



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTİ-VEGF TEDAVİSİNE DİRENÇLİ DİYABETİK MAKULA
ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT
SONRASI OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ
(OKT-A) İLE MAKULAR VASKÜLER DENSİTE VE FOVEAL
AVASKÜLER ZON DEĞİŞİKLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali CEYLAN

Antalya, 2020



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTİ-VEGF TEDAVİSİNE DİRENÇLİ DİYABETİK MAKULA
ÖDEMİNDE İNTRAVİTREAL DEKSAMETAZON İMPLANT
SONRASI OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ
(OKT-A) İLE MAKULAR VASKÜLER DENSİTE VE FOVEAL
AVASKÜLER ZON DEĞİŞİKLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali CEYLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf AKAR

Antalya, 2020

ÖNSÖZ

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince emeğini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Yusuf AKAR' a, her zaman ilgisini ve desteğini gördüğüm teorik bilgi ve pratik becerilerimi kazanmamda katkıları bulunan hocalarım sayın Prof. Dr. K. Cemil APAYDIN' a, Prof. Dr. İclal YÜCEL' e, Prof. Dr. Yaşar DURANOĞLU' na, Prof. Dr. Mustafa ÜNAL' a, Doç. Dr. A. Burak BİLGİN' e, Doç. Dr. Deniz İLHAN' a, Doç. Dr. E. Betül TÜRKÖĞLU' na, Öğr. Gör. Dr. M. Erkan DOĞAN' a ve Öğr. Gör. Dr. Yusuf AYAZ' a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz ve ameliyathane hemşire ve personeline, tezimin hazırlık aşamasında istatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet YARDIMSEVER' e içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman sevgisi ve desteğiyle yanımda olan eşim Burcu BİLGİN CEYLAN' a, tüm eğitim hayatım boyunca türlü fedakârlıklarla bugüne gelmemi sağlayan ANNEM ve BABAMA ve tüm aileme şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	V
Şekiller Dizini	VII
Çizelgeler Dizini	VIII
1. GİRİŞ	
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi	2
2.2. Retinal Hücre ve Tabakalar	2
2.2.1. Santral retina:	7
2.2.1.1. Makula:	7
2.2.1.2. Umbo:	7
2.2.1.3. Foveola:	7
2.2.1.4. Fovea:	7
2.2.1.5. Parafovea:	8
2.2.1.6. Perifovea:	8
2.2.2. Periferik Retina:	8
2.3. Retinanın vasküler yapısı:	9
2.3.1. Koroidal dolaşım:	9
2.3.2. Retinal Dolaşım:	10
2.4. Diyabetik Retinopati:	11
2.4.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi:	11
2.4.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri:	12
2.4.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:	12
2.4.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri:	12
2.4.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi:	13
2.4.3.1. Vasküler Yapısal Değişiklikler:	13
2.4.3.2. Diyabetik Retinopati Patogenezinde Biyokimyasal Mekanizmaların Rolü:	14
2.4.3.3. İnflamasyon:	15
2.4.3.4. VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü):	15
2.4.4. Diyabetik Retinopatide Klinik Bulgular:	16
2.4.4.1. Mikroanevrizma:	16
2.4.4.2. Hemorajiler:	16
2.4.4.3. Sert Eksuda:	16

2.4.4.4. Yumuşak Eksuda:	16
2.4.4.5. Venöz boncuklanmalar:	17
2.4.4.6. İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA):	17
2.4.4.7. Neovaskülarizasyon:	17
2.4.5. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma:	17
2.4.5.1. Non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR):	18
2.5.3.1. Klinik ve FFA bulgularına göre:	22
2.5.4. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri:	24
2.5.4.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA):	24
2.5.4.2. Optik Koherens Tomografi (OKT):	25
2.5.4.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA):	28
2.5.5. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Tedavi:	35
2.5.5.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü:	35
2.5.5.2. Laser Fotokoagülasyon:	36
2.5.5.3. İntravitreal Enjeksiyon Tedavileri:	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM:	48
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	48
3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:	48
3.3. OKT ve OKT-Anjiyografi Görüntüleme:	50
3.3.1. Santral Retina Kalınlık (SRK) Ölçümü:	50
3.3.2. Koroid Kalınlık Ölçümü:	51
3.3.3. FAZ (Foveal Avasküler Zon) Alanı Ölçümü:	52
3.3.4. Vasküler Dansite Ölçümü:	53
3.4. İstatistiksel Analiz:	55
4. BULGULAR:	55
5. TARTIŞMA:	68
6. SONUÇLAR	77
7. ÖZET	78
8. ABSTRACT	80
9. KAYNAKLAR	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Anti-VEGF	Anti Vasküler Endotelyal Growth Faktör
ark.	Arkadaşları
DCCT	Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)
DM	Diyabetes Mellitus
DMÖ	Diyabetik Makuler Ödem
DR	Diyabetik Retinopati
EIDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM	Dış Limitan Membran
e-NOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentataz
ETDRS	Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
FAZ	Foveal Avasküler Zon
FFA	Fundus Floresein Anjiyografi
GCL	Gangliyon Hücre Tabakası
GİB	Göz İçi Basıncı
GK	Görme Keskinliği
HbA1c	Glikozile Hemoglobin
HT	Hipertansiyon
ICAM	Intrasellüler Adezyon Molekülü
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL	Interlökin
ILM	İç limitan membran
INL	İç Nükleer Tabaka
IRMA	İntraretinal Mikroanjiyopatiler
IS-OS	İç-Dış segment (Inner segment- outer segment)
IVTA	Intravitreal Triamsinolon Asetonid
KAMÖ	Klinik Anlamlı Makula Ödemi

KBY	Kronik Böbrek Yetersizliği
KNV	Koroidal Neovaskülerizasyon
LFK	Lazer Fotokoagülasyon
LogMAR	Logaryhtm of Minimum Angle of Resolution
MA	Mikroanevrizmalar
maks	maksimum
mm	milimetre
min	minimum
MK	Makula Kalınlığı
NFL	Sinir Lifi Tabakası
NPDR	Nonproliferatif Diyabetik Retinopativii
NV	Neovaskülerizasyon
OAD	Oral Anti Diyabetik
OD	Optik Disk
OKT	Optik Koherens Tomografi
OKT-A	Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OPL	Dış Nükleer Tabaka
ort	ortalama
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PIGF	Plesental Büyüme Faktörü
PKC	Protein Kinaz C
PRN	Gerektiğinde tedavi (Pro re Nata)
RPE	Retina Pigment Epiteli
SMK	Santral Makuler Kalınlık
std	standart deviasyon
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VCAM 1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
WESDR	Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy)
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Retinanın histolojik kesiti	3
2.2. Santral retina ve bölgeleri	9
2.3. OKT ile retina katmanlarının gösterilmesi	27
2.4. OKT’de DRIL varlığı	28
2.5. OKT ve OKT-A’ da retina katmanlarının birlikte gösterilmesi	31
2.6. Retina histolojik kesiti ile OKT-A’da retina katmanlarının birlikte gösterilmesi	32
2.7. Yüzeysel kapiller pleksus bölgesinde FAZ alanı sınırları	34
3.1. Santral retina kalınlık ölçümü	51
3.2. FAZ alan ölçülmesi	52
3.3. Yüzeysel vasküler dansitenin Grid skalası yerleştirilerek ölçülmesi	53
3.4. Segmentasyon yapılarak vasküler dansite ölçümünün gösterilmesi	54
3.5. OKT-A’da yüzeysel pleksus, derin pleksus, dış retina ve koryokapilleris tabakalarının gösterilmesi	54
4.1. DR evrelerine göre enjeksiyon sonrası görme keskinliği değişimi	58
4.2. Enjeksiyon sonrası zamanla GİB değişimi	59
4.3. Santral retina kalınlık değişimi	60
4.4. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında koroid kalınlık (KK) değişimi	61
4.5. Yüzeysel ve derin pleksustaki FAZ alanlarının enjeksiyon sonrasındaki değişimleri	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: DR evreleri ve klinik bulguları	19
2.2: FFA ve OKTA tetkiklerinin karşılaştırılması	33
4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet).	55
4.2: Çalışmaya dahil edilen hastaların DR evreleri	56
4.3: Çalışmaya dahil edilen hastaların laser tedavi durumları	56
4.4: Çalışmaya dahil edilen hastaların lens durumları	57
4.5: Çalışmaya dahil edilen hastaların deksametazon implant öncesi ile sonrasındaki EIDGK'leri	57
4.6: Deksametazon implant öncesi ve sonrasındaki göz içi basınç değişiklikleri	59
4.7: Deksametazon implant öncesi ve sonrasındaki 1. ay ile 3.aydaki santral retina kalınlık değişiklikleri	60
4.8: Deksametazon implant öncesi ve sonrasındaki 1. ay ile 3. aydaki koroid kalınlık değişiklikleri	61
4.9 : Enjeksiyon öncesi ve sonrasında yüzeysel pleksus FAZ alan değerleri	62
4.10: Enjeksiyon öncesi ve sonrasında yüzeysel pleksus FAZ alan değerleri	63
4.11: Tüm kadrantlardaki vasküler dansite değişiklikleri	65
4.12: Ortalama total vasküler dansitelerin yüzeysel ve derin pleksustaki değişiklikleri	66

1.GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) dünya çapında yüksek prevalansı ve neden olabileceği ciddi komplikasyonları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya nüfusunun %6' sında görülen diyabet en sık endokrin hastalıktır. Obezite, fiziksel inaktivite, yaşam süresinin artması ve tanı koymanın kolaylaşması sonucu diyabet ve komplikasyonları hızla artmaktadır. 2013 yılında dünya çapında 382 milyon insanın diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının 2035'te iki katına çıkacağı öngörülmektedir.¹ Birçok ülkede diyabetik retinopati (DR) 20-74 yaş arası erişkinlerde önlenabilir körlüğün en sık nedenidir.² Diyabetik maküler ödem (DMÖ), DM'ye bağlı makulopatinin ciddi bir komplikasyonu olup, görme kaybının en sık sebebidir.³

DMÖ insidans ve prevalansı diyabet tipine (Tip 1 veya Tip 2) ve hastalığın süresine bağlı olarak değişmektedir. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR), diyabetli hastalarda 10 yıllık total DMÖ gelişme insidansını; insülin kullanan Tip 1 DM hastalarında %20.1, Tip 2 DM hastalarında %25.4 olarak bildirmiştir.⁴ WESDR çalışmasında 20 yıldan daha uzun süreli Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında DMÖ prevalansı ise sırayla %28 ve %29 olarak bulunmuştur. Yine WESDR çalışmasından gelen uzun dönemli veriler Tip 1 diyabet olan kişilerin tanıdan itibaren 25 yıl içinde yaklaşık %29'unda DMÖ geliştiğini göstermektedir.⁵

DMÖ oluşumunda endotel disfonksiyonu ve kronik bir inflamasyonun rolü vardır. İnterlökin 6 ve 8 gibi inflamatuvar sitokinlerin, prostaglandinlerin ve vasküler endotelyal growth faktörü (VEGF)'nün oküler sıvılarda artışı sonucu kan-retina bariyerinde bozulma meydana gelmektedir. Sonuç olarak makulada ekstrasellüler lipid ve protein birikimi ortaya çıkmaktadır.⁶

OCT- anjiyografi (OCTA), kan akımındaki hareket kontrastını saptayarak, retina ve koroidin kapiller ağlarını ve dış retinayı boya kullanmadan görüntüleyen yeni bir fonksiyonel yöntemdir. Son yıllarda klinik kullanıma giren optik koherens tomografi anjiyografi (OCT-A), statik volumetrik anjiyografi bilgileri veren non-invasive bir yöntemdir. Vasküler sızıntıyı ve

boyanmayı gösteremez; ama bu dezavantajın bir faydası olarak da, hiperflöresans ile maskelenmediği için mikrovasküler yapıların yüksek kalitede detaylı görüntüleri oluşur. OCTA ile damarlardaki kan akımı kolayca saptanabildiğinden, hastalığın gelişimi ve tedavi cevabının izlenebilmesi için, her kontrol muayenesinde hastaya ve hekime ilave bir yük getirmeden kolayca yapılabilir.⁷

Çalışmamız Anti-VEGF tedavisine dirençli DMÖ hastalarında deksametazon implant tedavisi öncesi ve sonrasındaki retina makula katmanları, foveal avasküler zon (FAZ) genişliği ve damar yoğunluğu değişikliklerini karşılaştırmayı hedeflemektedir.

2.GENEL BİLGİLER

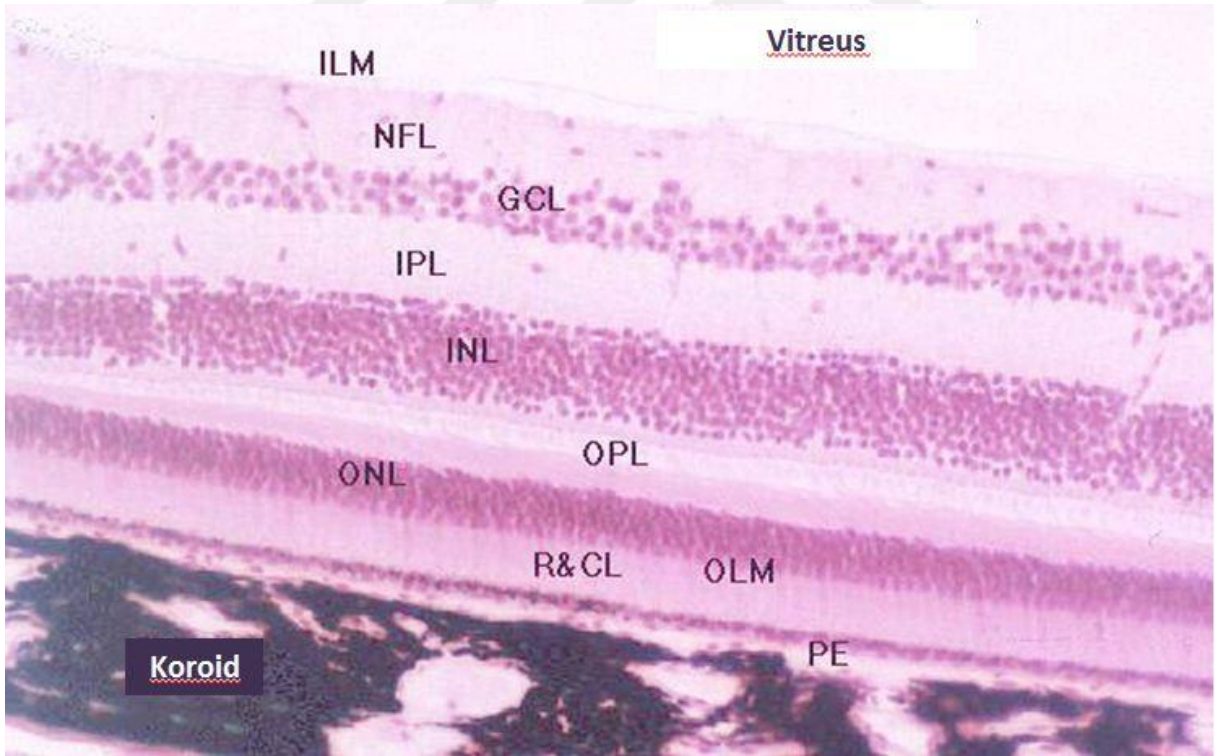
2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi

Retina, koroid ile vitreus arasında yer alan, ışığın nöral sinyallere dönüştürüldüğü en içteki göz tabakasıdır. Arkada optik sinirin kenarından başlayıp önde ora serrataya kadar uzanmaktadır. Kalınlığı ora serratada 0,1mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,56 mm'dir. Temel olarak 2 tabakadan oluşan retina, nöroektodermden orijin alır. İçteki nörosensöriyel tabaka; fotoreseptör hücreleri, bipolar hücreleri ve gangliyon hücreleri içerir. Dıştaki tabaka ise retina pigment epitelidir (RPE). Dış RPE ve iç nöral retina arasında potansiyel bir boşluk bulunur. Bu potansiyel fizyolojik boşluğa "subretinal alan" denir. Retina periferinde nörosensöriyel retina tabakaları ora serrataya kadar uzanır ve pars plananın nonpigmente siliyer epitel ile devam eder. Retina pigment epitel ise ora serratadan sonra pars plananın pigmente epitel ile devamlılık gösterir.

2.2. Retinal Hücre ve Tabakalar

Işık mikroskobu altında retina laminar yapıda izlenir. Bu görünüm dolayısıyla histolojik olarak retina önden arkaya doğru 10 tabakada incelenebilir.

1. İç limitan membran (İLM)
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotreseptör tabaka (rodlar ve konlar)
10. Retinal pigment epiteli.



Şekil 2.1: Retinanın histolojik kesiti

(Retina pigment epiteli (PE), Fotoresptör tabaka (R-CL), Dış limitan membran (OLM), Dış nükleer tabaka (ONL), Dış pleksiform tabaka (OPL), İç nükleer tabaka (INL), İç pleksiform tabaka (IPL), Ganglion hücre tabakası (GCL), Sinir lifleri tabakası (NFL), İç limitan membran(ILM)).

