile YKP FAZ ve Ortalama VD YKP parametreleri arasında anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyli ilişki bulundu.

Tablo 4.8. Tedavi öncesi görme keskinliği ile FAZ alanı ve vasküler Dansite parametreleri arasındaki korelasyon analizi

		Görme Keskinliği
YKP FAZ (mm ²)	r	0,325*
	p	0,044
DKP FAZ (mm ²)	r	0,192
	p	0,242
Santral VD YKP (%)	r	0,084
	p	0,611
Ortalama VD YKP (%)	r	0,359*
	p	0,025
Santral VD DKP (%)	r	0,096
	p	0,56
Ortalama VD DKP (%)	r	0,298
	p	0,065

^sSpearman Rho Korelasyon Analizi

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

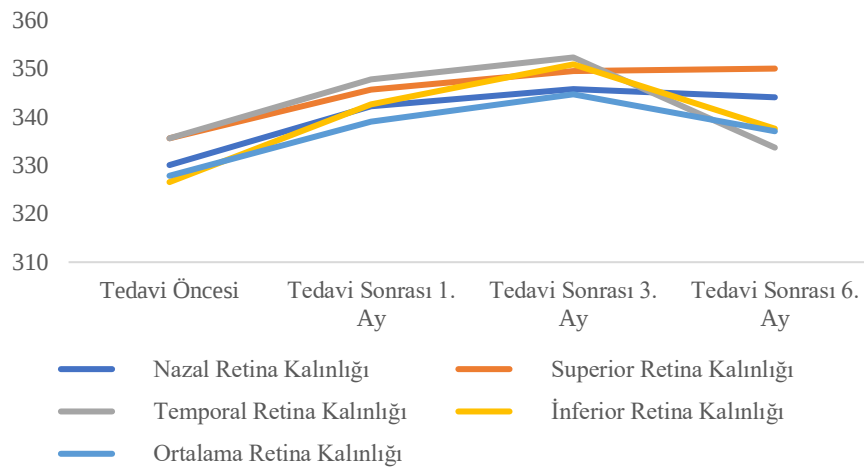
Tablo 4.9. EİDGK ve OKT parametrelerinin zamana bağlı değişimi

Değişkenler	Ölçüm Zamanları				p
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası 1. Ay	Tedavi Sonrası 3. Ay	Tedavi Sonrası 6. Ay	
Görme Keskinliği	0,15(0,05-0,4)	0,2(0,05-0,5)	0,2(0,05-0,7)	0,3(0,15-0,5)	0,130 ^F
Retina (ILM-RPE) Ölçümleri					
Santral Makula Kalınlığı (SMK)					
Parafoveal	313(265-342)	301(268-354)	302(269-363)	308(253-352)	0,110 ^F
Nazal	328(305-343)	328(309-361)	332(305-362)	334(307-363)	0,008^F
Superior	314(299-373)	331(308-387)	331(310-372)	334(307-378)	0,013^F
Temporal	314(287-373)	329(298-391)	336(299-376)	321(292-380)	0,032^F
İnferior	321(298-350)	330(316-374)	340(306-368)	329(304-366)	0,006^F
Ortalama	313,4(288,8-356,6)	325,4(303,8-382,2)	320,4(305,2-372)	309,6(298,6-356)	0,002^F
Ganglion Hücre Tabakası Ölçümleri					
Santral	64(52-82)	64(54-89)	65(54-90)	67(52-90)	0,926 ^F
Parafoveal					
Nazal	85(80-92)	89(83-101)	92(80-102)	89(80-102)	0,067 ^F
Superior	81(68-93)	84(73-103)	83(72-96)	85(70-98)	0,153 ^F
Temporal	83(63-95)	85(80-97)	89(69-93)	88(67-97)	0,188 ^F
İnferior	81,41±23,95	85,38±18,69	88,56±20,52	83,17±23,05	0,125 ^İ
Ortalama	78,8(68-88)	81,6(75,4-90,2)	82,4(76-88,6)	83,2(70-91,2)	0,081 ^F
Santral Koroid Kalınlığı (µm)	282(223-326)	266(213-310)	270(208-293)	253(213-288)	<0,001^F

Tablo 4.9’da OKT parametrelerinin ölçüm zamanlarına göre anlamlı bir değişim gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçları yer almaktadır. Buna göre, ganglion hücre tabakası ölçümlerinin hiçbirinde anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0,05$), retina ölçümlerinde parafoveal nazal retina kalınlığı ($p=0,008$), parafoveal superior retina kalınlığı ($p=0,013$), parafoveal temporal retina kalınlığı ($p=0,032$), parafoveal inferior retina kalınlığı ($p=0,006$) ve tüm kadrantların ortalama retina kalınlığı ($p=0,002$) ölçümlerinde zamana göre anlamlı değişimler saptanmıştır.

Anlamlı değişikliklerin hangi ölçümler arasında olduğunu anlayabilmek amacıyla Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Buna göre, parafoveal nazal retina kalınlığı ve tüm kadrantların ortalama retina kalınlığı parametrelerinde tedavi öncesi ölçüm değeri, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay ölçümlerinde anlamlı şekilde yükselmiştir. Parafoveal temporal ve parafoveal inferior retina kalınlığı parametrelerinde tedavi sonrası 3. ay ölçüm değerleri, tedavi öncesi ölçüm değerine göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Parafoveal superior retina kalınlığı parametresinin değeri ise, tedavi öncesi ölçüm değerine göre tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 6. ay ölçümlerinde anlamlı olarak yükselmiştir.

OKT parametrelerinde tedavi sonrası 3.ay ve 6.ay arasında hiçbir ölçümde anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. ($p>0,05$).

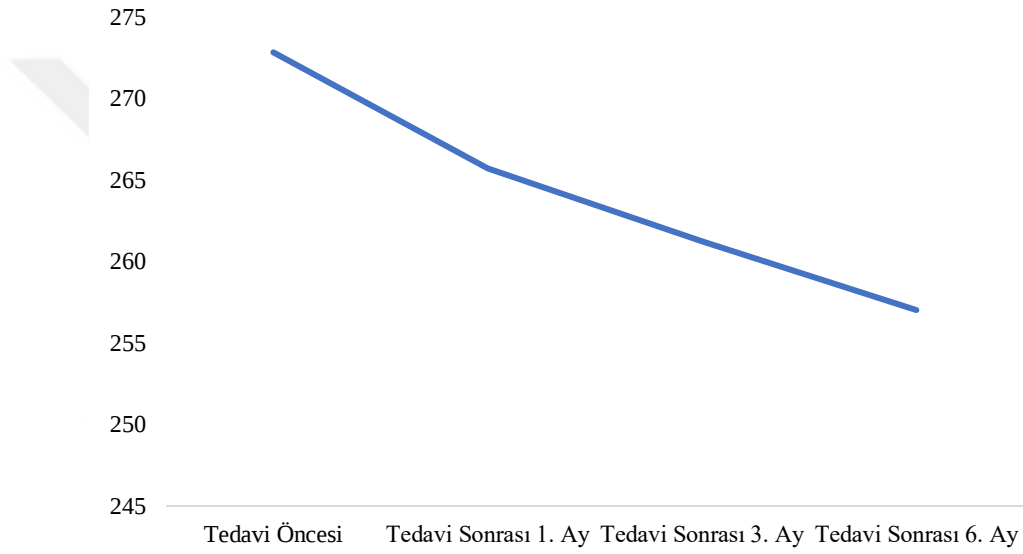


Şekil 4.1. OKT retina kalınlık ölçümü parametrelerinin ölçüm zamanlarına göre değişimi

Tabloda yer alan parametreler arasında anlamlı farklılığın görüldüğü diğer parametre ise santral koroid kalınlığı parametresidir ($p<0,001$).

Tedavi öncesi santral koroidal kalınlık ölçüm ortalaması; $272,85\pm62,28$ mikrometre olarak bulundu. Tedavi sonrası 1.ayda bu değer $265,74\pm60,66$ iken, 3. ayda $261,23\pm54,42$ ve 6. ayda $257,03\pm56,22$ olarak bulundu.

Bu parametrenin tedavi sonrası 3.ay ($p:0.039$) ve tedavi sonrası 6.ay ($p<0.001$) ölçüm değerlerinin, tedavi öncesi ölçüm değerine göre anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü.



Şekil 4.2. Santral koroidal kalınlığın (mikrometre cinsinden) zamana bağlı değişimi

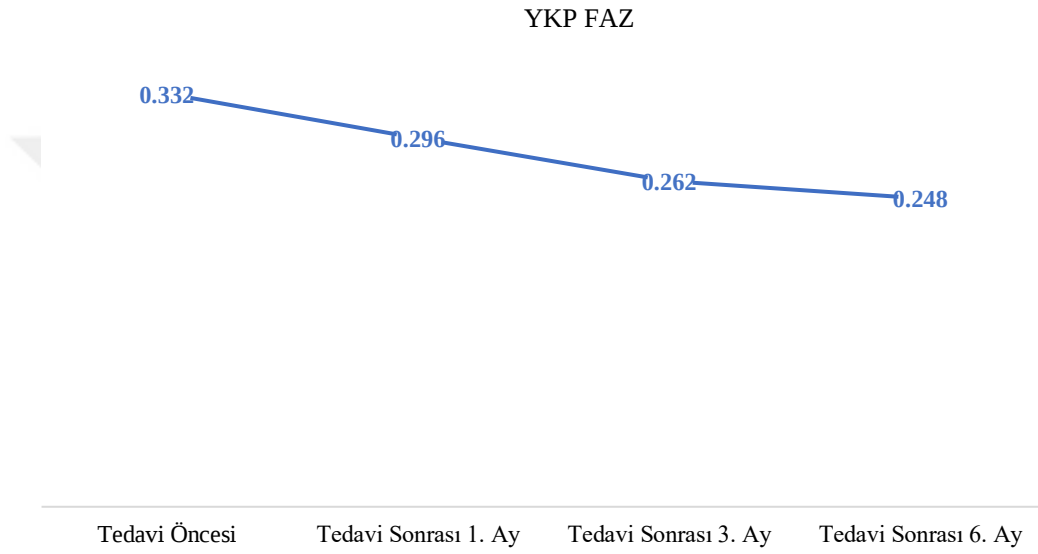
Tedavi öncesi EİDGK ortalama logMAR cinsinden $0,3\pm0,36$, tedavi sonrası 1.ayda $0,37\pm0,41$, 3.ayda $0,36\pm0,37$ ve 6. Ayda $0,38\pm0,36$ olup bu değerlerde zamana bağlı anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Tablo 4.10. OKTA’da YKP ölçümlerinin zamana bağlı değişimi

Değişkenler	Ölçüm Zamanları				P
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası 1. Ay	Tedavi Sonrası 3. Ay	Tedavi Sonrası 6. Ay	
YKP Ölçümleri					
FAZ (mm²)	0,313(0,251-0,393)	0,275(0,228-0,347)	0,256(0,196-0,306)	0,227(0,192-0,287)	<0,001 ^F
CI	0,72(0,62-0,79)	0,73(0,56-0,79)	0,73(0,61-0,81)	0,69(0,59-0,82)	0,869 ^F
Perimetri	2304,52(2030,55-2747,42)	2264,5(1886,48-2585,71)	2243,52(2003,74-2442,73)	2148,09(1867,85-2470,28)	0,302 ^F
AR	1,26(1,15-1,5)	1,32(1,18-1,5)	1,34(1,23-1,48)	1,32(1,18-1,61)	0,670 ^F
VD ölçümleri(%)					
Santral	23,21±5,57	22,28±4,54	23,63±3,64	23,79±5,84	0,257 ^İ
Parasantral					
Nazal	42,81(39,98-45,97)	42,26(39,41-45,89)	44,45(40,28-48,26)	45,52(41,42-50,27)	0,008 ^F
Superior	45,23±7,26	45,49±5,65	47,66±7,36	46,58±6,79	0,110 ^İ
Temporal	43,81(40,89-48,5)	43,74(40,86-46,28)	45,59(41,32-48,58)	43,88(40,92-46,41)	0,329 ^F
İnferior	43,66(40,83-48,85)	45,6(41,96-46,8)	42,83(40,95-46,53)	45,68(42,04-49,13)	0,067 ^F
Ortalama	39,78(37,89-43,16)	39,37(37,61-41,55)	41,57(38,62-43)	41,87(38,1-44,02)	0,055 ^F

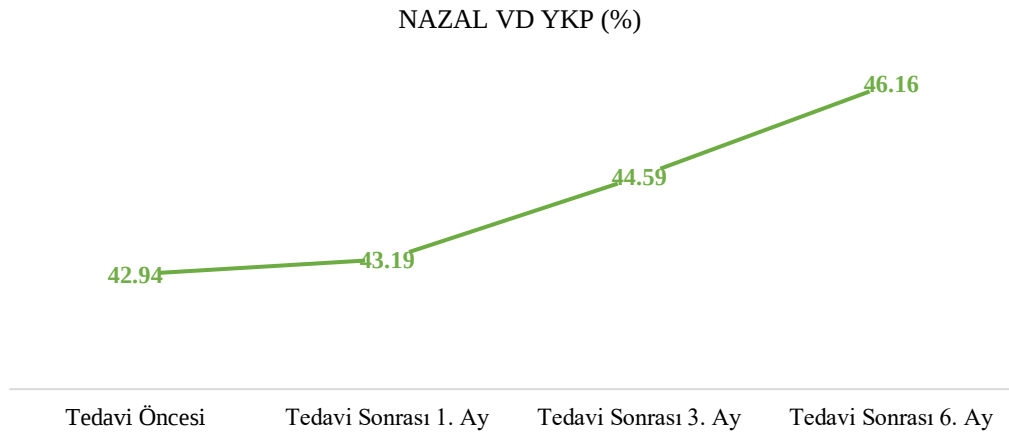
OKTA ölçümlerinin zamanla değişimine ilişkin yapılan analiz sonuçlarına göre, YKP ölçümleri arasında, FAZ ($p<0,001$) ve Parafoveal Nazal VD ($p=0,008$) anlamlı değişimlerin görüldüğü parametrelerdir.

YKP FAZ parametresinde tedavi öncesi ölçüm değerinin ($0,332\pm0,094$), tedavi sonrası 3.ay ($0,262\pm0,081$) ve tedavi sonrası 6.ay ($0,248\pm0,091$) ölçümlerine göre; tedavi sonrası 1.ay ($0,296\pm0,09$) ölçüm değerinin ise tedavi sonrası 6.ay ölçüm değerine göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 4.3. YKP FAZ alanının zamana bağlı değişimi

YKP parafoveal nazal VD ölçümleri, tedavi sonrası 6. ay ölçüm değeri, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay ölçüm değerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

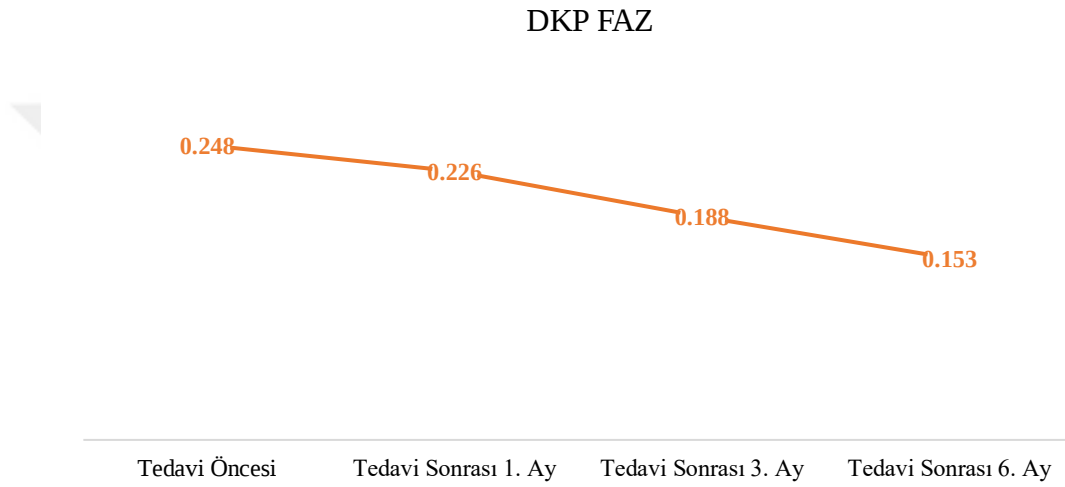


Şekil 4.4. YKP Nazal VD değerinin zamana bağlı değişimi

Tablo 4.11. OKTA’da DKP ölçümlerinin zamana bağlı değişimi

Değişkenler	Ölçüm Zamanları				p
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası 1. Ay	Tedavi Sonrası 3. Ay	Tedavi Sonrası 6. Ay	
DKP Ölçümleri					
FAZ (mm ²)	0,239(0,19-0,286)	0,215(0,167-0,258)	0,171(0,139-0,222)	0,148(0,106-0,166)	< 0,001 ^F
CI (DKP)	0,73(0,59-0,82)	0,69(0,54-0,79)	0,71(0,61-0,82)	0,75(0,62-0,83)	0,426 ^F
Perimetri	2232,3(1839,68-2551,23)	2086,95(1600,85-2357,8)	1806,82(1573,09-2288,15)	1705,76(1405,44-1923,65)	0,003 ^F
AR	1,42(1,19-1,68)	1,44(1,25-1,76)	1,38(1,26-1,6)	1,43(1,26-1,6)	0,995 ^F
VD ölçümleri					
Santral	22,34(19,55-25,79)	22,5(19,78-24,84)	23,97(20,69-24,88)	22,56(20,13-26,45)	0,067 ^F
Parasantral					
Nazal	44,74(42,1-48,56)	43,94(42,04-47,74)	45,92(41,93-49,38)	47,56(42,07-51,68)	0,030 ^F
Superior	47,34(44,27-50,36)	47,79(43,81-51,17)	48,65(46,01-54,24)	48,78(45,55-53,7)	0,022 ^F
Temporal	45,78(43,69-48,04)	45,05(43,1-47,22)	46,38(44,21-50,1)	45,09(42,69-47,34)	0,234 ^F
İnferior	46,69(44,2-49,92)	47,5(43,67-49,68)	45,18(43,28-48,68)	47,5(45,72-51,89)	0,079 ^F
Ortalama	41,65(40,19-44,46)	41,15(39,65-43,25)	42(34,88-44,26)	43,08(39,67-45,07)	0,111 ^F

Derin Kapiller Pleksus (DKP) ölçümlerinde ise, FAZ ölçümleri YKP’de olduğu gibi tedavi öncesi tetkiklerde, tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 6. ay tetkiklerindeki ölçümlere göre; tedavi sonrası 1. ay ölçüm değerleri de tedavi sonrası 6. ay ölçüm değerlerine göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. DKP’de; tedavi öncesi perimetri ölçümleri, tedavi sonrası 6. ay ölçüm değerine göre anlamlı şekilde yüksekken; parafoveal superior vasküler dansite (%) tedavi sonrası 3. ay ölçümü, tedavi sonrası 1. ay ölçümüne göre anlamlı olarak yüksektir.