Bruch Membranı (Bazal lamina); Bu membran RPE den sonra gelen tabaka olup RPE ile koryokapillaris arasında yer almaktadır. Önde ora serrataya kadar uzanmaktadır. Elektron mikroskopisinde 5 tabaka şeklinde incelenmektedir;

- RPE bazal laminası
- İç kollajen tabakası
- Kalın elastik lif bandı
- Dış kollajen tabakası
- Koryokapillarisin bazal laminasıdır.

Retina Pigment Epiteli: Bruch zarı ile nörosensoryel retina arasında bulunan melanin ve lipofuksinden zengin, hegzagonal şekilli tek katlı pigmente hücrelerden oluşur. Koroid tabakasına sıkıca yapışıkır. Fotoresptör hücrelerine bakan apikal kısmı ve Bruch membranına bakan bazal kısmı vardır. RPE ile fotoresptör hücrelerini birbirine bağlayan hücreler arası bir bağ mevcut değildir ve arada potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Komşu RPE hücreleri birbirlerine zonula okludens ve zonula adherens olarak adlandırılan bağlantı kompleksleri ile bağlanırlar ve bu kompleksler dış kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu bariyer koryokapillarisdeki hücre dışı sıvının retina altı alana geçişini engeller. RPE hücreleri fotoresptör dış segmentindeki vitamin A metabolizması, fotoresptör dış segmentlerinin fagositozu, ısı transferi, interfotoresptör matriks içeriğinin üretimi ve devamı, ışığı absorbe ederek ışık saçılmasını engellemesi, konların dış segmentini saran kılıflarla metabolik alışveriş ve koryokapillaristen retinaya selektif aktif transport gibi retina için çok önemli olan birçok işte görev almaktadırlar.⁸

Fotoreseptör Tabaka: Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada rod ve kon olmak üzere 2 tip fotoreseptör hücre bulunmaktadır. İnsanlarda rod hücrelerinin sayısı 110-130 milyon, kon hücreleri 6.3-6.8 milyon arası değişmektedir. Foveada hiç rod bulunmazken konlar en yüksek yoğunluktadır.

Her fotoreseptör 6 kısımdan oluşmaktadır.

1. Dış segment: Görsel pigmentler bulunur, rod ve kon şeklinde isimlendirilmiştir
2. Silyum: dış segmenti iç segmente bağlayan tüp şeklindeki bağlantı kısmıdır.
3. İç segment (metabolik merkez): iki kısımdan oluşur, dış kısmına elipsoid denir ve mitokondri içerir. İç kısmına myoid denir, golgi, ribozom ve vezikül içerir. Bu bölümde protein sentezi olmaktadır.
4. Dış lif: iç segmenti hücre gövdesine bağlar. Neredeyse tamamen nükleustan oluşur ve dış nükleer tabakadadır.
5. Hücre gövdesi: Retinal pigment epiteli ile ilişkili kısım, görme pigmenti içeren diskleri bulunduran kısım
6. İç lif (sinaptik terminal): dış pleksiform tabakada bulunur. Özel sinaptik bir genişleme ile sonlanır.⁹

Dış Limitan Membran: Fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri ve Müller hücrelerinin dış uzantıları arasındaki zonula adherens tipinde bağlantılarca oluşturulmaktadır. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Gerçek bir membran değildir.

Dış Nükleer Tabaka: Fotoreseptör hücrelerinin gövde ile nükleuslarının oluşturduğu tabakadır.

Dış Pleksiform Tabaka: Fotoreseptör hücrelerin horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı tabakaya denir. Retinanın 1. sinaptik tabakasıdır. Rod sonlanması oval olduğundan ‘sferül’, kon sonlanması ise geniş ve ayaksı olmasından dolayı ‘pedikül’ isimleri almıştır. Makula bölgesinde rod ve konların aksonlarının daha uzun ve oblik olması sebebi ile dış pleksiform tabaka daha kalın ve fibrözdür. Bu bölgeye Henle tabakası denir. Fotoreseptörler

sinaps yaparken bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurar. Bu yapıya triad denir. Konlar birden çok triada sahip olabilirken, rod hücrelerinin ise tek triadları mevcuttur.

İç nükleer tabaka: Beş hücre tabakasından oluşmaktadır. Dıştan-içe doğru horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, müller hücreleri ve amakrin hücrelerden oluşur. Horizontal hücreler, fotoreseptör ve bipolar hücre sinapslarında elektriksel uyarıyı düzenlemekle görevlidirler. Bipolar hücreler görme yolağının ikinci sıra nöronu olup büyük bir çekirdeğe sahiptirler; dış kısımlardaki dendritleri fotoreseptörler ve horizontal hücreler ile sinaps yaparken, aksonları ganglion ve amakrin hücreler ile sinaps yapar. Başlıca nörotransmitterleri glutamattır. Müller hücre nükleusları bu tabakanın merkezinde yerleşmiştir. Müller hücreleri; retinanın iç ve dış sınırlayıcı zarları arasında yer alan, büyük, çok sayıda dallanma gösteren, metabolizma hızı yüksek, retinadaki nöronlarla uzantılarını beslemek ve desteklemekle görevli hücrelerdir.

İç pleksiform tabaka: Bipolar ve amakrin hücrelerle ganglion hücrelerinin yaptığı sinapsları içeren tabakadır. Foveolada bulunmaz.

Ganglion hücre tabakası: Bu tabakayı ganglion hücrelerinin gövdeleri oluşturmaktadır. Ganglion hücreleri bipolar ya da multipolar olabilen görme aksının üçüncü sıra nöronlarıdır. Ganglion hücre aksonları optik sinir başından gözü terk ederler. Makuladan periferde doğru gidildikçe, fotoreseptör hücre başına düşen ganglion hücre sayısı azalır.

Sinir lifi tabakası: Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur. Ganglion hücrelerinin aksonları retina içinde miyelin kılıf taşımazken, optik diskin lamina kribrozastan sonra miyelinli olarak devam eder.

İç limitan membran (ILM): Retinayı vitreustan ayıran gerçek bir membrandır. Üç katmandan oluşmuştur. İçten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna.⁵ İLM'nin retinal kısmı Müller hücrelerinin ayaksı uzantıları ve bazal membranınca, iç kısmı vitreus fibrillerince şekillendirilir. Yapısında laminin, fibronekin, tip 1 ve 4 kollajen bulunmaktadır.⁴

Topografik olarak retina, santral retina ve periferik retina olarak iki bölümden oluşur.

2.2.1. Santral retina:

2.2.1.1. Makula:

Alt ve üst temporal damar arkı arasında yer alan bu bölge keskin ve renkli görmeden sorumlu alandır. Umbo, Foveola, Fovea, Parafovea ve perifovea bölgelerinden oluşturmaktadır. Bu bölgenin periferik retinadan farkı, bu bölgede gangliyon hücre tabakasının birkaç katlı olmasıdır. Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde makulanın çapı 5,5-6mm'dir.

2.2.1.2. Umbo:

Makulanın tam santraline verilen isimdir. Retinanın en yüksek görme keskinliğine sahip bölgesidir. Oftalmoskopik olarak fovea reflesinden sorumludur. Foveola ve umboda başlıca fotoreseptörler konilerdir. Konilerin en yüksek konsantrasyonu umbodadır.

2.2.1.3. Foveola:

Fovea santralindeki depresyondur. Foveola merkezi optik disk santralinden 4 mm temporalde ve 0,8 mm altındadır. Retinanın en ince kısmıdır ve burada ganglion hücreleri yoktur. Foveola, Müller hücreleri, glial hücreler ve fotoreseptörleri içerir. Santral koni demetini çevreleyen foveola 330 µm çap ve 150 µm kalınlıktadır.

2.2.1.4. Fovea:

Makulanın merkezinde 1500 mikron çapındadır. 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur. Foveada ortalama retina kalınlığı 250 mikrondur. Fovea, retinada konların en yoğun olarak bulunduğu alandır. Keskin ve renkli görmenin merkezi olan bu alanda her kon için bir adet gangliyon hücresi bulunmaktadır. Sinir lifleri, gangliyon hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

2.2.1.5. Parafovea:

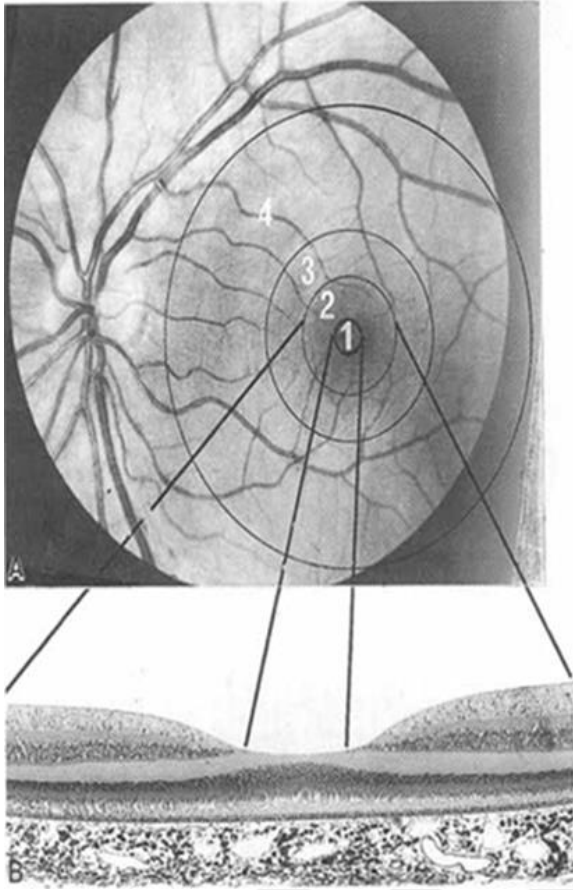
Foveayı çevreleyen 500 mikron genişliğinde bir alandır. İç retinada özellikle iç nükleer tabakada belirgin kalınlaşma olması ile karakterizedir. Bu alanda kon-rod oranı 1:1 şeklindedir

2.2.1.6. Perifovea:

Makula bölgesinin periferik zonudur. Parafoveayı çevreleyen 1500 mikron çapında bir alanı kapsar. 4–6 tabaka gangliyon hücresi ve 7–11 tabaka bipolar hücre içerir.

2.2.2. Periferik Retina:

Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça inceliyor ve pars plana nonpigmente epitel ile devam eder. Ora serrata temporalde 2,1 mm, nazalde 0,7-0,8 mm genişliğindedir. Ora serrata nazalde temporal kadranla karşılaştırıldığında daha öndedir. Nazal ora, limbusun 6 mm arkasında, temporal ora ise 7 mm arkasındadır. Ekvator ora serratanın 6–8 mm arkasındadır ve makula ekvatorun 18-20 mm arkasındadır. Ora serratadan optik sinire ortalama mesafe temporalde 32,5 mm, nazalde 27 mm ve üst ve altta 31 mm'dir. Perifer retina patolojileri genellikle saat kadranına göre belirlenir. Posterior vitreus tabanı nedeniyle çoğu periferik patoloji bu segmentte olur. Ora serrata ve pars plana uç perifer olarak tanımlanır.¹⁰



Üstte en içte **(1) foveola** (0.33 mm),

(2) 1.5 mm çapında **fovea** ,

(3) 0.5 mm eninde annüler zon olan parafovea,

(4) 1.5 mm eninde annüler zon yapısı ile klinik makulanın en periferinde perifovea bulunmaktadır.

Altta ise;
foveolar alanda gangliyon, sinir lifi, iç nükleer ve iç peksiform tabakaların olmadığı seçilmektedir.

Şekil 2.2: Santral retina ve bölgeleri

2.3. Retinanın vasküler yapısı:

Retinanın iç nükleer tabakasının iç kısmına kadar retinal damarlar dolaşımı sağlarken, dış katmanlar koroidal dolaşımla beslenir. Bu iki sistemin anatomik ve fizyolojik ilişkileri tamamiyle farklıdır. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine izin verir. Retina dolaşımı daha düşük akımlı ancak daha stabildir ve daha çok oksijen sağlar.¹¹

2.3.1. Koroidal dolaşım:

Koroid, oftalmik arterin dallarından, anterior ve posterior siliyer arterden kanlanır. Haller, Sattler tabakaları ve koryokapilleristen oluşur. Yapısal ve fonksiyonel olarak normal bir koroidal damarlanma RPE ve fotoreseptör fonksiyonu için gereklidir. Koryokapillaris Bruch membranının üzerinde bulunan ve sık anastomozlar yapmış kapiller ağdan oluşur. Foveada

kalınlığı yaklaşık 10 µm iken periferde doğru giderek inceler. Koryokapillaris lobüllerini oluşturan arterler terminal arterlerdir ve birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Sattler tabakasında küçük ve orta arterler ve arterioller bulunurken, Haller tabakasında daha büyük damarlar bulunur. Koryokapillaris drenaj eden venler, vorteks venlerine dökülür. Koroidal dolaşımda retinal dolaşımdan farklı olarak otoregülasyon bulunmaz. Otonom sinir sisteminin denetimi altındadır ve bu onu sistemik kan basıncındaki ani değişikliklerden korur.

Koroidal dolaşımın diğer fonksiyonları; ışık absorpsiyonu, termoregülasyon ve kan akımının vazomotor regülasyonu ile göz içi basıncının regülasyonudur.

2.3.2. Retinal Dolaşım:

Retinanın iç 2/3 kısmını internal karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arterden köken alan santral retinal arter beslemektedir. Santral retinal arterin optik sinir içerisinde iç çapı 200 mikron iken duvar kalınlığı 35 mikrondur. Santral retinal arter, globun 8-15 mm gerisinden optik sinire penetre olur, lamina kribrozadan geçtikten sonra superior ve inferior papiller dallara ayrılır, bu dallar da sonra temporal ve nazal dallara ayrılır. Retina arterleri anatomik olarak terminal-arter olup arteriovenöz anastomoz göstermez, ayrıca retinada, optik diskin etrafındaki büyük dallar dışında gerçek arter ve ven bulunmamaktadır. Retina arterlerinin superior ve inferior dallara ayrılması genellikle retina boyunca devam eder. Bu dört dal arasında anastomoz bulunmaz ve her bir dal kendi kadranını beslemektedir.¹² Bu damarlar İLM'nin hemen altında sinir lifi tabakasında yer almaktadırlar. Retina dolaşımını major olarak santral retinal arter sağlarken, normal gözlerin % 25'inde diskin yanındaki küçük bir alan silioretinal arter tarafından beslenir.¹³

Optik sinir içinde arterin temporalinde yer alan santral retina veninin göz küresine giriş yerinde çapı 200 mikron ve duvar kalınlığı 35 mikrondur. Damar oklüzyonlarının en sık saptandığı bölge Lamina kribrosa'dır. Optik diskte retina ve koroid dolaşımları arasında potansiyel anastomozlar mevcuttur. Santral ven tıkanıklığında bu anastomozlar genişleyerek optosiliyer şantları oluştururlar. Süperior oftalmik vene veya doğrudan kavernöz sinüse drenaj olur. Retinal venlerin ve retinal arteriyollerin çapları arasında 3/2 oranı vardır. Venler eşlik ettikleri arterin çapından daha büyük çaplıdır ve arterler venlere göre daha yüzeysel seyrederek.

Retinada iki adet kapiller ağ mevcuttur. Yüzeyel kapiller ağ sinir lifi tabakasında, derin kapiller ağ ise iç nükleer tabakada yer alır. Retinada kapillerlerin olmadığı üç bölge mevcuttur:

1. Ora serratadan 1.5 mm gerisine kadar olan bölge

2. Fovea santralinde ortalama 0.5 mm' lik bölge (foveal avasküler zon)

3. Büyük arterlere ve venlere komşu bölgeler

'Foveal avasküler zon' (FAZ) olarak adlandırılan fovea merkezinde yaklaşık 500 µm çaptaki avasküler yapıdır.¹⁴

2.4. Diyabetik Retinopati:

2.4.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi:

Dünya nüfusunun %6'sında diyabet olduğu bilinmektedir. DM hastalarının % 85' i insüline bağlı olmayan Tip 2, %15' i de insüline bağlı olan Tip 1 diyabettir. Otuz-beş çalışmanın meta analiziyle belirlenen küresel prevalans çalışmasında DR prevalansı %34.6, görmeyi tehdit eden DR prevalansı %10.2 ve DMÖ prevalansı ise % 7.5 olarak bulunmuştur.¹⁵ Diyabetik makula ödemi prevalansı, diyabetin başlangıç yaşıyla yakından bağlantılıdır. DR'li gözlerde, diyabetik makula ödemi insidansı, retinopatinin şiddeti arttıkça artar. Makula ödemi insidansı hafif DR'de %3, orta-şiddetli nonproliferatif DR'de %38 ve proliferatif DR'de %71 olarak gösterilmiştir.¹⁶ Tip I DM süresi 10 yıl üzerinde olan hastalarda %90 civarında herhangi bir evrede DR izlenirken, yaklaşık %20 oranında DMÖ saptanmaktadır. Tip II DM süresi 10 yıl üzerinde olanlarda bu oranlar sırasıyla %60 ve %14'tür.¹⁶ Wisconsin Çalışma grubunda yapılan çalışmada 25 yılın sonunda tip 1 diyabetik olguların % 83'ünde DRP bulgularında artış olmuş ve % 42'sinde de proliferatif diyabetik retinopati geliştiği gösterilmiştir.⁵

Türkiye'de ise Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından yapılan çalışmada diyabetik hastalarda DMÖ olan olguların oranı %14,2 olarak belirtilmiştir.¹⁷

2.4.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri:

2.4.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:

Diyabetin tipi ve süresi değiştirilemeyen risk faktörleri arasında en önemlileridir. Hastalık süresi arttıkça DR ve DMÖ riski artmaktadır.¹⁸ Uzun süreli diyabet süresi hipergliseminin tetiklediği retinal hasarı süre olarak arttırır.¹⁹ WESDR grubunun 10 yıl ve 25 yıl sonuçları incelendiğinde, DR ve DMÖ insidans artışı ve retinopatide progresyon izlenebilmektedir.