Şekil 4.5. DKP FAZ alanının zamana bağlı değişimi

5. TARTIŞMA

Diyabetik retinopati (DR), diabetes mellitusa bağlı en önemli oküler komplikasyondur ve diyabet hastalarının yaklaşık %30-40'ında görülmektedir (113)(114). Küresel olarak, 100 milyondan fazla kişi DR ile yaşamaktadır ve DR, özellikle çalışma çağındaki yetişkin nüfus arasında körlük ve görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir (114)(115).

PDR; diyabetik retinopatinin geç dönem komplikasyonlarındanıdır.

PRF; PDR'nin altın standart tedavisidir. PRF ile VEGF, interlökin-6, hücrelerarası yapışma molekülü-1 ve monosit kemotaktik protein-1 gibi sitokinlerin azaldığı bilinmektedir. Bu sitokinler, vasküler permeabiliteyi ve kapiller kaybı uyatarak posterior pol perfüzyonunun azalmasına, maküler iskemi artışına ve FAZ alanının genişlemesine neden olur(116). PDR'de PRF'nin iç retina oksijen iletimini iyileştirdiği, buna bağlı olarak anjiojenik aktivitenin azaldığı ve neovaskülarizasyonun gerilediği düşünülmektedir (77).

PRF ayrıca yüksek düzeyde aktif fotoreseptör hücrelerini tahrip ederek VEGF üretimini azaltır. Yeni damarların gerilemesine yol açar (117).

OKTA, noninvaziv bir şekilde retina ve koroid damar yapılarının, derinlik çözünürlüklü görüntülenmesini sağlar. Non-invaziv olduğu için çekimi kolaydır, çekim süresi kısadır. OKTA, diyabetik retinopati hastalarında maküler vasküler değişiklikleri göstermek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (118). Ayrıca; PRF tedavisinde gelişen vasküler hemodinamik değişikliklerin maküler mikrovaskülatür ve alt katmanlarındaki kan akışı dağılımını nasıl etkilediğini inceleme imkanı sunmaktadır (77).

Lazer tedavisinin OKTA mikrovasküler parametreleri üzerindeki etkilerini, özellikle mikrovasküler yoğunluk, kapiller nonperfüzyon, FAZ ve koroidal akım açısından inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır.

OKTA kullanılarak FAZ alanının incelendiği önceki çalışmalarda, diyabetik retinopati olsun olmasın FAZ alanının genişlemesinin (özellikle derin kapiller pleksusta), diyabet hastalarında yaygın olduğu gösterilmiştir (119)(120). Ayrıca, FFA ile yapılan çalışmalar da diyabetik retinopatide FAZ genişlemesini doğrulamıştır (84). FAZ alanındaki değişikliklerin, diyabetik hastalarda tedavi

öncesi ve sonrası maküler durumun izlenmesi için önemli bir biyomarker olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (121).

Diyabetik mikroanjiyopatiye bağlı kapiller oklüzyon, FAZ genişlemesinin temel nedeni olarak değerlendirilmektedir (85). Periferik neovaskülarizasyon ve intraretinal mikrovasküler anormalliklerin oklüzyonu sonucunda, makulada kalan kapillerlerin perfüzyonunda iyileşme sağlanabilir. Bu durum, posterior polün daha etkili bir şekilde kanlanmasına katkıda bulunabilir (122).

Sabaner ve ark., yalnızca metformin kullanan 24 hastanın, iskemik ve şiddetli NPDR'ye sahip 24 gözüne konvansiyonel PRF'yi tek seansta uygulamışlar. Lazer tedavisi öncesi ve sonrası 1. ve 6. aylarda FAZ alanlarını OKTA 6x6 mm ile incelemişler ve PRF sonrası 1. ve 6. aylarda FAZ alanında anlamlı azalmalar tespit etmişler (123).

Chatziralli ve ark., 28 hastanın naif PDR olan 28 gözünde yaptıkları bir çalışmada, konvansiyonel lazer tedavisi sonrası 6. ve 12. aylarda, başlangıçla karşılaştırıldığında FAZ boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (124).

Biz de çalışmamızda, lazer tedavisi öncesi ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası 3. ve 6. ay kontrollerinde FAZ alanında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gözlemledik. Ayrıca, tedavi sonrası 1. ayda ölçülen FAZ alanının, 6. ayda ölçülen FAZ alanına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonuçları PRF'nin retinal iskemiye azaltarak FAZ alanını daraltmasına bağlayabiliriz.

Lorusso ve ark. 14 diyabetik hastanın 18 gözünde yaptıkları çalışmada, EİDGK, OKT ve OKTA ölçümlerini yapmışlar. Hastalara Nd:YAG lazer kullanarak PRF tedavisi uygulanmış ve tedavi öncesi tedavi tamamlandıktan sonraki 1. ve 6. aylarda ölçümler tekrarlanmış. OKTA parametrelerinin lazer tedavisinden sonraki 1. ve 6. aylarda anlamlı şekilde etkilenmediği sonucuna varmışlar (125).

Bizim çalışmamıza göre farklı sonuçlar olmasını; daha az göz sayısına ve hasta popülasyonlarının daha genç olmasına bağlayabiliriz. Ayrıca çalışmaya tip 1 ve tip 2 DM hastaları dahil edilmiş. Daha önce yapılan çalışmalarda, Nd:YAG lazer gibi kısa atımlı lazer uygulamalarının daha az yıkıcı etkilerinin olduğunu ve daha

az anti-iskemik etkilerinin olduğu görülmüş. Bu durum da yine bu çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Mirshahi ve ark., diyabetik retinopati nedeniyle çok şiddetli NPDR'si olan 6 hastanın 11 gözünde PRF tedavisinden üç ay sonra foveal vasküler yoğunluğun arttığını ve FAZ alanının değişmeden kaldığını göstermiştir(126). Bu çalışmanın çalışmamızla olan farklılığının sebebini çalışmaya dahil edilen göz sayısının daha az olması ile ilişkilendirebiliriz.

Soman ve ark., 68 hastanın 76 gözünde PRF'nin maküler ödeme etkisini araştırdıkları bir çalışmada; PRF sonrası santral retina kalınlığında artış olduğunu göstermişler. PRF tedavisini takiben yeni makula ödemi gelişebileceği veya mevcut makula ödeminde bir artış olabileceğini bildirmişler (127).

Literatürde PRF'nin, kan-retina bariyerine hasar vermesi nedeniyle maküler ödeme neden olduğu belirtilmiştir (128)(129).

Acar ve ark., 22 gözde yaptıkları bir çalışmada, PRF tedavisi sonrası 6.ayda SMK anlamlı derecede arttığını görmüşler(130). Yine aynı çalışmada EİDGK'nın tedavi sonrası 6. ayda anlamlı olarak azaldığını göstermişler. 6x6 mm OKTA görüntülerinde FAZ alanı ve YKP'teki maküler damar yoğunluğunun PRF sonrası 6. ayda anlamlı bir değişiklik göstermediğini belirtmişler. DKP'deki ortalama parafoveal, parafoveal temporal ve parafoveal nazal retinal damar yoğunluklarının, PRF tedavisinden 6 ay sonra başlangıç değerlerine göre anlamlı şekilde azaldığını görmüşler.

Biz de çalışmamızda; lazer tedavisi sonrasında santral makula kalınlığında zamana bağlı olarak anlamlı bir değişiklik bulunmasa da parafoveal 4 kadran ve santral retina kalınlığının dahil edildiği ortalamada, ayrıca ayrı ayrı parafoveal tüm kadrarlarda retina kalınlığında 1. ve 3.aylarda anlamlı artış olduğunu saptadık.

Fawzi ve ark., benzer bir çalışmada PRF sonrası vasküler dansite parametrelerinde anlamlı bir değişiklik bulamamışlar; ancak PRF sonrasında kan akışının genel olarak posterior polde yeniden dağıldığını öne sürmüşler. (112).

Faghihi ve arkadaşlarının 21 hastanın 39 gözü üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, foveal ve parafoveal bölgede yüzeysel ve derin kapiller pleksus VD değerleri, PRF sonrası 1. ve 6. aylarda anlamlı bir değişiklik göstermemiş (131).

Bizim de çalışmamızda zamana göre bakıldığında OKTA'daki vasküler dansite parametrelerinde YKP parafoveal nazal ve DKP parafoveal superior kadran VD değerleri hariç anlamlı bir değişiklik görülmedi. YKP parafoveal nazal kadran VD değerleri; tedavi sonrası 6. ay ölçüm değeri, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay ölçüm değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DKP parafoveal superior kadran VD değerleri ise; parafoveal superior vasküler dansite (%) tedavi sonrası 3. ay ölçümü, tedavi sonrası 1. ay ölçümüne göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sarıyıldız ve ark. konvansiyonel argon lazer yapılan 31 hastanın 43 gözünde yaptıkları çalışmada; naif PDRP hastalarında lazer öncesi ve sonrası 3. ve 6. Ay OKTA ve OKT parametrelerini değerlendirmişler ve santral koroidal kalınlığın tedavi öncesine göre; tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak azaldığını görmüşler. Ancak FAZ alanı ve diğer OKTA parametrelerinde takip süresince anlamlı bir değişiklik olmadığını gözlemlemişler (132).

Zhang ve ark., PRF sonrası santral koroidal kalınlık değişimini inceledikleri çalışmalarında; PRF'den 12 hafta sonra koroid kalınlığının azalmış olduğunu görmüşler ve bu durumu PRF'nin koroidal vasküler geçirgenliği azaltabileceğini veya 12 haftalık bir süreçte koroidal damar atrofisine neden olabileceğine bağlamışlar (133).

Benzer şekilde biz de santral koroidal kalınlık ölçümünün lazer tedavisi öncesine göre tedavi sonrası 3.ay (p:0.039) ve 6.aylarda (p<0.001) anlamlı olarak azaldığını gördük.

Literatürde PRF'nin koroidal incelmeye sebep olmasının; fotokoagülasyon sırasında yayılan ısı kaynaklı olabileceği belirtilmiştir. Oluşan ısı, RPE'den yayılarak bitişik dış retina ve koroid dokularında termal hasar yapar ve bu koroidal termal hasarın da koroidal vaskülatürün reperfüze olmasını veya yeniden yapılanmasını engellediği bilinmektedir (133)(134).

Diğer bir teori ise lazer tedavisi sırasında radyasyon absorpsiyonunun en çok olduğu yer olan retina pigment epitelinin, 1200-1600 lazer yanığından sonra büyük bir kısmının tahrip olması ve bu durumun VEGF salgısını azaltmasıdır. VEGF'nin, insan vasküler dokularının (koroid dahil) işlevinde ve yetişkinlerde vasküler dokuların normal geçirgenliğini sürdürmede kritik bir rol oynadığı

bilinmektedir. PRF sonrası VEGF salgısının azalmasıyla birlikte, VEGF'nin koroidal damarları genişletme ve vasküler geçirgenliği artırma rolü giderek azalmaktadır. Proliferatif veya nonproliferatif DR'ye ek olarak DMÖ'sü olan ve anti-VEGF enjeksiyon tedavisiyle lazer tedavisi kombine edilen gözlerin, yalnızca lazerle tedavi edilen gözlere göre daha ince bir koroidal kalınlığa sahip olduğu bildirilmiştir. Bu durum, VEGF'nin koroidin kalınlaşmasında önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (135)(136)(133).

Samara ve ark. Amerikan Akademi Oftalmoloji dergisinde yayınlanan 55 diyabetik hastanın 84 gözünde yaptıkları bir çalışmada; logMAR cinsinden görme keskinliği ile hem yüzeysel ($\rho = 0.29$; $P < 0.01$) hem de derin ($\rho = 0.48$; $P < 0.001$) kapiller pleksuslardaki FAZ alanı arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır (137). Benzer şekilde biz de çalışmamızda; tedavi öncesi logMAR'a göre not edilen EİDGK değeri ile tedavi öncesi YKP FAZ değerleri arasında pozitif yönlü ve orta düzeyli korelasyon bulduk.

Dairesellik indeksi yani circularity index (CI); FAZ'ın ideal bir daireye olan benzerlik derecesini matematiksel olarak gösterebilen bir şekil tanımlayıcısıdır.

Faghihi ve ark. yaptıkları çalışmada, PRF tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 6. aylarda EİDGK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulamamışlar(131). Aynı çalışmada daireellik indeksi (CI) de hesaplanmış ve kaydedilmiş. PRF tedavisi tamamlandıktan sonraki kontrollerde CI'in anlamlı derecede arttığını yani FAZ alanının daha dairesel hale geldiğini gözlemlemişler.

Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi EİDGK ortalaması ($0,3 \pm 0,36$), tedavi sonrası 1. ayda ($0,37 \pm 0,41$), 3. ayda ($0,36 \pm 0,37$) ve 6. Ayda ($0,38 \pm 0,36$) olup zamana bağlı değişimde EİDGK açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

CI değerlerinde ise başlangıca göre yine tüm kontrollerde anlamlı bir fark göremedik.

Diyabetik retinopati gelişimi ve progresyonu, diyabet süresinin uzunluğu, hiperglisemi derecesi ve hipertansiyon ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Yüksek HbA1c düzeyi, diyabetik retinopati progresyonu ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (138)(139).

Onishi ve ark. çalışmalarında, diyabetik retinopati (DR) hastalarında tüm pleksuslarda VD'nin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde azaldığını

göstermişler(140). Benzer şekilde, Dimitrova ve ark. 62 hastada yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastalarda yüzeysel ve derin kapiller pleksuslarda VD'nin sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde azaldığını bildirmiş (141). Wang ve ark., DR'nin şiddetlenmesiyle birlikte retina boyunca tüm seviyelerde vasküler dansitenin anlamlı şekilde azaldığını belirtmişler (142).

Biz de çalışmaya dahil edilen hastalarımızda diabet süresi ile derin kapiller pleksustaki VD arasında orta dereceli negatif bir korelasyon saptadık. Bunun hastalığın şiddetlenmesinin VD'yi azaltmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük.

Diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu, HT regülasyonu, lipit profilin düzenlenmesi DRP tedavisinde ilk basamaktır. Birleşik Krallık Prospektif Diabet Çalışması(UKPDS)'nda hem tip 1 hem tip 2 DM'de sıkı glisemik kontrolün diyabetik retinopati gelişimini ve ilerlemesini engellediği gösterilmiştir (92).

Storch ve ark. 36 hastanın erken evre diyabetik retinopati olan 36 gözünde yaptıkları bir çalışmada FAZ alanı ile EİDGK arasında korelasyon saptamamışlardır (143). Ancak; biz çalışmamızda, hastaların tedavi öncesi logMAR'a göre olan EİDGK ile tedavi öncesi yüzeysel FAZ alanı arasında orta düzeyde, negatif yönlü bir korelasyon saptadık. Bu farklılığın sebebinin, çalışma grubumuzun ağırlıklı olarak ileri evre DRP'si olan hastalardan oluşmasından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yine Storch ve ark. aynı çalışmasında diyabetik retinopatinin erken evrelerindeki hastalarda FAZ ile HbA1c veya diabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiş. Ancak aynı çalışmada, daha büyük FAZ alanına sahip hastalarda daha yüksek HbA1c seviyeleri ve daha uzun süredir devam eden diabet öyküsü eğilimi gözlemlenmiş (143). Benzer şekilde biz de hastaların tedavi öncesi HbA1c düzeyi ile EİDGK, FAZ alanı ve VD parametreleri açısından anlamlı bir korelasyon tespit etmedik.

WESDR çalışma grubu yayınladığı sonuçlarda, erkeklerde DR prevelansının daha yüksek olduğunu belirtmişler (144). Bizim de hastalarımızın %65,4'ü erkek, %34,6'sı kadındı.

Çalışmamızda; tedavi öncesi OKTA ölçümlerinde cinsiyete göre anlamlı farklılıkların görüldüğü parametreler olduğunu gördük. YKP ölçümlerinde, parafoveal nazal ($p=0,004$), temporal ($p=0,006$), inferior ($p=0,030$) ve ortalama

($p=0,011$) VD ölçümlerini erkeklere göre kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulduk. DKP ölçümlerinde ise parafoveal nazal ($p=0,016$) ve temporal VD ($p=0,004$) parametrelerini yine kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulduk.

Ancak çalışmamızdaki kadın hasta sayısının 9 olması anlamlı bir sonuca varmamıza engel olabilir.

Toma ve ark., 49 santral mikroanevrizması olan göz ve 48 santral mikroanevrizması olmayan göz olmak üzere toplam 97 gözde yaptıkları kesitsel bir çalışmada her iki grubun OKT ve OKTA bulgularını kıyaslamışlar. Sonuçlara bakıldığında OKT parametrelerinde iki grup arasında anlamlı farklılık görmemişler. Ancak hem DKP hem de YKP FAZ değerlerinde mikroanevrizması olan gözlerde anlamlı artış saptamışlar. Ayrıca aynı grupta YKP VD ortalaması ve nazal kadranda, DKP'ta ise alt kadranda VD ölçümleri mikroanevrizması olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak düşük olduğunu görmüşler(145).

Feng ve ark. 32 hastanın 32 gözünde yaptıkları bir çalışmada 6x6 OKTA aracılığıyla PRF öncesi ve tedavi tamamlandıktan sonraki 1.,3.,6. Aylarda NVE alanlarını hesaplamışlar. Başlangıç ile karşılaştırıldığında, tüm kontrollerde NVE alanında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamışlar (146).