Cinsiyet, genetik faktörler, ırk, etnik köken, puberte ve gebelik değiştirilemeyen diğer risk faktörleridir.

2.4.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri:

Hiperglisemi hem DR hem de DMÖ için değiştirilebilir önemli risk faktörüdür. Hiperglisemi ileri glikasyon son ürünlerinin ve serbest oksijen radikallerinin birikimine yol açarak hücre fonksiyonları bozar. DR oluşumunda anahtar faktör olarak kabul edilir. Oksidatif stres ile hücre fonksiyonları bozulur ve apoptozis meydana gelir.²⁰ Klein ve ark.'nın yaptığı çalışmada HbA1c (Glikolize hemoglobin) seviyelerinde her %1'lik artış için DMÖ görülmesinde 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir²¹. Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Araştırma grubunun yaptığı çalışmada HbA1c'deki her %10 azalma DR ilerleme riskini %42 oranında azaltmıştır. HbA1c'deki %10 artış ise DR ilerleme riskini %64 oranında arttırmıştır.²²

Hipertansiyon kontrolünün, DR gelişim ve progresyonunu azalttığı bilinmektedir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (United Kingdom Prospective Diabetes Study) hedef kan basıncı 140/90 mmHg'den düşük hastalarda DR'nin ilerlemesinde %35 azalma ve görsel kayıpta %47 düşüş gözlenmiştir.²³

Yüksek kolesterol ve lipit düzeylerinin makulada eksuda oluşumuna neden olduğu ve tedavi ile lipit düzeyleri kontrol altına alındığında makuladaki eksudasyonun gerilediği gösterilmiştir. Geniş ölçekli bir meta-analizde DMÖ tanılı hastalarda total kolesterol, LDL ve serum trigliserit seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir.¹⁹

Gebelik bazen DR'nin hızlı ilerlemesinden sorumlu olabilmektedir. Gebelik öncesi kötü diyabet kontrolü, gebeliğin erken döneminde kontrolsüz diyabet, preeklampsi ve sıvı imbalansı gelişmesi DR progresyonunda belirleyici faktörlerdir. Progresyon riski ilk trimestirdeki DR'nin şiddeti ile ilişkilidir.²⁴

Nefropati ile retinopati insidansı arasında yakın bir ilişki vardır. Nefropatisi olan diyabet hastalarının 5 yıl içinde yaklaşık %50'sinde, 12 yıl içinde ise %75'inde DR görülmektedir.²⁵

Sigara, alkol, obezite, anemi, uyku apne sendromu, glitazon kullanımı, oral kontraseptif ilaçlar, glokom ve katarakt cerrahisi gibi birçok faktör de DR için risk faktörleri arasında yer almaktadır.¹⁹

2.4.3. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi:

Diyabetin vasküler komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlarıdır. DR en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. DR'deki vasküler değişiklikleri açıklamak için çeşitli hemodinamik, immünolojik, ve biyokimyasal mekanizmalar tanımlanmıştır. Bunlara ek olarak inflamasyon DR gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir faktördür.

2.4.3.1. Vasküler Yapısal Değişiklikler:

DR'nin en erken ve spesifik 'histolojik' bulgusu, perisit kaybıdır. Kapillerlerde perisit kaybı ve ardından endotel hücre kaybı sonrasında mikroanevrizma oluşumu ile hastalık devam eder. Retinal kapillerde geçirgenlikte artış, kapiller bazal membranda kalınlaşma ve son olarak retinal perfüzyonun bozulması sonucu iskemik retina bölgeleri gelişir.

Bazal membran kalınlaşmasında aldoz redüktaz ve sorbitol yolağı sorumlu tutulmaktadır. Galaktozemik sıçanlara aldoz redüktaz inhibitörü olan sorbinil verildiğinde bazal membran kalınlaşmasının önlendiği gözlemlenmiştir.²⁶⁻²⁷ Bu iskemik bölgelerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer büyüme faktörleri salınır. Retinada yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) tetiklenir. İskemik retina alanının periferinden ve çoğunlukla retina

venüllerinden kaynaklanan yeni damarsal yapılar, retina yüzeyi ile vitreus arasına ilerler. Başlangıçta internal limitan membranın altında olan damarsal yapılar, ileri dönemlerde membranı delerek vitreus içine doğru kabarır. Optik disk üstünde gelişen damarlar, optik disk bölgesinde internal limitan membranın olmaması yüzünden çok daha erken dönemlerde vitreusa doğru ilerler. Böylece tedavi edilmediği takdirde kalıcı görme kaybına yol açabilecek proliferatif evre DRP gelişir.²⁸

2.4.3.2. Diyabetik Retinopati Patogenezinde Biyokimyasal Mekanizmaların Rolü:

DR ve DMÖ gelişiminde etkili olan belli başlı biyokimyasal mekanizmalarda oksidatif hasar, intrasellüler sorbitol birikimi, ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi ve protein kinaz C izoformlarının yoğun aktivasyonu rol oynar.

Diyabet hastalarında uzun dönem hiperglisemiye bağlı olarak glikoz ve fruktoz, proteinlere kimyasal bakımdan enzimatik olmayan şekilde kompleks oluşturması sonucu önce amadori ürünleri oluşur. Bunun kanda tespit edilebilen örneği Hemogloblin A1c'dir. Sonrasında bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikasyon ürünlerinin (AGE: Advanced glycation end product) ortaya çıkar. İleri glikasyon son ürünleri endotel membran reseptörünü uyararak, oksidatif hasarı tetikler, adezyon molekülleri, inflamatuvar sitokinler ve vasküler endotelyel büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırır. AGE bazal membran kalınlaşmasına neden olur, lökostatı ve kan retina bariyerinin bozulmasını tetikler.²⁹

Serbest radikallerin birikimine bağlı olarak oksidatif stres gelişir ve bazal membran kalınlaşması, endotel ve perisit hücre kaybı gibi histolojik değişiklikler izlenir. Oksidatif stres, lökosit adezyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını artırır. Bununla birlikte nükleik asit ve hücre protein hasarına, nöronal, endotelyal ve perisit hücre kaybına, kan-retina bariyeri bozulmasına neden olur.³⁰

Normoglisemi durumunda aldoz redüktaz yolu çalışmaz. Hiperglisemi durumunda glikozun metabolize olmasını sağlayan diğer biyokimyasal yollar doyduğu için glikoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole metabolize olur ve intrasellüler sorbitol artar. Biriken intrasellüler sorbitol

mitokondriyal ozmotik hasara neden olur. Glukoz sorbitole dönüşürken polyol yolunda kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) kullanılır. Fazla glikoz varlığında bu iki kofaktörün hücre içinde azalması redoks dengesini bozarak oksidatif stres ile hücrel hasara yol açar.³¹

Protein kinaz C, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücrel proliferasyon ve bazal membran sentezi gibi hormonal, nöronal ve büyüme faktörlerine cevap veren bir serin-treonin protein kinazdır. Hiperglisemi durumunda, glikoliz yolunda glikoz akışında artış olur ve bu da protein kinaz C'nin anahtar aktive edicisi diaçilgliserol sentezini arttırır. Protein kinaz C okludin ve ZO1 fosforilasyonu yoluyla kan retina bariyeri disfonksiyonuna neden olur. Fazla uyarılması ile lökosit adezyonu, vasküler permeabilite artışı ve anjiogeneze etkilidir.³²

2.4.3.3. İnflamasyon:

DR ile ilişkili yapısal ve moleküler değişikliklerin uyarılmasında inflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda diyabetik hastaların vitreusunda proinflamatuvar sitokin seviyelerinin artmış olduğu ve retinal hasarın ilerlemesi ile korele olduğu gösterilmiştir.³³

2.4.3.4. VEGF (Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü):

VEGF embriyolojik vaskülogenezi ve patolojik anjiogenezi düzenleyen 46 kDa homodimer bir glikoprotein yapıda büyüme faktörüdür. VEGF ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler geçirgenlik faktörü olarak tanımlanmıştır. Retinada başta müller hücresi ve RPE hücresi olmak üzere, endotel hücreleri, perisitler, glial hücreler ve gangliyon hücrelerinden salınır. VEGF'in diyabetik retinopati ve DMÖ gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. VEGF vasküler geçirgenliği arttırır ve endotel hücrelerinde mitojenik etkisiyle yeni damar oluşumunu tetikler. Hipoksi durumunda artan VEGF nedeniyle endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonu artar. Artan ICAM-1, lökosit aktivasyonu ve sitokin üretimine neden olur. Ortama salınan sitokinler inflamasyonu arttırarak daha fazla VEGF salınmasına neden olurlar.³⁴

2.4.4. Diyabetik Retinopatide Klinik Bulgular:

2.4.4.1. Mikroanevrizma:

DR'nin en erken fundoskopik bulgusu olup, yaklaşık 25-100 µm çapında tek başına veya küme halinde parlak kırmızı noktalar olarak görülürler. Mikroanevrizmalar, perisitlerin kaybı ile oluşmaktadır. Perisit kaybı; kapiller tonusun bozulması kontraktıl yapı kaybı ve buna bağlı olarak zayıf bölgelerden anevrizma gelişimi şeklinde oluşur. Genellikle Kapiller venöz ucunda gelişir. Kanamalar ile karışabilir, bunların ayırt edilmesinde Floresein anjiyografi (FFA) önemlidir. FFA' da mikroanevrizmalar boyanırken, kanamalar blokaja bağlı olarak hipofloresan görülür.

2.4.4.2. Hemorajiler:

Mikronevrizmaların rüptürüne bağlı olarak meydana gelir ve sıklıkla dış pleksiform veya iç nükleer tabakada yerleşirler. Klinik olarak kırmızı ve nokta şeklinde görülürler. Daha yüzeysel yerleşimli olanlar, yani sinir lifi tabakasındaki hemorajiler mum alevi tarzında görülürler. FFA'da hipofloresan görülür. Bu kanamalar 6 hafta ile 4 ay arasında rezorbe olur.³⁵

2.4.4.3. Sert Eksuda:

Dilate kapiller ve mikroanevrizmalardan lipoprotein kaçağına bağlı oluşan keskin sınırlı sarı lezyonlardır. Eksüdatif özellikteki bu sıvının aköz içeriği lipid kısmından çok daha hızlı emilir ve lipid kısmı dış pleksiform tabaka içerisinde kalarak ufak sarımsı görünümü oluşturur. Sert eksudalar birleşerek halkasal bir görünüm alarak sirsine retinopati denilen lezyonları oluşturur. Sert eksuda varlığı FFA' da koroid floresansının engellenmesi ile hipofloresan görünüme neden olur.³⁵

2.4.4.4. Yumuşak Eksuda:

Atılmış pamuk görünümünde, düzensiz sınırlı, iç retinada yer alan, retina sinir liflerindeki küçük infarktlardır. Oluşan infarktlar sonucu aksoplazmik akımın retrograd durmasıyla birlikte organeller, mitokondri ve enzimatik veziküller birikir ve klinik olarak yumuşak eksuda oluşmasına neden olur. FFA' da koroid floresansını engeller ve hipofloresan görünüm alır.³⁵

2.4.4.5. Venöz boncuklanmalar:

Diyabette görülen venöz bozukluklar; venlerde boncuklanma, halka oluşumu, kılıflanma, ven civarında eksudasyon ve ven tıkanıklıklarıdır. Venöz boncuklanma ven duvarında incelmeyeyle birlikte olan fokal venöz genişleme alanlarıdır. Retinal venöz dolaşımın azaldığı ve iskemin arttığına göstergelerinden biridir.

2.4.4.6. İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA):

Genellikle kapiller perfüzyonun yetersiz olduğu sahaların komşuluğunda, arterioller ve venüller arasında izlenen genişlemiş ve kıvrımlanma gösteren anormal şant damarlardır. Yeni damar oluşumu yoktur. Var olan damarların endotel proliferasyonu sonrasında nonperfüze alanlara doğru oluşur. FFA'nın arteriyovenöz fazında hiperfloresan izlenirler, mutlaka intraretinal olarak izlenirler ve neovaskülarizasyonlar kadar aşırı boya sızdırmazlar ve göllenme görülmez.

2.4.4.7. Neovaskülarizasyon:

İç retina katmanlarının iskemisine bağlı olarak gelişen retina iç yüzeyi ile iç limitan membran arasında venöz endotelin proliferasyonu ile gelişen sağlıklı damar yapısıdır. Zamanla iç limitan membranı geçerek vitreus boşluğuna doğru ilerler. FFA'da ilerleyen evrelerde artan hiperfloresans şeklinde görülür.

2.4.5. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma:

'Early Treatment Diabetic Retinopathy' Çalışması'nda (ETDRS) DR, başlıca proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) aşamaları olmak üzere, klinik bulgulara göre sınıflandırılmıştır. ETDRS sınıflamasında lezyonların şiddetine göre diyabetik retinopatinin ilerleme riski de belirlenmiştir. Bu sınıflamanın kullanılması zor olduğu için günümüzde kullanılan sınıflama 2003 yılında oluşturulan Uluslararası Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi Şiddeti Skalasıdır.³⁶

2.4.5.1. Non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR):

Lezyonların ağırlığına göre hafif, orta, ağır ve şiddetli olmak üzere klinik olarak dört alt grup içinde değerlendirilir.

a) Hafif NPDR; retinopatinin başlangıç dönemi olup sadece mikroanevrizmalar mevcuttur. Bu gözlerde 1 yıl içerisinde PDR gelişme riski % 5 iken, 5 yıl içerisinde %15'tir.

b) Orta NPDR'de; mikroanevrizmalara ilaveten yaygın hemorajiler, sert eksudalar, venöz boncuklanma, atılmış pamuk lekeleri varlığı mevcuttur. İntraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) bir kadrandan fazla alanda görülmez. Orta NPDR'li gözlerde 5 yılda %33 oranında PDR gelişebilmektedir.³⁷⁻³⁸

c) Ağır NPDR'de tüm retina yüzeyinde ağır kanamalar, çok sayıda yumuşak eksudalar görülür. 4, 2, 1 kuralı vardır.

-Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma

-En az iki kadranda venöz boncuklanma

-En az bir kadranda IRMA

Bu gözlerde 5 yıl içerisinde %60 oranında PDR görülür.

d) Çok ağır (şiddetli) NPDR'de ise ağır NPDR bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. 1 yılda PDR gelişme riski %75'dir. 2-3 ay ara ile izlenmelidir. Panretinal laser fotokoagülasyon düşünülebilir.³⁷⁻³⁸

2.4.5.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR):

Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir. Preretinal veya vitreus hemorajisi eşlik edebilir. PDRP'nin ana klinik bulgularından olan neovaskülarizasyonlar retina yüzeyinde özellikle temporal kadranda ve optik disk üzerinde yerleşirler. PDR klinik olarak erken ve yüksek riskli PDR olarak iki dönemde değerlendirilir.

Erken PDR, retina yüzeyinde neovaskülarizasyonlar ve bunlardan kaynaklanan preretinal hemorajilerle karakterizedir.

Yüksek riskli PDR’de retinadaki neovaskülarizasyonlar vitreusa doğru kabarmıştır. Beraberinde fibröz doku proliferasyonu belirgindir. Optik disk üzerindeki neovaskülarizasyonlara küçük traksiyon dekolmanları, ağır preretinal hemorajiler ve vitreus hemorajileri eşlik eder.³⁹

Çizelge 2.1: DR evreleri ve klinik bulguları

Diyabetik Retinopati (DR)	Bulgular
DR yok	Bulgu yok
Hafif NPDR	Sadece mikroanevrizma
Orta NPDR	Mikroanevrizma Diğer bulgular (neovaskülarizasyon yok)
Ağır NPDR	Bulgulardan biri (4-2-1 kuralı) • 4 kadranda da olan ciddi intraretinal kanamalar ve mikroanevrizmalar • En az 2 kadranda olan venöz boncuklanma • En az 1 kadranda İRMA (NV yok)
Çok Ağır(şiddetli) NPDR	Ağır NPDR bulgularından en az ikisi
PDR	• Neovaskülarizasyon • Pretinal hemoraji • Vitreus içi hemoraji

2.5. Diyabetik Makulopati:

Diyabetik retinopatinin her evresinde görülebilen ve başlangıç diyabetik retinopatilerde görmeyi azaltan en önemli nedendir. Tipik olarak fovea çevresinde ufak retinal hemorajiler, eksudalar ve ödem ile kendini gösterir. NPDR deki görme kayıplarının %80'ninden sorumludur. Diyabetik makulopati; klinik ve Fundus Flöresein Anjiyografi (FFA) bulgularına göre makular ödem ve makular iskemi olmak üzere iki ayrılır.