Literatürde FAZ alanının eksen oranı (AR), ACI (acircularity index) ve CI ile ilgili çalışmalar oldukça azdır. Krawitz ve ark. çalışmalarında; AR'deki artışın, retinopati evresinin kötüleşmesi ile ilişkili olduğu yönünde bulgular elde etmişler. Bunu da DR'deki hastalık şiddeti arttıkça FAZ alanının artışına bağlamışlar (147).

Biz de hastalarımızda lazer öncesi AR ve CI ile tedavi sonrası kontrollerde yapılan ölçümlerde anlamlı farklılık saptamadık. Ancak geliştirilen çalışmalarda CI, ACI, AR ölçümlerinin hastalığın evresini belirlemede faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Huang ve ark. şiddetli NPDR ve PDR olan intravitreal enjeksiyon yapılmamış olan 21 gözde yaptıkları bir çalışmada OKT ve OKTA ile PRF öncesi ve sonrası 1.,3-6. Ve 12. aydaki kontrollerini görmüşler. Başlangıç ile karşılaştırıldığında, PRF sonrası kontrollerde EİDGK, maküler ve peripapiller VD ve subfoveal koroid kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlar.

Bu çalışmada ganglion hücre tabakası kalınlığında, PRF sonrası 1. ayda anlamlı bir artış izlenirken uzun vadeli takip sürecinde ise bu parametre kademeli olarak başlangıç seviyelerine geri dönmüştür (148).

Demirok ve ark., PRF öncesi ve sonrası 1.,6. ve 12. aydaki ganglion hücre tabakası kompleksi ölçümleri ve Santral makula kalınlığını araştırdıkları, enjeksiyon uygulanmayan 25 gözde yaptıkları bir çalışmada PRF sonrası erken dönemde ganglion hücre kompleksi kalınlığında artış gözlemiş; ancak 6. aya gelindiğinde bu değerlerin lazer öncesi değerlerine geri döndüğü görülmüştür.

Makulada meydana gelen değişimler veya ganglion hücre tabakası kalınlığındaki farklılıkların, PRF sonrası görme keskinliği üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığını görmüşler (149).

Bizim de çalışmamızda benzer şekilde ganglion hücre tabakası kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermese de tedavi sonrası 1. ve 3. ayda, PRF öncesine göre yükselme eğilimindeyken 6. ayda tedavi öncesi değerine yaklaşmıştır.

Gözlemsel çalışmalar, PRF'nin en önemli yan etkisinin maküler ödem olduğunu göstermiştir. Maküler ödem, genellikle geçici olmakla birlikte görme kaybına neden olabilmektedir. PRF ile anti-VEGF veya steroid kombinasyonunu inceleyen çalışmalar, PRF'ye bağlı maküler ödem riskinde belirgin bir azalma olduğunu bildirmiştir.

PRF'ye ek olarak anti-VEGF uygulanan hastalarla sadece PRF uygulanan hastaların sonuçlarının değerlendirildiği 11 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde; kombinasyon tedavisinin (PRF + anti-VEGF) daha faydalı olduğu sonucuna ulaşılmış. PRF ile anti-VEGF tedavisinin birlikte uygulanması, PRF monoterapisine kıyasla diyabetik retinopatiye bağlı görme kaybını geciktirmede daha etkili olup, aynı zamanda NVD, NVE ve SMK'nin azalmasına da katkıda bulunmaktadır. Önemli bir nokta ise, kombinasyon tedavisinde yan etkinin monoterapiye kıyasla daha fazla olmadığı görülmüş.

Ayrıca, kombinasyon tedavisinin maküler ödemli hastalar da dahil tüm PDR hastalarında, olmak üzere, EİDGK'yi anlamlı şekilde iyileştirdiği ve SMK'yi azalttığı gözlemlenmiştir (150).

Koca ve ark. konvansiyonel lazer ve PASCAL uygulamalarının makula ve optik disk üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için yaptıkları retrospektif bir çalışmada 30 konvansiyonel lazer uygulanan hastanın, 27 de PASCAL uygulanan hastanın OKT değişimlerini karşılaştırmışlar ve diyabetik retinopati tedavisinde kullanılan konvansiyonel ve pattern lazer sistemlerinin, uzun vadede SMK artışına ve RNFL (retina sinir lifi tabakası) kalınlığında incelmeye neden olduğunu ancak bu değişimin patern lazere kıyasla konvansiyonel lazer grubunda daha belirgin olduğu sonucuna varmışlardır (151).

Bizim çalışmamız da PASCAL lazer uygulamalarında OKTA değişimlerinin değerlendirildiği az sayıda çalışmalardan biridir. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, intravitreal enjeksiyon ve pars plana vitrektomi (PPV) gerekliliği nedeniyle çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısının sınırlı olması ve çalışmanın tek merkezli yürütülmesi yer almaktadır. Ayrıca, 3×3 mm OKTA taramalarının yalnızca maküler bölgeyi göstermesi nedeniyle, periferde PRF uygulanan noktaların değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Bunun yanı sıra, etik nedenlerle tedavisiz bırakılabilecek PDR hastalarının bulunmaması, bir kontrol grubunun oluşturulmasını engellemiştir.

6. SONUÇLAR

Fundus Floresein Anjiyografi ile PDR tanısı konulan hastalarda PRF'nin, optik koherens tomografi ve optik koherens tomografi anjiyografi parametreleri kullanılarak retinal mikrovasküler yapı ve retina anatomisi üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza, daha önce herhangi bir lazer tedavisi uygulanmamış ve intravitreal enjeksiyon tedavisi almamış gözler dahil edildi. PRF öncesinde gerçekleştirilen tetkikler ile karşılaştırıldığında, tedavinin tamamlanmasını takiben 3. ve 6. aylarda santral koroidal kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gözlemlendi.

Ayrıca, tedavi öncesi değerlere kıyasla, tedavi sonrası takiplerde parafoveal bölge kalınlığında ve tüm kadrantlardaki ortalama retina kalınlığı değerlerinde anlamlı bir artış saptandı. Literatürde diyabetik retinopati gelişen hastalarda, normal popülasyona göre FAZ alanının genişlediği bilinirken, bu çalışmada da lazer öncesi dönemde ölçülen FAZ değerlerinin, lazer sonrası 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak azaldığı görüldü.

Tedavi öncesi FAZ alanı ile logMAR cinsinden EİDGK arasında pozitif yönlü orta düzey bir kolesyon bulundu.

Literatürde, PRF sonrası erken dönemde OKT ve OKTA parametrelerini değerlendiren çalışmaların sayısı sınırlıdır. Özellikle yapılan benzer çalışmaların konvansiyonel lazer sonuçlarını gözlemlediği fark edilmiştir. Çalışmamız, PASCAL lazer ile yapılmış olup dahil edilen göz sayısı açısından öncü çalışmalar arasında yer almaktadır. PDR tedavisinde PRF ile birlikte çoğunlukla anti-VEGF tedavi ihtiyacı da geliştiği için, daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmaların yapılamadığını düşünmekteyiz. PRF'nin makula mikrovasküleritesine etkisini değerlendirmek için daha geniş hasta grubuyla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Proliferatif Diyabetik Retinopati tanısı olan gözlerde panretinal fotokoagülasyon (PRF) tedavisinin makulanın anatomik ve mikrovasküler yapısı üzerine olan değişikliklerini incelemek.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları bölümü poliklinik ve retina birimine başvuran daha önce herhangi bir lazer tedavisi uygulanmamış PDR tanılı lazer tedavisi gerekliliği olan Tip 2 DM tanılı 26 hastanın 39 gözü dahil edildi. PRF tedavisi öncesi ve sonrası 1., 3. ve 6. aylarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, yapılan tüm oftalmolojik muayeneleri, çekilen optik koherens tomografi ve optik koherens tomografi anjiografi tetkiklerinin verileri not edildi. OKT cihazında santral ve parafoveal retina kalınlıkları, ganglion hücre tabakası kalınlığı ve submaküler koroid kalınlığı ölçümleri yapıldı. OKTA cihazında ise derin ve yüzeyel kapiller pleksus FAZ alanları ve her iki pleksusta santral ve parafoveal 4 kadran vasküler dansite (%) ölçümleri not edildi. Daha sonra FAZ görüntüleri ImageJ uygulamasında değerlendirilerek dairesellik indeksi (Circularity index), perimetri değeri hesaplanarak kaydedildi. Ayrıca hastaların bilinen diabetes mellitus (DM) tanı süresi, DM tedavisi için hangi tedavileri aldığı ve PRF tedavisi öncesi HbA1c değerleri not edildi.

Hastaların yaş ortalaması; $57,35 \pm 12,06$ idi. Tedavi öncesi HbA1c değerleri ortalaması; $8,5 \pm 1,73$ olarak bulundu. Tedavi öncesi santral koroidal kalınlık ortalaması $272,85 \pm 62,28$ mikrometre olarak bulundu. Tedavi tamamlandıktan sonraki 1.ayda bu değer $265,74 \pm 60,66$ iken, 3. ayda $261,23 \pm 54,42$ ve 6. ayda $257,03 \pm 56,22$ olarak bulundu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FAZ alanında tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3.($p < 0.001$) ve 6. Aylarda($p < 0.001$) anlamlı azalma olduğu görüldü. FAZ alanının dairesellik indeksi ve perimetri değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. EİDGK'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası kontrollerde anlamlı bir değişim görülmedi.

PRF tedavisi sonrası, santral koroidal kalınlıkta anlamlı bir azalma tespit edilmiştir, bu durum PRF'nin koroidal dolaşım üzerindeki etkisini desteklemektedir. Ayrıca FAZ alanında 3. ve 6. aylarda anlamlı bir daralma gözlemlenmiş olup, bu sonuç

PRF'nin maküler iske­miyi kontrol altına almadaki potansiyel rolünü gösterir niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, panretinal fotokoagölasyon, optik koherens tomografi anjiografi, foveal avasküler zon



8. ABSTRACT

To investigate the anatomical and microvascular changes in the macula following panretinal photocoagulation (PRP) treatment in eyes diagnosed with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

This study included 39 eyes of 26 patients diagnosed with PDR requiring laser treatment who presented to the outpatient clinic and Retina Unit of the Department of Ophthalmology at Akdeniz University Faculty of Medicine. None of the included patients had previously undergone any laser treatment.

Best corrected visual acuity (BCVA), comprehensive ophthalmologic examinations, optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) were performed before PRP treatment and at months 1, 3, and 6 posttreatment. OCT parameters included central and parafoveal retinal thickness, ganglion cell layer thickness, and submacular choroidal thickness measurements. In OCTA, the FAZ (foveal avascular zone) areas in both the deep and superficial capillary plexuses were measured, along with vascular density (%) in the central and four parafoveal quadrants of both plexuses. FAZ images were analyzed using the ImageJ software and circularity index, perimeter value were calculated.

Additionally, the duration of diabetes mellitus (DM), the type of DM treatment received, and pre-PRP HbA1c levels were recorded.

The mean age of the patients was 57.35 ± 12.06 years, and the mean pre-treatment HbA1c level was 8.5 ± 1.7 . The mean pretreatment central choroidal thickness was 272.85 ± 62.28 μm , which decreased to 265.74 ± 60.66 μm at month 1, 261.23 ± 54.42 μm at month 3, and 257.03 ± 56.22 μm at month 6 post-treatment. This reduction was statistically significant ($p < 0.001$).

A significant decrease in FAZ area was observed at months 3 ($p < 0.001$) and 6 ($p < 0.001$) post-treatment compared to baseline. However, no significant differences were detected in FAZ circularity index (CI) and perimeter values. No significant change was observed in BCVA across follow-up visits compared to baseline.

A significant reduction in central choroidal thickness was observed following PRP treatment, supporting the impact of PRP on choroidal circulation. Additionally, a significant narrowing of the FAZ area was detected at months 3 and 6, indicating the potential role of PRP in controlling macular ischemia.

Key words: Diabetic retinopathy, panretinal photocoagulation, optical coherence tomography angiography, foveal avascular zone



9. KAYNAKLAR

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov 1;157.
2. Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *British Journal of Ophthalmology.* 1995 Apr 1;79(4):362–7.
3. Robison WG, Kador PF, Kinoshita JH. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science.* 1983 Sep 16;221(4616):1177–9.
4. Martinez-Zapata MJ, Salvador I, Martí-Carvajal AJ, Pijoan JI, Cordero JA, Ponomarev D, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Mar 20;3(3):CD008721.
5. Toma C, Cavallari E, Varano P, Servillo A, Gatti V, Ferrante D, et al. Microvascular changes in eyes with non-proliferative diabetic retinopathy with or without macular microaneurysms: an OCT-angiography study. *Acta Diabetol.* 2024;
6. Ding S, Kumar S, Mok P. Cellular Reparative Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells for Retinal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 28;18(8):1406.
7. Trivio A, de R, Rojas B, Gallego BI, Ramirez AI, Salazar JJ, et al. Effects of Hypercholesterolaemia in the Retina. In: *Ocular Diseases.* InTech; 2012.
8. Kim SJ, Fawzi A, Kovach JL, Patel S, Recchia FM, Sobrin L, et al. Editorial Committee BCSC ® Basic and Clinical Science Course TM Retina and Vitreous 12. 2024;
9. Lamb TD, Collin SP. Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Dec;8(12):960–76.

10. Soucy E, Wang Y, Nirenberg S, Nathans J, Meister M. A Novel Signaling Pathway from Rod Photoreceptors to Ganglion Cells in Mammalian Retina. *Neuron*. 1998 Sep;21(3):481–93.
11. Crooks J, Kolb H. Localization of GABA, glycine, glutamate and tyrosine hydroxylase in the human retina. *Journal of Comparative Neurology*. 1992 Jan 15;315(3):287–302.
12. Davanger S, Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Glutamate, GABA, and glycine in the human retina: An immunocytochemical investigation. *Journal of Comparative Neurology*. 1991 Sep 22;311(4):483–94.
13. Chaya T, Matsumoto A, Sugita Y, Watanabe S, Kuwahara R, Tachibana M, et al. Versatile functional roles of horizontal cells in the retinal circuit. *Sci Rep*. 2017 Jul 17;7(1):5540.
14. Brar VS, Couser NL, Singh Dhalla M, Goldman DJ, Kang KB, Richards NQ, et al. Editorial Committee BCSC ® Basic and Clinical Science Course ™ Fundamentals and Principles of Ophthalmology 2. 2024;94–5.
15. Aydın P., Akova YA. Retinanın Embriyogenezi ve Fizyolojisi. *Temel Göz Hastalıkları 3. baskı*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2015.
16. Kumar A. *Retina: Medical & Surgical Management*: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited; 2018. 2018;
17. Sadda SVR, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Wiedemann P.Freund KB, et al. *Ryan's Retina*: Elsevier Health Sciences; 2022.
18. Livre de Lyon. *Retinal Vascular Diseases*. 2021. 6–6 p.
19. Habibi-Kavashkobie MR, Scorza T, Oubaha M. Senescent Cells: Dual Implications on the Retinal Vascular System. *Cells*. 2023 Sep 23;12(19).
20. Feke GT, Zuckerman R, Green GJ, Weiter JJ. Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983 Jan;24(1):136–41. faw
21. Geitzenauer W, Hitzenberger CK, Schmidt-Erfurth UM. Retinal optical coherence tomography: past, present and future perspectives. *British Journal of Ophthalmology*. 2011 Feb 1;95(2):171–7.

22. Hayreh SS. The Cilio-Retinal Arteries. *British Journal of Ophthalmology*. 1963 Feb 1;47(2):71–89.
23. AHMET B. BİLGİN. Retinanın Vasküler Anatomisi . *RETİNA VİTREUS*. 2012;(20):1–5.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32 Suppl 1(Suppl 1):S13-61.
25. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001 Dec;414(6865):782–7.
26. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, Regional, And Global Trends In Fasting Plasma Glucose And Diabetes Prevalence Since 1980: Systematic Analysis Of Health Examination Surveys And Epidemiological Studies With 370 Country-Years And 2·7 Million Participants. *The Lancet*. 2011 Jul;378(9785):31–40.
27. Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and Weight in Comparative Studies of Bariatric Surgery vs Conventional Medical Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2014 Mar 28;24(3):437–55.
28. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D’Agostino R, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA*. 2017 Feb 28;317(8):825.
29. Diress M, Wagle SR, Lim P, Foster T, Kovacevic B, Ionescu CM, et al. Advanced drug delivery strategies for diabetic retinopathy: current therapeutic advancement, and delivery methods overcoming barriers, and experimental modalities. *Expert Opin Drug Deliv*. 2024 Dec 10;21(12):1859–77.
30. Lei Y, Wang Y, Tang S, Yang J, Lai D, Qiu Q. The adaptive immune system in the retina of diabetics. *Surv Ophthalmol*. 2024 Nov;
31. Sun XJ, Zhang GH, Guo CM, Zhou ZY, Niu YL, Wang L, et al. Associations between psycho-behavioral risk factors and diabetic retinopathy: NHANES (2005–2018). *Front Public Health*. 2022 Sep 15;10.

32. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2011 Sep;30(5):343–58.
33. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabetic Medicine.* 2008 Aug 18;25(s2):20–4.
34. Aiello LP. Diabetic Retinopathy and Other Ocular Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care.* 2014 Jan 1;37(1):17–23.
35. Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, Sohail A, Lim CW. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jan 17;10(1):53–63.
36. Romeo G, Liu WH, Asnaghi V, Kern TS, Lorenzi M. Activation of Nuclear Factor- κ B Induced by Diabetes and High Glucose Regulates a Proapoptotic Program in Retinal Pericytes. *Diabetes.* 2002 Jul 1;51(7):2241–8.
37. Munjral S, Maindarkar M, Ahluwalia P, Puvvula A, Jamthikar A, Jujaray T, et al. Cardiovascular Risk Stratification in Diabetic Retinopathy via Atherosclerotic Pathway in COVID-19/Non-COVID-19 Frameworks Using Artificial Intelligence Paradigm: A Narrative Review. *Diagnostics.* 2022 May 14;12(5):1234.
38. Damle D, Karambelkar V. Study of proliferative diabetic retinopathy and its correlation with hypertension, dyslipidaemia and diabetic nephropathy. *Int J Health Sci (Qassim).* 2022 May 4;6298–306.
39. Bulum T, Tomić M, Vrabec R, Brkljačić N, Ljubić S. Systolic and Diastolic Blood Pressure Are Independent Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Biomedicines.* 2023 Aug 10;11(8):2242.
40. TODAY Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care.* 2013 Jun;36(6):1772–4.
41. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *J Cell Biochem.* 2017 Nov 31;118(11):3577–85.