2.5.1. İskemik Makulopati:

İskemik makulopatide, perifoveal kapillerlerin tıkanması sonucu foveal avasküler zonda genişleme ve düzensizleşme sonucu foveanın beslenmesi bozulur ve fonksiyon kaybı görülür. Görme keskinliği ve kontrast duyarlılıkta geri dönüşümsüz kayıplar oluşur. Klinikte fokal DMÖ'den ayırt edilmesi zordur ve tanısı sadece FFA yardımı ile koyulabilir. Makuler iskemili gözlerde görme keskinliği genellikle düşüktür ve prognozu iyi değildir. Makuladaki iskemik bölgeler önce küçük ve çoklu sayıda olup genellikle fovea temporalinde yer alır. Zamanla bu iskemik alanlar genişleyerek ciddi ve kalıcı görme kaybıyla sonuçlanır.⁴⁰

2.5.2. Diyabetik Makula Ödemi:

Makula ödemi: makula bölgesinde ekstraselüler alanda sıvı birikimi ve retinal kalınlık artışı olarak tanımlanır.

2.5.2.1. Diyabetik Makula Ödemi Epidemiyolojisi:

Makula ödemi nonproliferatif DRP'de %3, preproliferatif DRP ve erken proliferatif retinopati evresinde %38, proliferatif DRP aşamasında %71 oranında bildirilmiştir. ⁴¹ DRP ilerledikçe makula ödemi insidansında artış görülür. DRP ve DMÖ epidemiyolojisi hakkında en önemli bilgileri veren "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR)'ye göre 15 yıllık DM olan hastalarda DMÖ prevalansı Tip I DM'de yaklaşık % 20, insulin kullanan Tip II DM'li hastalarda % 25, insulin kullanmayan Tip II DM'li hastalarda ise % 14 olarak bildirilmiştir.⁴ Otuz yaş altı hastalarda ve 5 yıldan az diyabeti olan hastalarda DMÖ riski yok denilecek kadar az iken diyabetin süresi 20 yılı geçmiş ise bu oran % 30' lara çıkmaktadır. DMÖ'nün gelişiminde diyabetin süresi, glisemik kontrol (HbA1c seviyesi), hipertansiyon,

hiperlipidemi, mikroalbuminuri, proteinuri, hamilelik, plazma interleukin-6 düzeyi gibi sistemik faktörler ayrıca diyabetik retinopatinin evresi ve posterior vitre dekolmanının gelişmemiş olması gibi faktörler etkilidir. Genç diyabetik hastalarda makula ödemi DM tanısından ortalama 9 yıl sonra ortaya çıkarken yaşlı hastalarda daha erken yıllarda ortaya çıkabilir ve genç hastalara oranla daha fazla görme kaybına neden olabilir.⁴²

2.5.2.2. Makula Ödeminin Patofizyolojisi:

DMÖ gelişmesinde patofizyolojik olaylar sırasıyla; bazal membran kalınlaşması ve perisit kaybına bağlı olarak mikroanevrizma oluşumu izlenir. Sonrasında kapiller yatakta kapanma ve kan-retina bariyer yıkımı sonucu vasküler permeabilitede artış gözlenir. Sonuç olarak makulada sıvı birikimi ve retinal kalınlaşma meydana gelir.⁴³

Hiperglisemi ile birlikte kan-retina bariyerini oluşturan sıkı bağlantılarda bozulma ve transendotelyal sıvı akımında artış olmaktadır. Retinadaki ekstraselüler sıvı birikimi, kan-retina bariyerinin yıkılması ile artan sıvı sızıntısı veya dokudan sistemik dolaşıma sıvının geri emilmesi mekanizmalarındaki bozulma sonucu ile olmaktadır.⁴⁴

Retinal iskemi nedeniyle özellikle iç nükleer katmandan VEGF üretimi başta olmak üzere birçok inflamatuvar mediatör salınımı oluşur. İnflamatuvar mediyatörler, serbest radikaller ve prostaglandinlerin artmasıyla perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonunda artış olur ve iç kan-retina bariyeri bozulur. Özellikle VEGF' ler kapiller endotelinin sıkı bağlantılarını etkileyerek iç kan kan-retina bariyerini bozar. Sonuç olarak da makula ödemi gelişir.⁴⁵

Vitreoretinal arayüz patolojileri DMÖ patogenezinde önemli bir role sahiptir. Tam olmayan arka vitreus dekolmanı (AVD) olan diyabetik hastalarda, tam AVD olan olgulara göre DMÖ gelişme riski yaklaşık 3 kat fazla olarak tespit edilmiştir.⁴⁶

Diyabetik hastaların vitreusunda ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi ile kollajen lif çapraz bağları, laminin ve fibronektin artışı olur ve iç limitan membran (ILM) yapışıklığının artmasına

neden olur. Bu durum arka vitreus korteksinin ILM ile olan bağlantısının güçlenmesine neden olmaktadır. Gelişen tam olmayan AVD diyabetik hastalarda vitreomaküler traksiyonu (VMT) artırmaktadır.⁴⁷ Epiretinal membran, retina kapillerlerinde çekinti yaparak mekanik yolla iç kan- retina bariyerini bozarak ve makula ödemeine neden olabilmektedir.

İntavasküler basıncın artmasına neden olan hipertansiyon durumunda ya da göz içi hidrostatik basıncın düşmesi olarak tanımlanan hipotonide olduğu gibi hem iç hem de dış kan-retina bariyerlerinin bozulmasına ve buna bağlı olarak makula ödemeine neden olur.

2.5.3. Diyabetik Makula Ödeminde Sınıflama:

DMÖ tipinin tanımlanmasında çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde DMÖ için geçerli iki sınıflama mevcuttur. Bunlardan biri DMÖ' nün klinik bulguları ve FFA verilerine dayanan Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu (ETDRS) tarafından yapılmış olan; Fokal, Diffüz ve Mikst Tip DMÖ şeklinde olan sınıflamadır.⁴⁸

Diğer sınıflama ise halen pek çok çalışmada kullanılmakta olan ve Optik Koherens Tomografi (OKT) bulgularına dayanan “makula merkezini tutan- tehdit eden” ya da “makula merkezini tutmayan” şeklindeki “Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR-net)” tarafından yapılmış olan DMÖ sınıflamasıdır.⁴⁹

2.5.3.1. Klinik ve FFA bulgularına göre:

A) Fokal DMÖ:

Fovea merkez olmak üzere bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksüdanın varlığı fokal diyabetik makula ödemi olarak tanımlanır. Mikroanevrizmalar, dilate retinal kapillerler ve nadiren intraretinal mikrovasküler anomalilerden kaynaklanan sızıntılar makula bölgesinde ödemin oluşmasına neden olur. Bu durum iç kan retina bariyeri defektinin olduğunun göstergesidir. Zamanla sıvı komponentlerin rezorbe olması ve serum içindeki lipid ve lipoprotein türevlerinin iç ve dış pleksiform tabakada çökmesi sert eksudaların oluşmasına yol açar. Sert eksudasyonlar bazen ödem alanının

çevresinde halka şeklinde yerleşim gösterirler. Bu durum sirsine retinopati olarak adlandırılır. Lipoprotein kristalleri bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır ve orada birikebilir. Uzun süre fotoreseptörler tabakası arasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri fotoreseptörler tabakasında fibrozise yol açar ve , bu olgularda prognoz iyi değildir.⁵⁰

Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu (ETDRS) tarafından fokal ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini düzenlemek için 1987’de Klinik Anlamlı Makula Ödemi (KAMÖ) terimi tanımlanmıştır. KAMÖ görme kaybı tehdidi ve tedavi gereksinimi taşıyan makula ödemidir.

KAMÖ için kriterler:

- a) Fovea merkezli 500 mikronluk alan içinde herhangi bir retinal kalınlaşma,
- b) Fovea merkezli 500 mikronluk alan içinde sert eksuda ve komşuluğunda retinal kalınlaşma
- c) Fovea merkezli bir disk çaplı alan içinde en az 1 disk çapı genişliğinde retinal kalınlaşma.

B) Diffüz DMÖ:

İç kan retina bariyerinin yaygın bir şekilde hasarlanması sonucu, makula merkezini, yani foveal avasküler zonun da içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır. Sadece mikroanevrizmalardan değil yaygın dilate kapillerler ve İRMA’ lardan diffüz sızıntı sonucu gelişir.

Diffüz DMÖ bilateral ve simetrik olmaya eğilim gösterir. Sert eksuda birikimi nadir görülür. Bu durum diffüz ödemde kapiller endotelden su gibi küçük moleküllerin retinaya sızmalarına karşın lipoprotein gibi büyük molekül ağırlıklı maddelerin geçmediği ya da RPE’nin difüzyon ve transport fonksiyonunun fokal ödeme göre daha az etkilenmesiyle açıklanabilir. Kendiliğinden gerilemediği için tedavi gerektirir. FFA’da erken dönemde belirgin kapiller ağ görüntüsünü takiben geç dönemde artan hiperfloresans gözlenir. Kistoid boşluklar gelişmişse FFA’da çiçek paterni izlenir.⁴²⁻⁵¹

C) Mikst Tip DMÖ:

Diyabetik hastalarda hem fokal DMÖ hem de diffüz DMÖ' nün bir arada bulunduğu tiptir.

2.5.4. Diyabetik Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri:

Diyabetik retinopatinin erken tanı ve tedavisi, kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu aşamada ilk yöntem iyi bir fundus muayenesidir. Biomikroskopide kontakt veya non kontakt lensler yardımıyla retina kalınlaşması, sert eksudalar ve iskemik alanlar tespit edilebilir.

2.5.4.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA):

FFA, 1961 yılından itibaren retinal, koroidal ve optik disk hastalıklarında kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle DR hastalığının başlangıç bulgusu olan mikroanevrizmaları, ayrıca makula ödemi, makula perfüzyonu, yeni damar oluşumları ve sızıntıları göstermesi açısından altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir.⁵²

Hidrokarbon yapıda olan floresein, 465-490nm dalga boyundaki ışık enerjisine reaksiyon vererek 520-530 nm dalga boyunda flöresans oluşturur. Fundus kamerasının mavi filtresi sadece 465-490 nm dalga boyundaki ışığın geçmesine izin verir ve retinal damarlardaki floreseini uyarır. Uyarılma sonucunda floreseinden 520-530 nm dalga boylu sarı-yeşil ışık yayılır. Fundus kamerasının sadece sarı-yeşil ışık geçiren filtesinden fotoğraf çekilerek kaydedilir.⁵³

Sağlıklı retina damarları floresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunun kanıtıdır. DMÖ' de FFA' da görülebilecek ilk bulgu venlerin etrafında gelişen mikroanevrizmalardır ve bunlar geç dönemde soluklaşan hiperfloresans şeklinde görülür. Retinal hemorajiler ise hipofloresans şeklindeki koyu alanlar olarak görülür. Kapillerin tıkanığı bölgeler ise iskemiye bağlı boyanmamış retinal alanlar olarak görülür. İRMA, iskemik ve perfüze olmayan alanların komşuluğunda sızdırmayan anormal yapıda damarlar olarak görülür. Retinal ve/veya optik disk neovaskülarizasyonları ise geç dönemde yoğun sızıntı gösteren anormal yapıda damarlardır.

FFA' nın geç venöz fazında görölen flöresein sızıntısına bağlı, ta yaprak veya iek yaprağı şeklinde hiperflöresans göstermesi diyabetik kistoid makula ödemi için tipik bulgudur. FFA, tedavi takibi ve planlamasında yardımcı tetkiktir. Geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesini ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Özellikle KAMÖ' de fokal sızıntılara yönelik planlanan laser tedavisinde, doğru yerlerin tespit edilip fotokoagulasyon uygulanması açısından önemlidir.

FFA, güvenli bir uygulama olmasına rağmen bazı riskleri mevcuttur. Floreseine bağlı yan etkiler görölebilir. En sık olarak bulantı, kusma saptanmıştır ancak çok nadir olarak ciddi yan etkiler (bronkospazm, laringeal ödem, kardiyovasküler kollaps, ölüm) görölebilmektedir.⁵⁴

2.5.4.2. Optik Koherens Tomografi (OKT):

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek özünörlöklö, gerçek zamanlı kesitsel görüntöleme sağlayan ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Son zamanlarda makulopatinin tanı ve takibinde standart bir yöntem haline gelmiştir. OKT görüntölemesi ile retinanın morfometrik ve kantitatif ölçömleri elde edilebilmektedir.

OKT kızıl ötesine yakın 840 nm' lik bir diod laser ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıma özelliğinden faydalanarak retina iç yapısı hakkında yüksek özünörlöklö ve derinlemesine bilgi sağlar. Görüntölemenin fiziksel temeli, retina dokularının mikro yapılarındaki farklı optik yansıma özelliğine dayanmaktadır. Çalışma prensibi B mod ultrasonografiye benzer USG den farkı ise ses yerine diod laser ışığı kullanılmasıdır ve nonkontakt olmasıdır. Akustik dalgalar yerine ışık kullanılır ve akustik refle değil optik reflektivite ölçölr.⁵⁵

OKT, diyabetik makulopatinin tanımlanması, sınıflandırılması ve tedavisinin düzenlenmesinde çok yararlı bir görüntöleme yöntemidir. Ancak DR' nin erken dönem bulgularının teşhisinde yeterli olmayıp, ek olarak renkli fundus fotoğrafı ve FFA ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

OKT, seröz makula dekolmanı (SMD) tespitinde, sert eksudaların seviyesinin gösterilmesinde, ERM ve vitreo-makular traksiyon (VMT) gibi patolojilerin tespitinde FFA' dan daha üstündür. Tanı koyarken ödem tipinin belirlenmesi, VMT ve SMD varlığının yanı sıra tedavi seçeneğini

belirleme, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve elipsoid zon düzenliliğine göre tedavinin sağlayacağı fonksiyonel kazanım tahmininde önemlidir. ⁵⁶

DMÖ de en sık saptanan OKT bulgusu makula ödemidir. DMÖ' nün ilk OKT sınıflaması Otani ve ark tarafından 1999' da yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre 3 çeşit sıvı birikim paterni tariflenmiştir:

- a) Diffüz-süngerimsi kalınlaşma
- b) Kistoid makular ödem
- c) Seröz retinal dekolman

Kistoid makular ödemde foveada kalınlık artışı ve foveal depresyonda silinmeye yol açan hiporeflektif boşluklar izlenir. Kistler genellikle dış retinada (henle ve dış pleksiform tabaka), bazen de iç pleksiform tabakada görülebilir. ⁵⁷

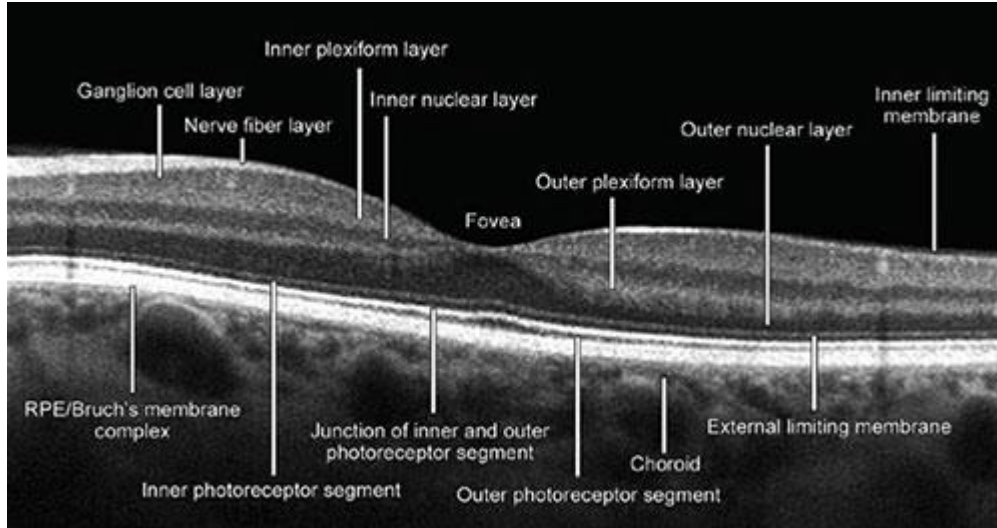
Diffüz retinal ödemde kistik boşluklar olmadan kalınlık artışı gözlenir ve retina yüzeyinde fibrotik değişiklikler ve ERM daha sık eşlik eder. Diffüz ödem tedaviye daha dirençlidir. Diffüz kalınlaşmada hücre içi sıvı birikimi ön planda iken, kistik ödemde sıvı ekstraselüler alanda birikmektedir. ⁵⁸

Seröz makula dekolman (SMD) tanısı FFA ile konulamamaktadır ve sadece OKT ile konulur. SMD diyabetik makulopatiye özgü bir bulgu olmayıp makulada ödem yapan birçok patolojide görülebilmektedir.