42. Wang Z, Bai X, Wang M, Li F, Sun T, Liu W, et al. Risk factors for diabetic retinopathy in young and middle-aged patients: a retrospective study. *BMC Ophthalmol.* 2024 Dec 23;24(1):544.
43. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2004 May;18(3):160–4.
44. Demircan S PE. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödem’de Sistemik ve Genetik Risk Faktörleri. . *Güncel Retina* 2018;2(2):102-107. 2018;102–7.
45. Morya AK, Ramesh PV, Nishant P, Kaur K, Gurnani B, Heda A, et al. Diabetic retinopathy: A review on its pathophysiology and novel treatment modalities. *World J Methodol.* 2024 Dec 20;14(4).
46. Steinmetz PR, Balko C, Gabbay KH. The Sorbitol Pathway and the Complications of Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 1973 Apr 19;288(16):831–6.
47. Wang QJ. PKD at the crossroads of DAG and PKC signaling. *Trends Pharmacol Sci.* 2006 Jun;27(6):317–23.
48. Steinmetz PR, Balko C, Gabbay KH. The Sorbitol Pathway and the Complications of Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 1973 Apr 19;288(16):831–6.
49. Ibrahim AS, El-Remessy AB, Matragoon S, Zhang W, Patel Y, Khan S, et al. Retinal Microglial Activation and Inflammation Induced by Amadori-Glycated Albumin in a Rat Model of Diabetes. *Diabetes.* 2011 Apr 1;60(4):1122–33.
50. Yamagishi S ichi, Matsui T. Advanced Glycation End Products (AGEs), Oxidative Stress and Diabetic Retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011 Mar 1;12(3):362–8.
51. Yamagishi S, Matsui T, Inoue H. Inhibition by advanced glycation end products (AGEs) of pigment epithelium-derived factor (PEDF) gene

- expression in microvascular endothelial cells. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31(5–6):227–32.
52. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Hazariwala KM, Cooper-DeHoff R, Caballero S, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care.* 2000 Apr 1;23(4):504–9.
 53. Boulton M, Gregor Z, McLeod D, Charteris D, Jarvis-Evans J, Moriarty P, et al. Intravitreal growth factors in proliferative diabetic retinopathy: correlation with neovascular activity and glycaemic management. *British Journal of Ophthalmology.* 1997 Mar 1;81(3):228–33.
 54. Jousseaume AM, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, et al. Retinal Vascular Endothelial Growth Factor Induces Intercellular Adhesion Molecule-1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Initiates Early Diabetic Retinal Leukocyte Adhesion in Vivo. *Am J Pathol.* 2002 Feb;160(2):501–9.
 55. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003 Sep;110(9):1677–82.
 56. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991 May;98(5 Suppl):766–85.
 57. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010 Jul 10;376(9735):124–36.
 58. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine.* 2012 Mar 29;366(13):1227–39.
 59. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991 May;98(5 Suppl):786–806.
 60. YANOFF M, DUKER JS. Yanoff Ophthalmology, 6th Edition. 2023;546–7.

61. Kalra G, Kar SS, Sevgi DD, Madabhushi A, Srivastava SK, Ehlers JP. Quantitative Imaging Biomarkers in Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Eye Disease: A Step Closer to Precision Medicine. *J Pers Med*. 2021 Nov 8;11(11):1161.
62. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020 Jan 4;12.
63. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical Coherence Tomography. *Science* (1979). 1991 Nov 22;254(5035):1178–81.
64. Lee J, Bosen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology Management*. In 2015. p. 4446–8.
65. Özdemir Hakan EC. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Optik Koherens Tomografi bulguları, Review, *Güncel Retina*. 2018;
66. Saxena S. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Based Alterations in Macular Thickness and Inner Segment Ellipsoidare Associated with Severity of Diabetic Retinopathy. *Int J Ophthalmol Clin Res*. 2015 Feb 28;2(1).
67. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. In: Virgili G, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
68. Szeto SKH, Lai TYY, Vujosevic S, Sun JK, Sadda SR, Tan G, et al. Optical coherence tomography in the management of diabetic macular oedema. *Prog Retin Eye Res*. 2024 Jan;98:101220.
69. Chua J, Tan B, Wong D, Garhöfer G, Liew XW, Popa-Cherecheanu A, et al. Optical coherence tomography angiography of the retina and choroid in systemic diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2024 Nov;103:101292.
70. Tun YZ, Aimmanee P. A Complete Review of Automatic Detection, Segmentation, and Quantification of Neovascularization in Optical

- Coherence Tomography Angiography Images. *Diagnostics*. 2023 Nov 9;13(22):3407.
71. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. *Opt Express*. 2006 Aug 21;14(17):7821.
 72. Leitgeb RA, Werkmeister RM, Blatter C, Schmetterer L. Doppler Optical Coherence Tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Jul;41:26–43.
 73. Mariampillai A, Standish BA, Moriyama EH, Khurana M, Munce NR, Leung MK, et al. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2008 Jul 1;33(13):1530–2.
 74. Waheed NK, Moulton EM, Fujimoto JG, Rosenfeld PJ. Optical Coherence Tomography Angiography of Dry Age-Related Macular Degeneration. In 2016. p. 91–100.
 75. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012 Feb 13;20(4):4710.
 76. Braaf B, Gräfe MGO, Uribe-Patarroyo N, Bouma BE, Vakoc BJ, de Boer JF, et al. OCT-Based Velocimetry for Blood Flow Quantification. In: *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 161–79.
 77. Lee JC, Wong BJ, Tan O, Srinivas S, Sadda SR, Huang D, et al. Pilot Study of Doppler Optical Coherence Tomography of Retinal Blood Flow Following Laser Photocoagulation in Poorly Controlled Diabetic Patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013 Sep 9;54(9):6104.
 78. Braaf B, Gräfe MGO, Uribe-Patarroyo N, Bouma BE, Vakoc BJ, de Boer JF, et al. OCT-Based Velocimetry for Blood Flow Quantification. In: *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 161–79.
 79. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Features Of Diabetic Retinopathy. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2371–6.

80. Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD, Mo S, Fawzi AA, Linderman RE, et al. Earliest Evidence of Preclinical Diabetic Retinopathy Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography Perfused Capillary Density. *Am J Ophthalmol*. 2019 Jul;203:103–15.
81. Schottenhamml J, Moulton EM, Ploner S, Lee B, Novais EA, Cole E, et al. An Automatic, Intercapillary Area-Based Algorithm For Quantifying Diabetes-Related Capillary Dropout Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2016 Dec;36(Supplement 1):S93–101.
82. Alibhai AY, Moulton EM, Shahzad R, Rebhun CB, Moreira-Neto C, McGowan M, et al. Quantifying Microvascular Changes Using OCT Angiography in Diabetic Eyes without Clinical Evidence of Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2018 May;2(5):418–27.
83. Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, Zawadzki RJ, Morse LS, Park SS, et al. Phase-Variance Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):180–7.
84. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement Of Foveal Avascular Zone In Diabetic Eyes Evaluated By En Face Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2377–83.
85. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016 Jun 4;254(6):1051–8.
86. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal Vascular Perfusion Density Mapping Using Optical Coherence Tomography Angiography In Normals And Diabetic Retinopathy Patients. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2353–63.
87. Marmor MF. Fluorescein Angiography. *Archives of Ophthalmology*. 2011 Jul 1;129(7):943.
88. O’goshi K, Serup J. Safety of sodium fluorescein for *in vivo* study of skin. *Skin Research and Technology*. 2006 Aug 4;12(3):155–61.

89. Xu R, Teich W, Frenzel F, Hoffmann K, Radke J, Rösler J, et al. Optical Characterization of Sodium Fluorescein In Vitro and Ex Vivo. *Front Oncol*. 2021 May 10;11.
90. Rabiolo A, Parravano M, Querques L, Cicinelli MV, Carnevali A, Sacconi R, et al. Ultra-wide-field fluorescein angiography in diabetic retinopathy: a narrative review. *Clinical Ophthalmology*. 2017 Apr;Volume 11:803–7.
91. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D’Amico DJ, Kiss S. ULTRA–WIDE-FIELD ANGIOGRAPHY IMPROVES THE DETECTION AND CLASSIFICATION OF DIABETIC RETINOPATHY. *Retina*. 2012 Apr;32(4):785–91.
92. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854–65.
93. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. *Ophthalmology*. 1995 Jan;102(1):7–16.
94. Bridges WB. Laser Oscillation In Singly Ionized Argon In The Visible Spectrum. *Appl Phys Lett*. 1964 Apr 1;4(7):128–30.
95. Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Oct 7;79(5):435–40.
96. Treatment Techniques and Clinical Guidelines for Photocoagulation of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 1987 Jul;94(7):761–74.
97. Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumura M. Upregulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*. 2001 Sep;132(3):427–9.
98. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Diseases. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:1–6.