DR' de vitreo-makular traksiyon, ERM, makula deliği ve lameller makula deliği gibi patolojilere daha sık rastlanır. Vitreomaküler adezyonda periferik vitreus ayrılmış ancak maküler kısım ayrılmamıştır. Vitreomaküler traksiyonda ise anormal arka vitreus yapışıklıklarına bağlı olarak anatomik distorsiyona neden olan foveal traksiyon gözlenir. Epiretinal membran, erken dönemde retina yüzeyinde hiperreflektif bir çizgi olarak seçilir ve sıklıkla foveal çukurlukta düzleşme de eşlik eder. OKT makulada traksiyona bağlı DMÖ tedavi

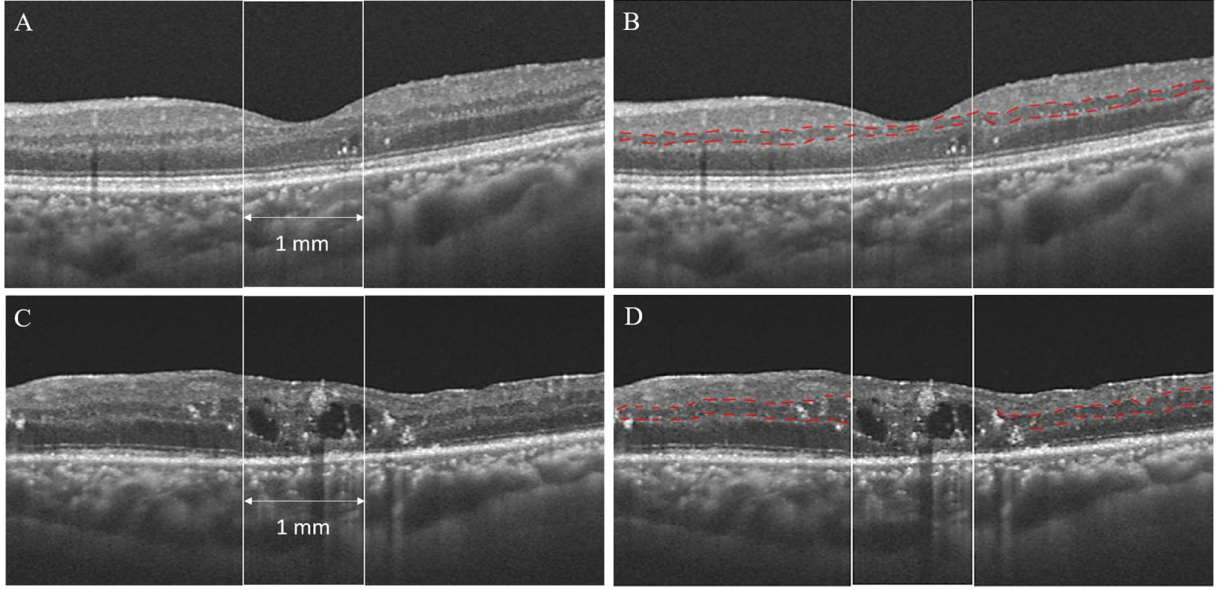
seçiminde oldukça önemlidir. Bu hastalarda vitrektomide traksiyonun serbestleştirilmesi çok önemlidir. Primer ERM’ de retinada sadece diffüz kalınlaşma gözlenirken, diyabetik retinopatiye bağlı ERM’ de kistik boşluklar sık olarak gözlenir.⁵⁹

OKT ile fotoreseptör eksternal limitan membran, retina dış katmanları ve iç segment elipsoid zonun görüntülenmesi ve değerlendirilmesi mümkündür. Bu tabakalardaki düzensizlik ve bozulmalar DR’ nin şiddeti ve tedaviye yanıtının az olacağı ile ilgili fikir verir.⁶⁰



Şekil 2.3: OKT ile retina katmanlarının gösterilmesi

DRIL (Disorganization of retinal inner layers): DRIL son zamanlarda tanımlanan yeni bir OKT bulgusudur. Mikrometre cinsinden ölçülen, horizontal planda gangliyon hücre -iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın sınırlarının seçilemediği ve bu tabakalarda düzensizliklerin olduğu durumdur. DRIL, intraretinal kist, ödem veya herhangi bir durumdan bağımsız olarak değerlendirilmektedir. Foveada 1mm genişliğinden fazla yer kaplayan DRIL’ in daha kötü görme keskinliğine eşlik ettiği gösterilmiştir.⁶¹



Şekil 2.4: OKT’de DRIL varlığı

2.5.4.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA):

Retina, koroid ve optik disk damarları içindeki eritrositlerin hareket kontrastlarını saptayarak ve bunları işleyerek kapiller ağların ve dış retinanın boya kullanmadan görüntülenmesini sağlayan, invaziv olmayan, kısa süren yeni bir görüntüleme yöntemidir. OKTA İlk defa Makita ve ark. Tarafından 2006 yılında tasarlanmıştır.⁶² Jia ve ark. 2012 yılında, split spektrum amplitüd dekorelasyon anjiyografi (SSADA) olarak isimlendirilen bir teknik bulmuşlardır ve 2014 yılından itibaren yaygın olarak kullanıma girmiştir.⁶³

OKTA’ nın retinal kan dolaşımını saptayabilmesi temel olarak 3 aşamada olur. İlk olarak OKT kullanılarak hareket kontrastı tespit edilir. İkinci olarak OKT ile aynı retina bölgesinden ardışık olarak B-kesitler alınarak bu kesitler arasındaki fark tespit edilir. Son aşamada ise, bu farklılığın bilgisayar ortamında işlenmesi ile OKT ile kesit alınan bölgedeki retinal damar yapısı ortaya çıkarılır.

Ticari olarak farklı firmalar OKT’ de farklı dalga boyları ile elde edilen görüntüleri farklı teknolojiler ile işlemektedirler. Şu anda piyasada birkaç cihaz OKT-A işlevleriyle donatılmıştır; AngioVue (Optovue, Inc., Fremont, CA.ABD), Triton ve Atlantis (Topcon, Tokyo. Japonya), CirrusHD (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA. USA), Spectralis (Heidelberg Engineering,

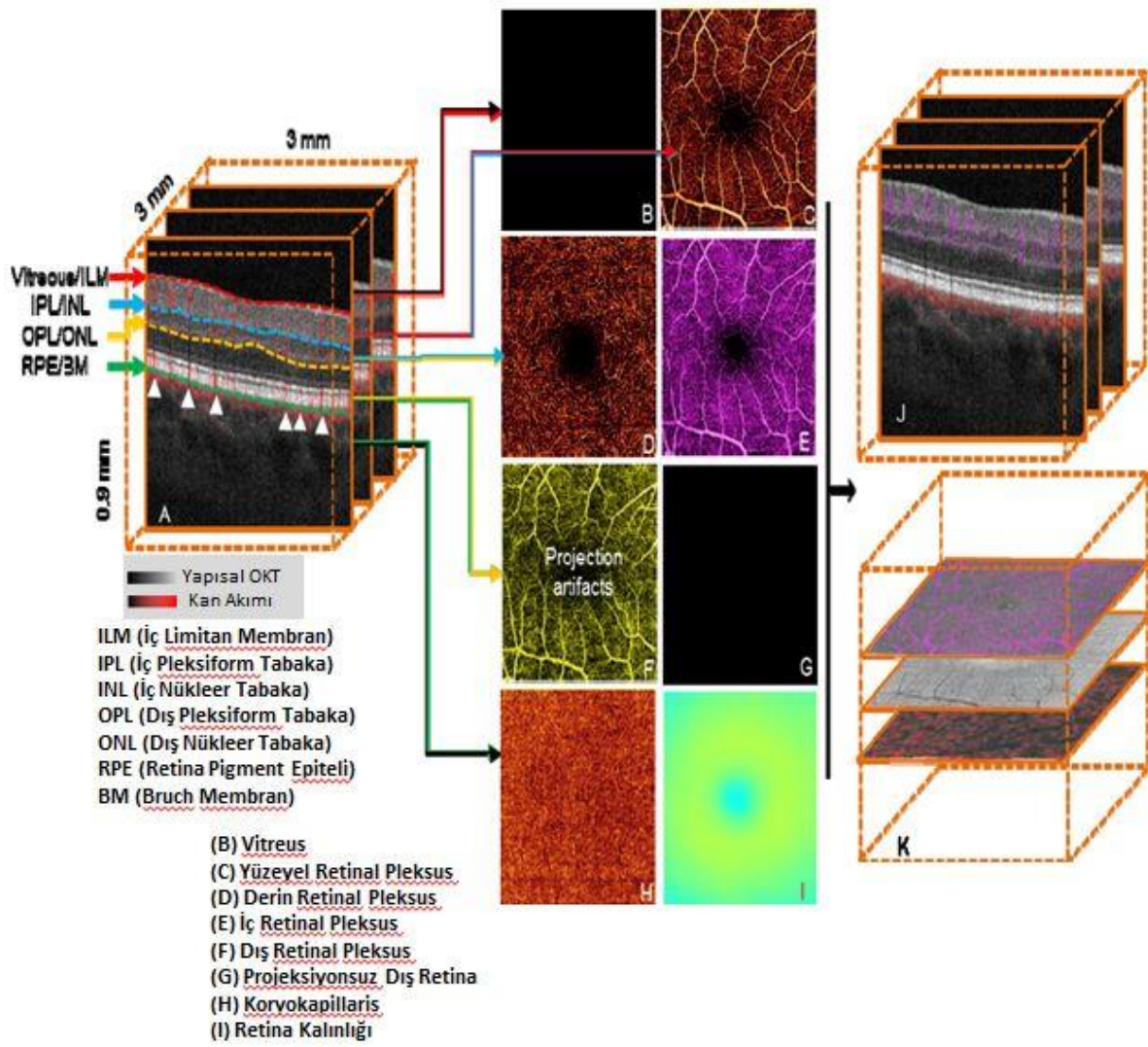
Heidelberg. Almanya), ve RS-3000 (Nidek Co, Gamagori. Japonya). Bunlardan AngioVue SSADA (split-spectrum amplitude- decorrelation angiography) algoritmasını kullanarak ölçüm yapmaktadır. Ardışık OKT kesitlerinin alınmasıyla yansıyan sinyal amplitüdləri arasındaki farklılığın saptanması prensibiyle çalışır. AngioVue sistemi SD-OKT (spectral Domain) kullanır, dalga boyu 840 nm, aksiyel rezolüsyonu 5 mikron,transvers rezolüsyonu 15 mikron, tarama hızı ise (A scan/san) 70 kHz' dir. ⁶⁴

Swept- Source OKT Anjiyografi (SS-OKTA), tüm spektrumun bozulmadan tutulduğu ve dolayısıyla aksiyel çözünürlüğün korunduğu OKTA oran analizi yöntemini kullanarak (OKTARA: OCT Angiography ratio analysis) görüntüleme sağlar.⁶⁵ Swept- Source OKTA (SSOKTA) sistemleri ise 1050-1060nm dalga boyunu kullanır ve tarama hızı 100 kHz' dir. Dalga boyu daha fazla olduğu için daha iyi bir koroidal görüntü verir. Ön segment kesafeti ve katarakt gibi durumlarda bile görüntü verebilir. Ayrıca SSOKTA sistemiyle çalışan cihazlarda koroidal damarların görüntülenmesi SD-OKT kullanan OKTA cihazlarından daha iyidir. SD-OKT cihazlarının tarama hızlarının daha düşük olması ve düşük dalga boyu nedeniyle, dalgalar RPE yi geçerek koroidal-skleral sınırın tespit edilmesi daha zordur.⁶⁶ Ayrıca, SD-OKT kullanan birçok çalışmada manuel segmentasyon yalnızca bir noktadan veya sınırlı sayıda birkaç noktadan koroid kalınlık ölçümü yapılmıştır.

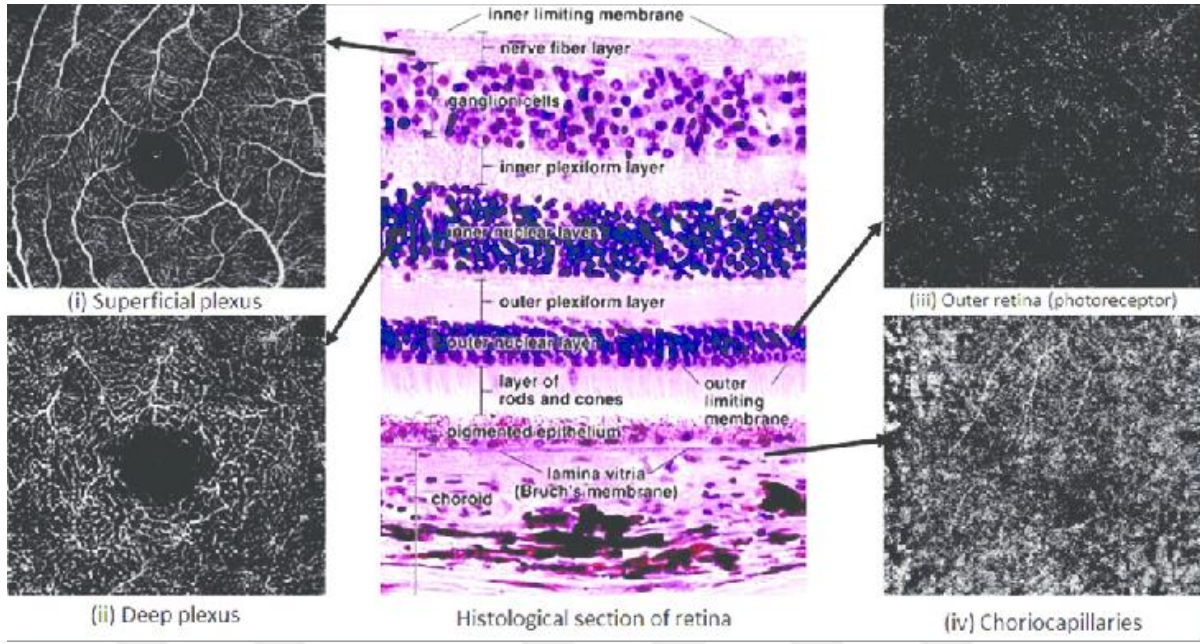
Özellikle koroidal-skleral arayüzün diyabetik gözlerde düzensiz bir şekle sahip olması ve özellikle de DMÖ' lü gözlerde azalmış görünürlükte olması nedeniyle çalışmalarda sınırlılıklara neden olmuştur.⁶⁷ Swept- Source Optik Koherens Tomografi (SS-OKT) bu sınırlamaların bazılarının üstesinden gelme potansiyeline sahiptir. Farklı bir ışık kaynağı (dalga boyu ayarlanabilir laser) ve algılama yöntemi (çift dengeli fotodetektör) kullanır ve daha uzun görüntüleme dalga boylarına sahiptir. Örneğin, Topcon DRI SS-OCT 1050nm dalga boyuna sahiptir ve dolayısıyla RPE'den daha düşük saçılma ile daha iyi bir penetrasyon sağlar. Ek olarak, Topcon SS-OCT şu anda otomatik koroid kalınlık haritaları oluşturma yeteneğine sahiptir ve bu fonksiyon yaşa bağlı maküler dejenerasyon, santral seröz koriyoretinopati ve angioid streaks de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda koroidin incelenmesi için kullanılmaktadır.⁶⁸

OKTA cihazları görüntülemeye farklı dalga boylarını kullansa da segmentasyon özelliği nedeniyle şu tabakaları gösterebilir:

1. Vitreus (İLM üstünde) avaskülerdir.
2. Yüzeyel retina pleksusu, iç retinanın yüzeyel kısmı olan iç limitan membran (İLM) ve iç pleksiform tabaka (İPT) arasındaki vasküler tabakadır.
3. Derin retina pleksusu (iç retinanın derin kısmı), iç pleksiform tabakanın dış sınırından dış pleksiform tabakanın sınırına kadar olan vasküler tabakadır.
4. İç retina (yüzeyel ve derin retina pleksuslarının toplamı), İLM ile dış pleksiform tabakanın dış sınırına kadar olan vasküler tabakadır.
5. Dış retina, dış pleksiform tabakanın dış sınırından RPE' ye kadar olan avasküler tabakadır.
6. Koryokapillaris, Bruch membranından arkaya doğru 10-20 mikron kalınlığındaki tabakadır.
7. Derin koroid, Bruch membranından 20 mikron daha aşağıda geniş koroidal damarları içeren vasküler tabakadır.
8. Koroid, koryokapillaris ve derin koroid tabakalarını içeren vasküler bir tabakadır.



Şekil 2.5: OKT ve OKT-A' da retina katmanlarının birlikte gösterilmesi



Şekil 2.6: Retina histolojik kesiti ile OKT-A’da retina katmanlarının birlikte gösterilmesi

OKTA’ nın makula ve santral retina dokusunu katmanlara ayırarak incelenmesini sağlaması FFA’ ya göre önemli bir üstünlüktür. FFA’ nın segmentasyon özelliği olmadığı için retinanın farklı vasküler dokusu katmanları hakkında bilgi veremez. OKTA’ da flöresin sızıntısı olmadığı için boyanmaya bağlı görüntüleri engelleyen bir durum yoktur. Bu nedenle santral ve parafoveal maküler mikrovasküler yapıları ve FAZ’ ı tanımlamak için FFA’ dan üstün olarak kabul edilir.⁶⁹

OKTA ile görüntüleme hızlı olup her iki gözün tetkiki toplam birkaç dakika sürebilir. FFA da ise bu süre yaklaşık 20 dakika gibi bir süredir. OKTA muayeneleri hastaya invaziv bir işlem gerektirmediğinden ve hızlı olarak yapılabildiğinden, her muayenede tekrarlanarak hastalığın seyri ve tedaviye verdiği yanıt kolayca değerlendirilebilir. OKTA cihazları ile retina ve koroidten mikrovasküler ve vasküler yapı hakkında ayrı ayrı detaylı kesit alınabilmesi (segmentasyon) özelliği sayesinde DR ortaya çıkmadan önce retinal mikrodolaşım patolojisi anlaşılabilmektedir.⁷⁰

OKTA cihazlarının dezavantajları ise mikroanevrizmaları FFA’ ya göre daha düşük oranda saptayabilmesi ve damarlardaki akım eşik altı ya da üstünde olduğu zaman lezyonları

gösterememesidir.⁷¹ OKTA görüntülemesinin dinamik veya kinetik özelliği olmadığı için vasküler dolum defekt kaynağını belirlemede sınırlıdır. Oysa FFA dinamik bir tetkik olduğu için vasküler dolum defekt yeri saptanabilmektedir.

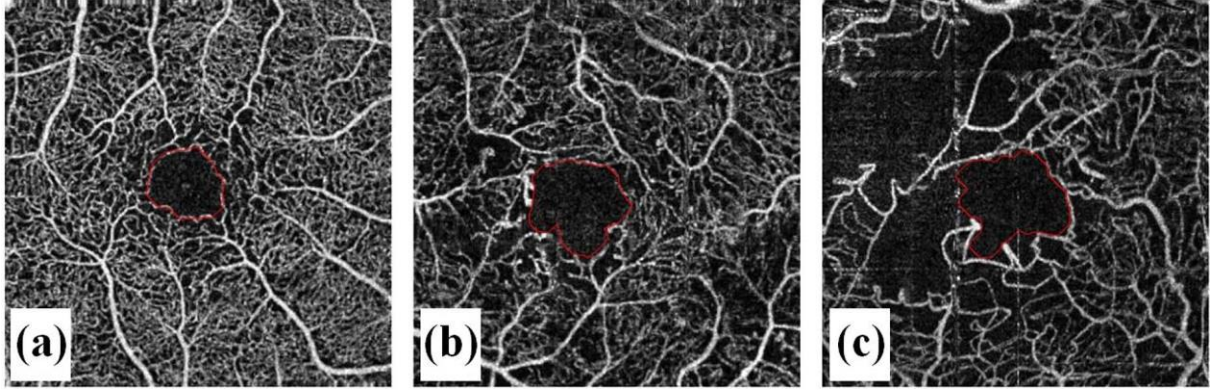
Çizelge 2.2: FFA ve OKTA tetkiklerinin karşılaştırılması

ÖZELLİK	FFA	OKTA
İnvaziv	+	-
Yan etki olasılığı	+	-
Çekim süresi	15-20 dakika	Birkaç dakika
Dinamik özelliği	Kinetik	Statik
Tekrarlanabilme özelliği	Sınırlı	Sınırsız
Segmentasyon	-	+
Üç boyutlu görüntü	-	+
Koroidal patolojileri ayrıntılı gösterebilme	Sınırlı	+
Retinal kapillerdeki değişimleri ayrıntılı gösterebilme	Sınırlı	+
Kan-Retina bariyer bozukluğunu gösterebilme	+	-
Artefakt	+	++
Algoritma tanımlanması	Tamamlanmış	Araştırmalar devam ediyor

Mikroanevrizmalar OKTA yönteminde, küçük ve yuvarlak, siyah odaklı yuvarlak ya da fusiform gibi farklı farklı şekillerde görülebilir. Retinal iskeminin yakınında ortaya çıkan ve iskemik bir bulgu olan İRMA' lar halka veya kıvrımları (loop) olan anormal yapıda dallara ayrılan dilate damarlar şeklinde OKTA ile gösterilebilmektedir.

Diyabetik hastaların, FAZ alan genişliği DR olmamasına rağmen sağlıklı kişilere göre daha geniş olarak tespit edilmiştir.⁷² Diyabetik hastaların gözlerinde FAZ alanı derin kapiller pleksus

tabakasında yüzeyel kapiller pleksus bölgesine göre daha geniştir. FAZ alanındaki değişikliklerin tespit edilmesi DR' nin tarama ve tedavi seçiminin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.⁷³



Şekil 2.7: Yüzeyel kapiller pleksus bölgesinde FAZ alanı sınırları **a)** Sağlıklı, **b)** NPDR, **c)** PDR

FFA günümüzde DR ve diyabetik makulopatinin tanı, takip ve tedavi yanıtını değerlendirmede altın standart yöntemdir. OKTA' nın FFA' ya göre tercih edilmesini engelleyen 2 durum vardır. Bunlardan ilki OKTA' nın kan-retina bariyerindeki patolojiyi gösterememesidir. İkincisi ise, periferik retinanın FFA kadar geniş olarak görüntülenememesidir. OKTA' da tarama alanı genişleyince ayrıntıyı gösterme gücünde azalma olmaktadır. DR' de sınıflama ve doğru tanı konma açısından perifer retina lezyonlarının değerlendirilmesi şimdilik sadece FFA ile mümkündür. Geniş açılı ve perifer lezyonları gösterebilen OKTA ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. OKTA, retina ve koroid damarlarını yüksek çözünürlükte, kesitsel ve üç boyutlu olarak görüntüleyerek niteliksel ve niceliksel olarak değerlendirmemizi sağlamaktadır. Damarların kapladığı alanın toplam ölçülen alana oranı olarak tanımlanan vasküler dansite (VD), OKTA ile ölçülebilen en yaygın niceliksel ölçüm parametrelerindendir.

OKTA' da, artefakt oluşumu FFA' ya göre daha sık ve kolay gözlenir. Hastanın fikse olamadığı istemsiz göz hareketleri durumunda artefakt oluşumu ve görüntü rezolüsyon kalitesinde azalma gözlenir. Farklı aksiyel uzunluğu olan sağlıklı kişilerde yapılan OKTA görüntülemesinde yüzeyel vasküler pleksus ve FAZ alanı ölçümlerinde yanlışlık tespit edilmiş ve bu nedenle oküler biyometri yapılarak düzeltme yapılması gerektiği bildirilmiştir.⁷⁴

Vitreus hemorajileri, ön segment opasiteleri ya da katarakt gibi durumlarda sinyal kaybı nedeniyle damarlanmaların görüntülenmesini bozabilir. Ayrıca yüksek miyopi, kanama-retinal ödem ve atrofi durumlarında OKTA' nın segmentasyon algoritmaları etkilenecek hatalı sonuçlar gözlenebilir. ⁷⁵ Diyabetik retinopatinin prognozunda iskemik makulopati prognoz açısından önemlidir. İskemik makula OKTA ile ayrıntılı olarak gösterilebilmekte, FFA' da foveada hipoflörans veren FAZ genişlemesi OKTA' da kantitatif olarak ölçülebilmektedir. FAZ alanı genişlemesi ve parafoveal alanda kapiller non perfüze alanların görülmesi makuler iskemi göstergesidir. ⁷⁶

OKTA, teknolojik gelişmeler ve algoritmik düzenlemeler sonucu artefaktların azaltılması ve duyarlılığının artırılmasıyla birlikte önümüzdeki yıllarda daha yaygın kullanılan bir yöntem olacaktır.

2.5.5. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Tedavi:

2.5.5.1. Sistemik Faktörlerin Kontrolü:

DR' de sıkı metabolik kontrol ile kan şekeri, kan lipidleri ve kan basıncı seviyelerinin normal sınırlarda tutulması mikrovasküler komplikasyonların daha az gelişmesinde ve retinopati progresyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Birleşik Krallık Prospektif Diabet Çalışması (UKPDS) ve Diyabetin Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) gibi iki büyük klinik çalışmada sıkı glisemik kontrolün hem tip 1 hem de tip 2 diyabette diyabetik retinopati gelişim ve ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. UKPDS' de her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı gösterilmiştir. ⁷⁷

Yüksek diastolik kan basıncı ile DR progresyonunda ve DMÖ insidansında artış olduğu tespit edilmiştir. Önerilen kan basıncı değeri 130/85 mm Hg' nın altında olmalıdır. WESDR çalışmasında, tip 1 diyabet olgularda sıkı kan basıncı kontrolünün 14 yıllık DR insidans azalmasına önemli katkı sağladığı gösterilmiştir. ⁴

2.5.5.2. Laser Fotokoagülasyon:

DRP' de laserin amacı görme kaybını engellemek veya azaltmaktır. Retinopati türüne göre 2 çeşit laser yapılabilir. Bunlar makulopati ve proliferatif retinopatidir. Laser fotokoagülasyonunun (LFK) etki mekanizması tam olarak bilinmemekte ve bununla ilgili birkaç teori mevcuttur. İlk teoriye göre laser oksijen tüketen fotoreseptörlerde hasara yol açarak hücre ölümü ve skatrizasyona neden olmaktadır. Koryokapillaristen retina dış tabakalarına diffüze olan oksijen, laser skarı yoluyla iç retinaya geçmekte ve iç retina hipoksisini azaltmaktadır.⁷⁸ Başka bir çalışmada DMÖ' lü gözlerde yapılan laser öncesi ve sonrasında arteriol ve venül dallarının çapları ölçülmüş, laser sonrası arteriol dallarında çok anlamlı bir daralma tespit edilmiştir. Bunun sonucunda laser tedavisi sonrasında artmış retina oksijenasyonunun otoregulator vazokonstriksiyona yol açarak DMÖ' yü azalttığı ileri sürülmüştür.⁷⁹ Bir diğer teori ise laser fotokoagülasyon sonucu RPE' nin oluşan hasara verdiği yanıtı bağli olarak RPE ve endotel hücrelerinde proliferasyon uyarılarak kan retina bariyeri tamir edilir.⁸⁰ Başka bir teoriye göre de laser retinal kapiller alanı azaltarak kapillerden kaçak miktarını azaltmaktadır.⁸⁰

Son zamanlarda otomatik harita takipli retina navigasyonlu görüntüleme sistemlerine entegre laser NAVİLAS (NAVİgated LASer), hızlı şekilde değişik paternlerde laser üreten PASCAL (PAttern SCAnning Laser) ve atımlar arasında zaman aralığı bırakan eşik altı (Subthreshold Laser) gibi teknikler geliştirilmiştir. Bunlar sayesinde, daha kısa sürede tedavi tamamlanması, hasta konforunda artma, periferik görme alanı kayıplarında azalma, daha az retinal doku hasarı, daha az makuler ödem ve laserin yan etkilerini en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. Aynı anda birden fazla laser spotu atabilmesi, 10-20 milisaniye gibi kısa atım süreleri ve daha az kollateral doku hasarı hedeflenen önemli avantajlarıdır.⁸¹

DMÖ' de fotokoagülasyon tedavisinin faydalı olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. KAMÖ' de, makula merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz DMÖ' de LFK endikasyonu vardır. Grid, fokal ve yeni olarak geliştirilen eşikaltı ile micropulse laser şeklinde uygulanabilir.

2.5.5.2.1. Fokal Laser Fotokoagölasyon:

Makula merkezinden 500 ile 3000 mikron arasında bulunan fokal lezyonların tedavisinde yapılır. ETDRS' ye göre bu fokal lezyonlar; mikroanevrizmalar, İRMA ve kısa kapiller segmentlerdir. Uygulanacak fokal laserin spot çapı 50-100 mikron arası, orta şiddette enerji ile 0,05- 0,1 saniye uygulanır. Retinada orta derecede beyazlaşma olacak şekilde laser uygulanır. Nadiren makula bölgesinde yapılan laserler zamanla genişleyip parasantral skotom, görme alanında eşik değerde yükselme, makulada skar, subretinal fibrozis ve buna bağlı koroidal neovaskularizasyon gelişebilmektedir. İşlem genelde tek oturumda tamamlanır ve tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar.⁸²

DMÖ tedavisinde ilk randomize ve çok merkezli çalışma olan, erken tedavi etkinliğinin araştırıldığı ETDRS çalışmasında; DMÖ' sü olup hafif-orta- şiddetli non PDR veya erken PDR' si olan, görme keskinliği 20/200 altındaki hastalar değerlendirilmiş ve uygulanan fokal laser tedavisinin orta dereceli görme kaybı oranını 3 yılda tedavisiz gruba göre %50 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Başlangıç görme keskinliği az olan hastalarda görme kaybındaki azalmanın daha belirgin olduğu tespit edilmiştir.⁸³

2.5.5.2.2. Grid Laser Fotokoagölasyon:

Difüz makula ödeminde uygulanan laserdir. Grid laser fotokoagölasyon; makula merkezinden 500-3000 mikron uzakta foveal avasküler zon kenarından 50 mikron ile başlayıp perifere doğru 200 mikrona kadar artacak şekilde spot büyüklüğü ayarlanabilen ve 0.1 sn süre ile RPE' de orta derecede beyazlaşma olacak şekilde uygulanır. Birer spot ara ile dairesel ve ızgara tarzında uygulanmaktadır. Makulada bulunan fokal sızıntı bölgelerine fotokoagölasyon uygulanırsa modifiye grid tedavi olarak isimlendirilir. Makula merkezindeki ve optik disk etrafındaki 500 mikronluk alana uygulanmaz. Ancak papillomaküler demet bölgesine uygulanabilir. Grid laser, makula merkezinden 2 disk çap uzaklığa (3000 mikron) ya da mevcut ise panretinal laser sınırına kadar uzanabilir.

Tedaviye yanıt en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Diffüz DMÖ'de anatomik ve fonksiyonel başarı düşüktür; tekrarlayan tedaviler sonrasında bile diffüz ödem devam edebilmektedir. Bu konuda yapılmış en büyük çalışma olan ETDRS çalışmasında; hafif-orta

dereceli NPDR' li ve diffüz makula ödemli gözlere grid laser fotokoagülasyon uygulanmıştır. 2 yıllık takip sonucunda %16 oranında görme keskinliğinde bir sıra ve daha fazla artış olduğu, % 77 oranında gözde görme keskinliğinin sabit kaldığı ve % 7'sinde ise kötüleştiği bildirilmiştir.⁴⁸

Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı' nın (DRCR.net) önerdiği modifiye ETDRS protokolünde yeşil-sarı (514-577 nm) arası dalga boylarındaki laserin 50 mikron spot çapı ile mikroanevrizmaları soldurmaya çalışmadan, sadece altındaki retina pigment epitelinde hafif solukluk olacak şekilde uygulanması önerilmektedir. Bu protokolle laser uygulanan santral makula kalınlığı (SRK) 250 mikron üzerinde olan 122 olgunun takiplerinde 16. haftada %47'sinde SRK' da %10'dan fazla azalma gösterilmiştir. Olguların %48'inde ise SRK 250 mikron üzerinde kalmış, ancak 32. hafta sonunda bunların da %42'sinde ek tedavi uygulanmadan SRK'da %10'dan fazla azalma sağlanmıştır.⁸⁴

RPE ve fotoreseptörlerde kalıcı hasar, makulada skar ve sonrasında skarda genişleme, koroid neovaskülarizasyonu, fokal skotom ve renk görmede bozukluk gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

2.5.5.2.3. Eşik Altı (subthreshold) ve Micropulse Laser:

Eşik üstü uygulanan laserde, tam kat retinal hasar, beyaz lezyon ve retinal atrofi oluşur. Eşik altı laserde ise uygulama anında renk değişimine neden olacak lezyon görülmez ve fonksiyonel doku kaybı oluşmaz. Subthreshold laserde fotokoagülasyon yapmadan ulaştığı etkinlik, subletal dozda fototermal stres ile açıklanmaktadır. Böylelikle sadece RPE uyarılır, sitokin ekspresyonu artar ve sonuç olarak RPE pompası aktiflenip kan-retina bariyeri tamir olmuş olur.⁸⁵

Mikropulse (subliminal) laser, dizi halinde çok kısa atışlar yapan ve bu arada enerji kapalı olduğu için atış aralarında soğuyarak ve termal etki gözlenmeyen laserdir. Mikropulse laser fotoreseptörlere ve koryokapillaris tabakasına zarar vermediği için diğer laserlerde görülen skotom, renk görme kaybı ve kontrast duyarlılıkta azalma gibi yan etkileri yoktur. Güvenli

olması nedeniyle makula hastalıklarında sınır olmadan tekrarlanabilmektedir.⁸⁶ Mikropulse laserler kızılötesi (810 nm), sarı (577nm) ve yeşil (532 nm) dalga boylarında kullanılmaktadır.