99. Everett LA, Paulus YM. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2021 Sep 6;21(9):35.
100. Little HL, Zweng HC, Peabody RR. Argon laser slit-lamp retinal photocoagulation. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1970;74(1):85–97.
101. Smiddy WE. Diode Endolaser Photocoagulation. *Archives of Ophthalmology.* 1992 Aug 1;110(8):1172.
102. Law NM, Fan RF. Clinical experience with the laser indirect ophthalmoscope. *Ann Acad Med Singap.* 1991 Nov;20(6):750–4.
103. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1981 Jul;88(7):583–600.
104. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, Wiltberger MW, Mordaunt D, Marcellino GR, et Al. Semiautomated Patterned Scanning Laser For Retinal Photocoagulation. *Retina.* 2006 Mar;26(3):370–6.
105. Vujosevic S, Martini F, Convento E, Longhin E, Kotsafti O, Parrozzani R, et al. Subthreshold Laser Therapy for Diabetic Macular Edema: Metabolic and Safety Issues. *Curr Med Chem.* 2013 Jul 1;20(26):3267–71.
106. Kernt M, Kampik A, Neubauer, Langer, Wolf, Kozak, et al. Navigated Macular Laser Decreases Retreatment Rate For Diabetic Macular Edema: A Comparison With Conventional Macular Laser. *Clinical Ophthalmology.* 2013 Jan;121.
107. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* 1984 Dec;91(12):1464–74.
108. Javadzadeh A. The Effect Of Posterior Subtenon Methylprednisolone Acetate In The Refractory Diabetic Macular Edema: A Prospective Nonrandomized Interventional Case Series. *BMC Ophthalmol.* 2006 Dec 4;6(1):15.

109. Kim EJ, Lin W V., Rodriguez SM, Chen A, Loya A, Weng CY. Treatment of Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2019 Sep 29;19(9):68.
110. Sun JK, Jampol LM. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2019;62(4):225–30.
111. Sharma T, Fong A, Lai TY, Lee V, Das S, Lam D. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016 May 11;44(4):340–54.
112. Fawzi AA, Fayed AE, Linsenmeier RA, Gao J, Yu F. Improved Macular Capillary Flow on Optical Coherence Tomography Angiography After Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2019 Oct 1;206:217–27.
113. Ruta LM, Magliano DJ, LeMesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabetic Medicine.* 2013 Apr 17;30(4):387–98.
114. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012 Mar;35(3):556–64.
115. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016 May 17;44(4):260–77.
116. Itaya M, Sakurai E, Nozaki M, Yamada K, Yamasaki S, Asai K, et al. Upregulation of VEGF in Murine Retina via Monocyte Recruitment after Retinal Scatter Laser Photocoagulation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2007 Dec 1;48(12):5677.
117. Chappelow A V., Tan K, Waheed NK, Kaiser PK. Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy: Pattern Scan Laser Versus Argon Laser. *Am J Ophthalmol.* 2012 Jan;153(1):137-142.e2.
118. Vangipuram G, Rezaei K. Optical coherence tomography angiography as an imaging modality for evaluation of diabetic macular edema. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12(4):359.

119. Domalpally A, Danis RP, White J, Narkar A, Clemons T, Ferris F, et al. Circularity Index as a Risk Factor for Progression of Geographic Atrophy. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2666–71.
120. Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016 May 7;254(5):873–9.
121. Lee JC, Wong BJ, Tan O, Srinivas S, Sadda SR, Huang D, et al. Pilot Study of Doppler Optical Coherence Tomography of Retinal Blood Flow Following Laser Photocoagulation in Poorly Controlled Diabetic Patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013 Sep 9;54(9):6104.
122. Abdelhalim AS, Abdelkader MFSO, Mahmoud MSED, Mohamed Mohamed AA. Macular vessel density before and after panretinal photocoagulation in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous*. 2022 Dec 14;8(1):21.
123. Sabaner MC, Dogan M, Akdogan M, Şimşek M. Panretinal laser photocoagulation decreases large foveal avascular zone area in non-proliferative diabetic retinopathy: A prospective OCTA study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Jun;34:102298.
124. Chatziralli I, Dimitriou E, Agapitou C, Kazantzis D, Kapsis P, Morogiannis N, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Changes in Macular Area in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy Treated with Panretinal Photocoagulation. *Biomedicines*. 2023 Nov 26;11(12):3146.
125. Lorusso M, Milano V, Nikolopoulou E, Ferrari LM, Cicinelli MV, Querques G, et al. Panretinal Photocoagulation Does Not Change Macular Perfusion in Eyes With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019 Mar;50(3):174–8.
126. Mirshahi A, Ghassemi F, Fadakar K, Mirshahi R, Bazvand F, Riazi-Esfahani H. Effects of panretinal photocoagulation on retinal vasculature and foveal avascular zone in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography: A pilot study. *J Curr Ophthalmol*. 2019 Sep;31(3):287–91.

127. Ganekal S, Soman M, Nair UK, Nair K. Effect of panretinal photocoagulation on macular morphology and thickness in eyes with proliferative diabetic retinopathy without clinically significant macular edema. *Clinical Ophthalmology*. 2012 Dec;2013.
128. McDonald HR, Schatz H. Macular Edema Following Panretinal Photocoagulation. *Retina*. 1985;5(1):5–10.
129. Lee SB, Yun YJ, Kim SH, Kim JY. Changes In Macular Thickness After Panretinal Photocoagulation In Patients With Severe Diabetic Retinopathy And No Macular Edema. *Retina*. 2010 May;30(5):756–60.
130. Acar OPA, Onur IU. Effect of panretinal photocoagulation on retina and choroid in diabetic retinopathy: An optical coherence tomography angiography study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022 Dec;40:103166.
131. Faghihi H, Riazi-Esfahani H, Khodabande A, Khalili Pour E, Mirshahi A, Ghassemi F, et al. Effect of panretinal photocoagulation on macular vasculature using optical coherence tomography angiography. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Jul 21;31(4):1877–84.
132. Sariyildiz C, Çiloğlu E, Yetkin E. Quantification of macular perfusion following panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy: An optical coherence tomography angiography study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023 Mar;41:103233.
133. Zhang Z, Meng X, Wu Z, Zou W, Zhang J, Zhu D, et al. Changes in Choroidal Thickness After Panretinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: A 12-Week Longitudinal Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015 Apr 29;56(4):2631.
134. Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, Yamashiro K, Nishijima K, Kamizuru H, et al. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Apr;43(4):1204–9.
135. Maharaj ASR, D'Amore PA. Roles for VEGF in the adult. *Microvasc Res*. 2007 Sep;74(2–3):100–13.

136. Laíns I, Figueira J, Santos AR, Baltar A, Costa M, Nunes S, et al. Choroidal Thickness in Diabetic Retinopathy. *Retina*. 2014 Jun;34(6):1199–207.
137. Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, Khan MA, Chiang A, Maguire JJ, et al. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology*. 2017 Feb;124(2):235–44.
138. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, et al. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019 May 1;42(5):875–82.
139. Song K, Jeong J, Kim MK, Kwon H, Baek K, Ko S, et al. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2019 May 7;10(3):745–52.
140. Onishi AC, Nesper PL, Roberts PK, Moharram GA, Chai H, Liu L, et al. Importance of Considering the Middle Capillary Plexus on OCT Angiography in Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018 Apr 23;59(5):2167.
141. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017 Jan 13;58(1):190.
142. Wang H, Liu X, Hu X, Xin H, Bao H, Yang S. Retinal and choroidal microvascular characterization and density changes in different stages of diabetic retinopathy eyes. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jul 25;10.
143. Storch MW, Zinser G, Lauermann P, Khattab MH, Nguyen-Höhl A, Raddatz D, et al. Influence of the Size of the Foveal Avascular Zone on Functional and Morphological Parameters in Patients with Early-Stage Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:1207–13.
144. Klein R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1984 Apr 1;102(4):520.

145. Toma C, Cavallari E, Varano P, Servillo A, Gatti V, Ferrante D, et al. Microvascular Changes In Eyes With Non-Proliferative Diabetic Retinopathy With Or Without Macular Microaneurysms: An OCT-Angiography Study. *Acta Diabetol.* 2024 Oct 24;
146. Feng HE, Weihong YU, Dong F. Observation Of Retinal Neovascularization Using Optical Coherence Tomography Angiography After Panretinal Photocoagulation For Proliferative Diabetic Retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2021 Jun 7;21(1):252.
147. Krawitz BD, Mo S, Geyman LS, Agemy SA, Scripsema NK, Garcia PM, et al. Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography angiography. *Vision Res.* 2017 Oct;139:177–86.
148. Huang T, Li X, Xie J, Zhang L, Zhang G, Zhang A, et al. Long-Term Retinal Neurovascular and Choroidal Changes After Panretinal Photocoagulation in Diabetic Retinopathy. *Front Med (Lausanne).* 2021 Oct 18;8.
149. Demirok G, Kocamaz MF, Topalak Y, Altay Y, Tabakci B, Şengün A. Changes in the Macular Ganglion Cell Complex Thickness and Central Macular Thickness after Argon Laser Panretinal Photocoagulation. *Semin Ophthalmol.* 2017 Nov 2;32(6):759–63.
150. Zhang W, Geng J, Sang A. Effectiveness of Panretinal Photocoagulation Plus Intravitreal Anti-VEGF Treatment Against PRP Alone for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 29;13.
151. Koca S, Kılıç D. Long-Term Longitudinal Retinal Changes After Conventional And Pattern Scan Laser Panretinal Photocoagulation In Diabetic Retinopathy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023 Dec;44:103845.