2.5.5.3. İntravitreal Enjeksiyon Tedavileri:

2.5.5.3.1 İntravitreal Kortikosteroidler:

DMÖ' de kronik hiperglisemi zemininde ileri glikasyon son ürünleri birikimi, protein kinaz C aktivasyonu, aldoz redüktaz yolağı ile poliyol birikimi, serbest radikallerin aşırı üretimi ve birikimini içeren bir dizi biyokimyasal değişiklik sonucu inflamasyon görülmektedir. Bu yolaklar proinflamatuvar sitokinler (VEGF, TNF, protein kinaz C, IL-1, IL-6), kemokin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınmasına, lökostat ve damar geçirgenliğinin artmasına yol açarlar.⁸⁷ Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek hücre membranında bulunan fosfolipidlerden araşidonik asit salınımını bloke ederler. Araşidonik asit sentezinin inhibisyonu prostoglandin ve lökotrienlerin üretimini engelleyerek lökosit migrasyonunu inhibe eder. Buna ek olarak VEGF, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin ortama salınımını da inhibe ederek antiinflamatuvar, antimitojenik ve immunsupresif etki gösterir.⁸⁸ Uygulandıkları bölgede lokal olarak vazokonstriktif özellikleri sayesinde intraselüler ve ekstraselüler ödemin gerilemesini, makrofaj aktivitesinin baskılanmasını ve lenfokin üretiminin azalmasını sağlarlar.⁸⁹

İntravitreal uygulamada; Triamsinolone asetonid, fluosinolon asetat ve deksametazon implant olmak üzere 3 çeşit sentetik kortikosteroid preparatı bulunmaktadır.

a) İntravitreal Triamsinolon Asetonid:

Mineralokortikoid aktivitesi bulunmayan triamsinolon asetonid (TA) glukokortikoid ailesinden sentetik bir steroidtir. Hidrokortizondan 5 kat daha fazla anti-inflamatuvar etkinliği mevcuttur. Suda çözünürlükleri az olduğu için etkileri uzun sürelidir. DMÖ' de intravitreal kullanımı ile ilgili ilk çalışma 2001 yılında Jonas ve Sofker tarafından lasere cevapsız olgularda uygulanmıştır.⁹⁰

DRCCR.net tarafından yürütülen Protocol B çalışması, DMÖ' de triamsinolone asetonid tedavisi rolünün belirlenmesinde önemli bir çalışmadır. Bu çalışmada 1mg ve 4mg TA fokal ve grid

laser fotokoagülasyon ile etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırılmıştır. 693 hastanın 840 gözü çalışmaya dahil edilerek, hastalara 4 ay aralıklarla tedavi uygulanmıştır. Dördüncü ayda 4mg TA uygulanan grupta EDGK sonuçları daha iyi bulunurken, birinci yılın sonunda gruplar arasında EDGK açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. On altıncı ay ve ikinci yılda EDGK sonuçlarının laser grubunda TA gruplarına göre anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir. TA uygulanan gruplarda glokom ve katarakt oranları daha yüksek saptanmıştır.⁹¹ Isaac ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise 11 hastanın 22 gözüne randomize olarak 1 göze 4 mg intravitreal TA, diğer göze 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır. DMÖ' de TA enjeksiyonu, bevacizumaba göre makuler kalınlıkta daha fazla azalma sağlamış ve bu etkinin süre olarak daha uzun devam ettiği gösterilmiştir.⁹²

İntravitreal TA' nın komplikasyonları:

- Göz içi basınç (GİB) artışı
- Katarakt
- Psödohipopyon
- Steril Vitritis
- Endoftalmi olarak belirtilmiştir.

Yüksek katarakt ve glokom gelişim oranları nedeniyle suboptimal tedavi sonuçları, daha düşük doz steroid salınımı yapan yeni preparatların geliştirilmesi için bir neden olmuştur.

b) İntravitreal Flusinolol Asetonid (Iluvien®/Retisert®):

İntravitreal Flusinolol asetonid (FA) implant yavaş salınlı ve etkinliği 36 aya kadar sürmektedir. Retisert 2005 yılında FDA tarafından kronik non-enfeksiyöz üveitler için onaylanmış ilk uzun salınlı intravitreal kortikosteroid implanttır. Iluvien'in 0,19 mg dozu, 2014 yılında FDA tarafından, daha önce kortikosteroidler ile tedavi edilmiş ve göz içi basıncında anlamlı artış saptanmamış DMÖ hastaları için onaylanmıştır.

DMÖ tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı FAME çalışmasında 0.2 µg/gün ve 0.5 µg/gün dozda salınım yapan iki implant ile sham implant grubu karşılaştırılmıştır. 24. ay ve 36. aylık sonuçlarında görme keskinliğinde sham grubuna göre anlamlı artış olduğu görülmüştür. EIDGK’ de 15 harf ve üzeri kazanç ikinci yılda düşük doz FA grubunda %27.8 hastada, yüksek doz FA grubunda %28.6 hastada ve sham grubunda ise %16.2 hastada tespit edilmiştir. Takip süresi sonunda glokom cerrahisi ve katarakt cerrahisi sıklığı sham grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.⁹³

c) İntravitreal Dekzametazon implant (Ozurdex®; Allergan Inc, ABD):

Deksametazon, triamsinolone asetonidden 5 kat daha potent etki gösteren ve retinal toksisitesinin daha düşük olduğu gösterilmiş bir ajandır. Kısa bir yarı ömre sahip olmasına rağmen güçlü bir kortikosteroid olan deksametazonun etki süresini uzatmak amacıyla üretilen uzun salımlı ilaç formu Ozurdex® tek kullanımlık ve intravitreal uygulanan implanttır. Deksametazon intravitreal implant (DEX implant 0,7 mg; Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA) DMÖ, retina ven tıkanıklığı ve non-infeksiyöz üveitlerde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Etken maddenin implanttan salınımı bifaziktir ve 6. haftaya kadar yüksek dozlarda seyretmektedir. Daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. İlacın sabit ve yavaş salınımı ile vitreus ve retinada sabit bir konsantrasyonda uzun süre etkili olmasını sağlamaktadır. Göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır.⁹⁴

DMÖ’ de Ozurdex etkinliğini gösteren randomize, çok merkezli, çift kör MEAD çalışmasına 1048 göz dahil edilmiş ve 0,7 mg ve 0,35 mg dozlardaki dekzametazon implant ile sham enjeksiyon grupları karşılaştırılmıştır. Hastalar en az 6 ay aralıklarla tedavi görmüşlerdir. 3. yıl sonunda görme keskinliğinde 15 harf ve üzerinde kazanç izlenen hasta oranının ve santral makula kalınlığındaki azalmanın tedavi gruplarında anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Deksametazon implant uygulanan hastaların yaklaşık üçte birinde göz içi basıncında yükselme tespit edilmiş ve bu etkinin geçici olup ilaç tedavisi ile kontrol altına alınabildiği vurgulanmıştır. Katarakt cerrahisi uygulanan hasta oranı ise %59,2 olarak saptanmıştır.⁹⁵

BEVORDEX çalışmasında intravitreal bevacizumab ile intravitreal deksametazon implant kıyaslanmış ve 12 ayda görme keskinliğindeki artış benzer olarak saptanmıştır. Ancak deksametazon grubunda santral makula kalınlığının bevacizumab grubuna göre daha çok azaldığı ve bir yılda ortalama daha az sayıda enjeksiyon gerektiği (bevacizumab grubunda: 8,6, deksametazon grubunda: 2,7) saptanmıştır.⁹⁶ Bu sayede 6 aya varan etki süresiyle deksametazon implant, anti-VEGF' lerin artan enjeksiyon sayılarına karşı iyi bir alternatif olmaktadır.

Pars plana vitrektomi geçiren hastalarda, vitreusun ilaç rezervuarı görevini yitirmesi sonucu diğer intravitreal ajanların yarılanma ve etki süreleri çok kısa sürer. Ve bu hastalar tedavide en zor ve dirençli grubu oluştururlar. Tedaviye dirençli vitrektomize gözler prospektif bir çalışma olan CHAMPLAIN' de değerlendirilmiş ve 0,7 mg ozurdex implantın vasküler sızıntı ve görme düzeyinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir.⁹⁷

2.5.5.3.2. İntravitreal Anti-VEGF ajanlar:

VEGF embriyolojik vaskülogenezi ve patolojik anjiogenezi düzenleyen 46 kDa homodimer, glikoprotein yapıda büyüme faktörüdür. VEGF ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler geçirgenlik faktörü olarak tanımlanmıştır. Retinada başta müller hücresi ve RPE hücresi olmak üzere, endotel hücreleri, perisitler, glial hücreler ve gangliyon hücrelerinden salgınır. VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktöründen oluşmaktadır. VEGF-A; vasküler geçirgenlik ve oküler anjiogeneze en önemli olan alt gruptur. VEGF-A'nın 9 izoformu olup, VEGF-A165'in oküler anjiogeneze ve vasküler geçirgenlikte daha etkili olduğu düşünülmektedir. VEGF etkisini, endotel hücrelerinde selektif olan VEGFR-1, VEGFR-2 olmak üzere iki adet tirozin kinaz reseptörü üzerinden göstermektedir.³⁰

Diyabetik makula ödemi tedavisinde kullanılan anti-VEGF ajanlar: Pegaptanib Na, Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept' tir. Ülkemizde şu an pegaptanib Na dışındaki anti-VEGF ajanlar kullanılmaktadır.

a) Bevacizumab (Avastin®/Altuzan®; Genentech, San Francisco, California, ABD):

VEGF' nin tüm izoformlarına karşı etkili, 149 kDa ağırlığında rekombinant insan monoklonal antikorudur. Esas olarak sadece kolon kanseri için FDA onayı bulunan ilaç Faz 3 çalışması olmamasına rağmen tüm dünyada onaysız olarak kullanılmaktadır. İntravitreal uygulama dozu 1,25 mg/0,05 ml olarak belirtilmiştir.⁹⁸

DMÖ olan hastalarda bevacizumab ile maküler laser tedavisini karşılaştıran prospektif ve randomize olan BOLT çalışmasının 12 ve 24 aylık sonuçları bildirilmiştir. Bevacizumab tedavisi ile 12.ayda laser grubuna kıyasla görme keskinliğinde artış ve makula kalınlığında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Aynı çalışmanın 24. ay sonuçlarında bevacizumab grubunda 8,6 harf kazanımı olurken, maküler laser tedavisi olan grupta ise 0,5 harf kaybı olmuştur. Azalan enjeksiyon sayısı ile görme keskinliğindeki artış ve makula kalınlığındaki azalma sürdürülebilmiştir.⁹⁹⁻¹⁰⁰

İntravitreal bevacizumab tedavisi diğer tedavilere göre daha düşük maliyetlidir. İlacın onaysız kullanımı ve göz için uygun doz hazırlanırken hekimler tarafından bölünerek kullanılması güvenilirlik açısından tartışmalar yaratmaktadır. Aflibercept ve ranibizumaba göre sistemik dolaşıma daha fazla katılması da endişe duyulan başka bir noktadır.

b) Ranibizumab (Lucentis®; Novartis Pharma AG; Genentech, ABD)

VEGF-A'nın tüm izoformları için spesifik, rekombinant insan monoklonal antikor fragmanıdır. DMÖ tedavisinde FDA onayı alan ilk intravitreal Anti-VEGF ajanıdır. 48 kDa ağırlığındadır. 0,3 mg ve 0,5 mg şeklinde 2 çeşit intravitreal enjeksiyon formu vardır. FDA tarafından onaylı doz 0,3 mg olmasına rağmen ülkemizde ve Avrupada 0,5 mg pozoloji ile uygulanmaktadır.

Ranibizumabın DMÖ tedavisindeki etkisi ve güvenilirliği ile ilgi çok sayıda araştırma yapılmıştır.

RESOLVE çalışması; DMÖ' de ranibizumabın etkinlik ve güvenilirliğini saptamak için yapılmış kontrollü faz II, çift kör ve çok merkezli bir çalışmadır. 151 hasta çalışma kapsamına alınmış ve 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grup 0,3 mg, ikinci grup 0,5 mg ranibizumab ve üçüncü grup

sham enjeksiyon tedavisi almıştır. Gruplar ilk 3 enjeksiyondan sonra PRN (pro re nata) olarak devam etmiştir. Birinci yılda başlangıca göre EDGK ranibizumab grubunda 10,3 harf artarken sham grubunda 1,4 harf azalmıştır. Benzer şekilde santral makula kalınlığında ranibizumab grubunda 194,2 mikron azalma görülürken, sham grubunda ise 48,4 mikron azalma görülmüştür.¹⁰¹

RESTORE çalışması randomize, çift-kör, çok merkezli bir faz 3 çalışmasıdır. DMÖ tanısı alan, EIDGK 20/32 ile 20/160 arasında değişen 345 hasta laser tedavisi ile intravitreal ranibizumab tedavisi açısından kıyaslanmıştır. Hastalar ranibizumab monoterapi, kombine ranibizumab + laser ve laser monoterapi tedavileri şeklinde karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 1.yıl sonuçlarında gruplardaki görme artışı sırasıyla +6,1 harf, +5,9 harf ve +0,8 harf olmuştur. Santral makula kalınlığındaki azalma ise sırasıyla 118,7 mikron, 128,3 mikron ve 61,3 mikron olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, ranibizumab monoterapisi ya da laser ile kombine tedavinin tek başına laser tedavisinden daha üstün olduğu gösterilmiştir.¹⁰²

DRCR.net' in Protokol I çalışması İntravitreal Ranibizumab veya triamsinolonla (TA) kombine laser tedavisini tek başına laser ile kıyaslayan randomize çok merkezli çalışmadır. Birinci yıl sonunda ranibizumab grubunda yaklaşık 9 harf, triamsinolon grubunda 4 harf ve laser monoterapi grubunda 3 harf kazanım olmuştur. İkinci yıl ranibizumab+ geç laser grubunda 10 harf, ranibizumab + erken laser grubunda 7 harf, laser monoterapi grubunda 2 harf kazanım olmuş, triamsinolon + erken laser kolunda başlangıca göre ortalamada harf kazanımı olmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre intravitreal ranibizumab tedavisi laser tedavisine göre görme keskinliğinde daha iyi sonuç vermektedir.¹⁰³

RISE ve RIDE çalışmaları randomize, çok merkezli, çift kör 36 aylık faz 3 çalışmalarıdır. 24 ay süreyle ranibizumab 0,3mg, ranibizumab 0,5 mg ve sham enjeksiyonu kontrollü yapılmıştır. Çalışmanın amacı santral DMÖ olan hastalarda ranibizumab enjeksiyonu ile sham enjeksiyonun 24 aylık etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya EIDGK 20/40-20/320 olan, OKT' de SRK $\geq 275\mu\text{m}$ olan hastalar dahil edilmiştir. Randomizasyon 1:1:1 şeklinde (sham enjeksiyon; ranibizumab 0,3 mg; ranibizumab 0,5 mg) yapılmıştır. 24. Aydan itibaren sham enjeksiyonları 0,5 mg ranibizumab ile devam ettirilmiştir. 36 ay sonunda görme

keskinliğinde 15 harf veya daha fazla artış görülmesi RISE grubunda 0,3 mg ranibizumab uygulananlarda en yüksek orana sahipken, RIDE grubunda 0,5 mg ranibizumab uygulananlarda en yüksek oranda gösterilmiştir. Ranibizumab gruplarında birinci haftadan itibaren santral makula kalınlığında azalma görülmüş olup 24. ayda başlangıca göre 250 mikrondan fazla azalmıştır. Aynı dönem için sham kollarındaki azalma ise 12- 133 mikrometre olarak tespit edilmiştir.¹⁰⁴

c) **Aflibersept (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals, Inc.):**

Aflibercept, VEGF Reseptör-1 ve VEGF Reseptör-2'nin ekstrasellüler parçası ile insan immünglobülin G1'in Fc parçasının füzyonuyla oluşturulmuş, 115 kDa ağırlığında rekombinant bir füzyon proteinidir. VEGF-A, VEGF-B ve Plasental büyüme faktör (PIGF) reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır.

Afliberseptin etkinliğini ve güvenilirliğini makula laser tedavisi ile karşılaştıran, çok merkezli, randomize faz 2 klinik çalışması olan “DA VINCI” (Diabetic Macular Edema and VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact) çalışmasına; 221 göz dahil edilmiş ve 52 haftalık sonuçları incelenmiştir. Başlıca dahil edilme kriterleri SRK' nın 250 mikron üzerinde ve EIDGK' nin ETDRS eşeline göre 24-73 harf arası olması olarak belirlenmiştir. Hastalar 5 gruba ayrılmıştır. Hastalara her 4 haftada bir uygulanan 0,5 mg aflibersept, her 4 haftada bir uygulanan 2 mg aflibersept, ayda bir olmak üzere 3 doz ardışık, daha sonra 8 haftada bir uygulanan 2 mg aflibersept, ayda bir olmak üzere 3 doz ardışık, daha sonra ihtiyaç oldukça uygulanan 2 mg aflibersept ve makuler laser fotokoagülasyon uygulaması olmak üzere beş tedavi seçeneğinden biri uygulanmıştır. Aflibersept uygulanan hastalarda 52. haftada ortalama harf kazanımı ETDRS eşeline göre tedavi gruplarında sırasıyla 11, 13,1, 9,7 ve 12 olurken laser grubunda ise 1,3 harf kaybı görülmüştür. Aflibersept grubunda ortalama SRK' daki azalma 52. haftada sırasıyla 165,4, 227,4, 187,8 ve 180,3 mikron iken laser grubunda 58,4 mikron olarak izlenmiştir.¹⁰⁵

VIVID ve VISTA çalışmaları çok merkezli, randomize ve çift kör olarak tasarlanmış afliberseptin laser fotokoagülasyon ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmalardır. Çalışmada 872 hasta 3 gruba ayrılmış ve 1. gruba 4 haftada bir 2 mg aflibersept, 2. gruba ilk 3 ay ayda bir, daha

sonra 8 haftada bir 2 mg aflibersept, 3. gruba makuler laser fotokoagülasyon uygulanmıştır. 52. hafta sonuçlarında VISTA çalışmasında gruplarda sırasıyla 12,5, 10,7 ve 0,2 harf kazanımı olmuştur. VIVID çalışmasında ise gruplarda sırasıyla 10,5, 10,7 ve 1,2 harf kazanımı olmuştur. Ortalama SRK azalması VISTA çalışmasında gruplar arasında sırasıyla 185,9 mikron, 183,1 mikron ve 73,3 mikron olarak tespit edilmiştir. VIVID çalışmasında ise gruplar arasında sırasıyla 195 mikron, 192 mikron ve 66 mikron olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda intravitreal aflibersept uygulaması anatomik ve fonksiyonel başarı yönünden laser tedavisine göre anlamlı şekilde üstün bulunmuştur.¹⁰⁶

DRCR-Net tarafından yapılan Protokol-T çalışması, güncel Anti-VEGF' ler olan aflibersept, bevacizumab ve ranibizumabın DMÖ' de etkinliklerinin kıyaslandığı randomize, çok merkezli bir çalışmadır. Gruplara intravitreal olarak 1,25 mg bevacizumab, 0,3 mg ranibizumab veya 2 mg aflibersept uygulanmıştır. Birinci yılın sonunda EIDGK artışı sırasıyla ortalama 13,3, 11,2 ve 9,7 harf olarak saptanmıştır. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda (görme keskinliği skoru 69 harf ve üzeri) her 3 ajan için görme keskinliğinde kazanım açısından anlamlı fark görülmemiştir. Başlangıçta görme keskinliği kötü olan (görme keskinliği skoru 69 harf altında) grupta ise aflibersept, görmenin iyileştirilmesinde diğer iki ajandan daha etkili bulunmuştur.¹⁰⁷

Protokol T'nin 2. yıl sonuçları değerlendirildiğinde EIDGK kazancı aflibersept ile 12,8 harf, ranibizumab ile 12,3 harf ve bevacizumab ile 10 harf olarak saptanmıştır. İkinci yılın sonuçlarında başlangıç EIDGK iyi olan hastalarda görme keskinliğindeki artış her 3 tedavi için benzer saptanmıştır. Ancak başlangıç EIDGK kötü olan hastalarda aflibersept; görmenin iyileştirilmesinde ranibizumab ile benzer sonuçlar verirken, bevacizumabtan daha etkili bulunmuştur.¹⁰⁸

Anti-VEGF tedavi çoğu olguda başarılı sonuçlar verir ancak bazı vakalarda yanıtızsızlık gözlenebilmektedir. Literatürde kaç doz sonrası yanıtızsızlık tanımı yapılabileceği üzerine bir konsensüs mevcut değildir. En az 6 ay boyunca aylık anti-VEGF tedavi uygulanmasına rağmen görmede azalma ve OKT' de santral retina kalınlığının 250 mikron üzerinde olması Persistan DMÖ olarak tanımlanmaktadır. Tedavi yanıtında azalma veya dirençli vakalarda tedaviye diğer bir anti-VEGF ajan ile devam etmek değişim olarak tanımlanmıştır. Literatürde afliberseptte

değişim sonrası anatomik ve fonksiyonel başarıyı gösteren birçok çalışma mevcuttur. Mira ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada daha önce ortalama 5.3 ranibizumab enjeksiyonu yapılmış ve persistan DMÖ gösteren 32 gözde, aflibercept tedavisine değişim yapılarak anatomik ve fonksiyonel başarı bildirilmiştir.¹⁰⁹

Diyabetik hastalarda teorik olarak VEGF blokajına bağlı hipertansiyon, proteinüri ve bozulmuş yara iyileşmesi gibi sistemik yan etkiler görülebilmektedir. Sistemik VEGF inhibisyonu sonucu arteriol duvarlarından nitrik oksit salınımı azalır. Bunun sonucunda fonksiyonel arteriol ve kapillerler sayıca azalarak hipertansiyon gelişebilmektedir. Bazı klinik araştırmalarda anti-VEGF ajanlara bağlı serebro-vasküler olay, miyokard enfarktusu ve geçici iskemik atak gibi tromboembolik olaylar rapor edilmiştir. Bu artışa neden olan olası mekanizmalar nitrik oksit ve prostosiklin seviyelerinde azalma, vasküler düz kas hücre proliferasyonunda artış, hematokrit ve kan viskozitesinde artış olarak gösterilmektedir.¹¹⁰

d) Cerrahi Tedavi:

Vitreoretinal ara yüzdeki traksiyonel ve traksiyonel olmayan biyokimyasal faktörlerin varlığının DMÖ patogenezinde rol oynadığı ve bu faktörlerin cerrahi olarak ortadan kaldırılmasının DMÖ iyileşmesini hızlandığı düşünülmektedir. Pars plana vitrektomi (PPV) ile anormal vitreus traksiyonları serbestleştirilir, vitreus alındığı için retinal oksijenasyon artar ve vitreusta bulunan VEGF ve diğer serbest sitokinler temizlenmiş olur. Vitreusun uzaklaştırılmasına bağlı olarak vitreusun ilaç rezervuarı etkisi yok olmaktadır. Buna bağlı olarak intravitreal ilaçların yarılanma ömürlerinin kısalabileceğini belirten yayınlar olmasına rağmen, yarılanma ömründe anlamlı bir etki olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur.¹¹¹⁻¹¹²

Arka hyaloid ve İLM' nin soyulması traksiyonel ve biyokimyasal yolakların inhibisyonu aracılığıyla DMÖ iyileşmesinde etkilidir. Yapılan çalışmalarda İLM soyulması sonucu traksiyon güçleri serbestleşir ve fibröz astrosit proliferasyonu azalır. Böylece daha iyi anatomik ve fonksiyonel başarı sağlanmış olur.¹¹³ Arka vitreus dekolmanı (AVD) olmaksızın diffüz DMÖ olan olgularda vitrektomi ile AVD oluşturulması DMÖ rezolüsyonu ve görme keskinliğinde artış sağlayabilmektedir.¹¹⁴

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde, Eylül 2017 ile Haziran 2019 tarihleri arasında diyabetik retinopati tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun onayı ile retrospektif olarak incelendi ve kayıt altına alındı. DMÖ nedeniyle en az 5 doz intravitreal Anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab veya aflibersept) tedavisi yapılmış ve bu tedaviye rağmen DMÖ devam eden hastalar Anti-VEGF'e dirençli kabul edilerek ilk kez intravitreal deksametazon implant tedavisi uygulandı. Çalışmaya 34 hastanın 34 gözü dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Takipleri boyunca muayeneleri eksiksiz yapılmış olan
- DMÖ nedeniyle en az 5 doz Anti-VEGF tedaviye dirençli olup ilk kez ve tek doz olarak deksametazon implant yapılmış olan
- İntravitreal deksametazon implant öncesi ve sonrasındaki kontrollerinde OKT ve OKT-Anjiyografi görüntülemeleri eksiksiz olan
- Ölçüm yapmaya engel göz patolojisi olmayan hastalar dahil edildi.

3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

- Yoğun media opasitesi nedeniyle fundus görüntüsü net izlenemeyen
- OKT ve OKT-Anjiyografi görüntü kalitesi iyi olmayan
- Glokom ya da üveit gibi kronik göz hastalığı öyküsü olan
- YBMD, retinal ven oklüzyonu gibi ek retinal hastalığı olan
- İntraoküler cerrahi öyküsü olan
- Vitreoretinal ara yüzey bozukluğu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Tüm olguların yaşı, cinsiyeti, diyabetin evresi, görme keskinliği, göz içi basıncı, lens durumu, argon laser fotokoagülasyon tedavisinin olup olmadığı, OKT' de santral retina kalınlığı, santral

koroid kalınlığı ve DRIL varlığı, OKT-A' da FAZ alan genişliği ve makula vasküler dansiteleri incelenip bulguları kaydedildi.

Olguların ilk başvurularında ve sonraki kontrollerinde detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. İlk başvuru anında FFA, OKT ve OKT-A tetkikleri çekildi. Görme keskinlikleri Snellen eşeli ile değerlendirildi ve istatistiksel değerlendirmeler için logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) skoruna çevrildi. Hastaların otorefraktometre (Nidek AR600A, Nidek Co, Japan) ile refraksiyon kusurları, non-kontakt tonometre ile göz içi basınçları (Nidek NT-2000 NCT, Nidek CO., LTD., Hiroishi Gamagori, Aichi, Japan), biyomikroskopi ile ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı.

Hastaların deksametazon implant öncesi ile postop 1.ay ve postop 3.ay kontrollerinde tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı, OKT ve OKT-A tetkikleri çekildi.

Hastaların FFA çekimi Topcon TRC-50DX Type IA retinal kamera (Topcon, Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Hastaların santral makular kalınlık, santral koroid kalınlık, FAZ alanı ve makular vasküler dansite ölçümleri Topcon Swept Source OCT/ OCT- Angiography DRI OCT Triton (Topcon Co, Japonya) ile yapıldı.

Hastalara diyabetik makula ödemi hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Hastalığın olası seyri, progresyonu, mevcut tedavi yöntemleri ve etkileri, önerilen tedavinin olası komplikasyonları ve tedavisiz bırakılırsa gelişebilecek muhtemel sonuçlar ile ilgili detaylı bir bilgilendirme yapılarak işlemin gerçekleştirilmesi için aydınlatılmış onam alındı.

DMÖ nedeniyle en az 5 doz İntravitreal Anti-VEGF tedavi yapılmış olan ve bu tedaviye rağmen santral makula kalınlığı 300 mikrondan fazla olan ve görme keskinliğinde artış olmayan hastalar dirençli olarak kabul edildi. Çalışma grubunda; dirençli kabul edilen ve ilk kez intravitreal deksametazon implant (ozurdex) uygulanan hastalar değerlendirildi. Bu hastaların deksametazon implant öncesi ve sonrası görme keskinliği, göz içi basınç değişikliği, OKT ve OKT-A değişiklikleri ayrıntılı olarak değerlendirildi. OKT ve OKT-A görüntülemeleri enjeksiyondan 1-7 gün öncesinde çekildi.

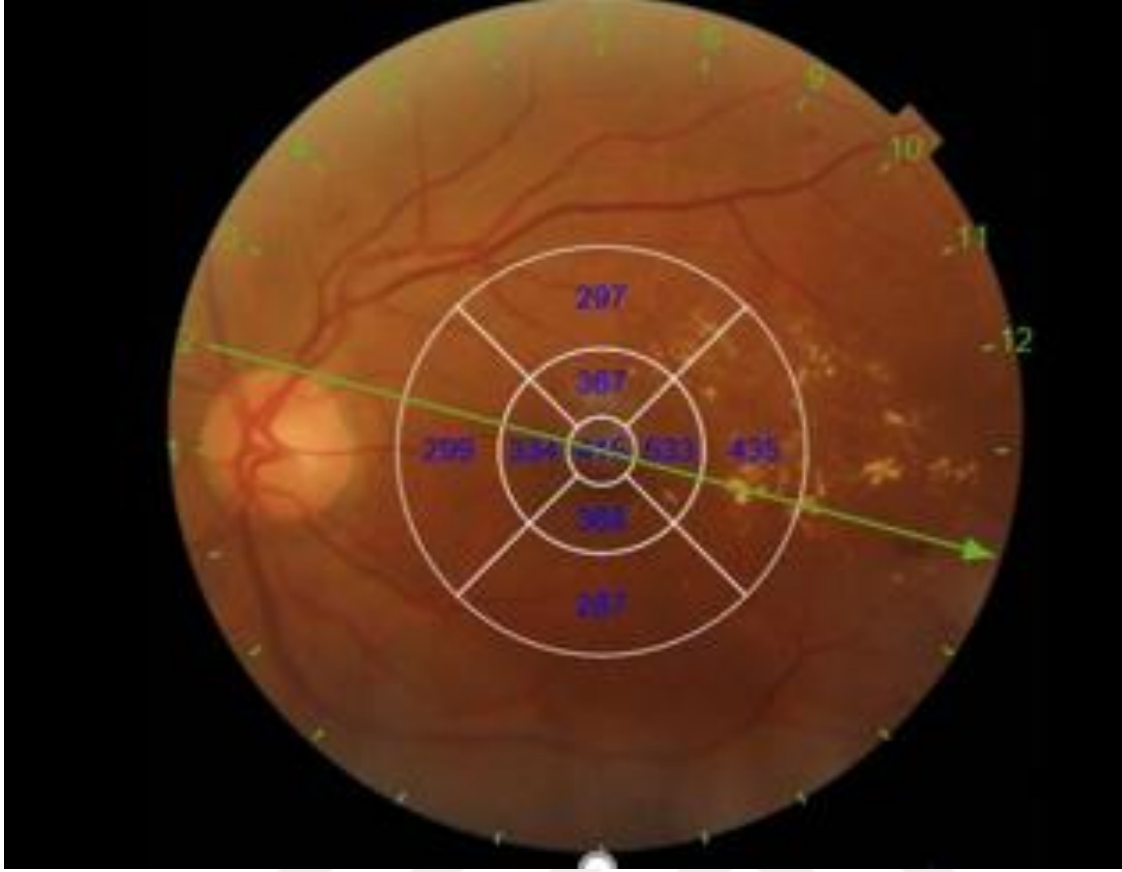
Tüm enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında, standart enjeksiyon tekniği ile uygulandı. Göze topikal anestezi olarak proparakain (Alcaine®) damlatıldıktan sonra göz kapakları ve çevresi %10' luk povidon-iyot emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Steril delikli örtü örtüldükten sonra blefarosta yerleştirilip göz yüzeyine %5' lik povidon- iyot damlatılarak 3 dakika bekletildi. Sonra steril dengeli tuz solüsyonuyla yıkanıp fakik gözlerde limbustan 4 mm, psödo-fakik gözlerde limbustan 3,5 mm geride olacak şekilde üst temporal kadrandan 30 G iğne (deksametazon için kendi 22 G aplikatör) ile girilerek orta vitreusa enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekilirken enjeksiyon noktasına steril pamuklu çubuk ile basınç uygulandı. Göze antibiyotikli pomat sürülerek kapama uygulandı.

Tüm hastalara 1 hafta kullanmak üzere antibiyotikli damla verildi ve ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerin olması durumunda polikliniğimize başvurmaları konusunda hastalar uyarıldı. Hastalar ertesi gün ve 3. gün kontrole çağırılarak biyomikroskopik muayene ile enfeksiyon açısından ve göz içi basıncı yükselmesi açısından muayene edildi. Hastaların enjeksiyondan sonraki aylık vizitlerinde retina polikliniğinde düzenli olarak muayene ve tetkikleri yapıldı.

3.3. OKT ve OKT-Anjiyografi Görüntüleme:

3.3.1. Santral Retina Kalınlık (SRK) Ölçümü:

SRK ölçümü, OKT' de ILM ve RPE tabakası arasındaki mesafe cihaz tarafından otomatik yerleşik yazılım ile yapıldı (Topcon FastMap, version 9.12.003.04, Topcon Medical Systems). ETDRS Grid kullanıcıdan bağımsız olarak fovea merkezli zon haritasının otomatik olarak hizalanması ile kadranslar oluşturuldu. Fovea merkezli 1 mm çaplı halka ve onun çevresini saran 3 mm çaplı halka parafoveal alanı gösterir. Parafoveal alan süperior, temporal, inferior ve nazal olmak üzere 4 kadrana bölünmektedir. Otomatik konum fovea' da santralde düzgün değilse, ilgili B tarama görüntüsünü referans olarak kullanarak; GRID /REPOSITION işleviyle manuel yeniden konumlandırma gerçekleştirildi.



Şekil 3.1: Santral retina kalınlık ölçümü

3.3.2. Koroid Kalınlık Ölçümü:

Koroid kalınlık ölçümü; subfoveal alanda RPE' ye karşılık gelen hiperreflektif hattın dış sınırından, koroido-skleral arayüzün hiporeflektif hattına kadar olan vertikal mesafe OKT cihazı ile otomatik yapıldı. ETDRS Grid bölmelerinde elde edilen retina kalınlık ve koroid kalınlık değerleri kaydedildi. Analiz için santral koroid kalınlık, Grid ızgarasındaki merkez hücresindeki kalınlık (1 mm çap) olarak tanımlandı. Ortalama retinal kalınlık ve ortalama koroid kalınlık, merkezi 1 mm hücre de dahil olmak üzere sırasıyla tüm ETDRS ızgara alanlarındaki ortalama retina kalınlığı ve koroid kalınlığı olarak hesaplandı. Tüm ölçümler diürinal değişikliklerden etkilenmemek için sabah yapıldı.

3.3.3. FAZ (Foveal Avasküler Zon) Alanı Ölçümü:

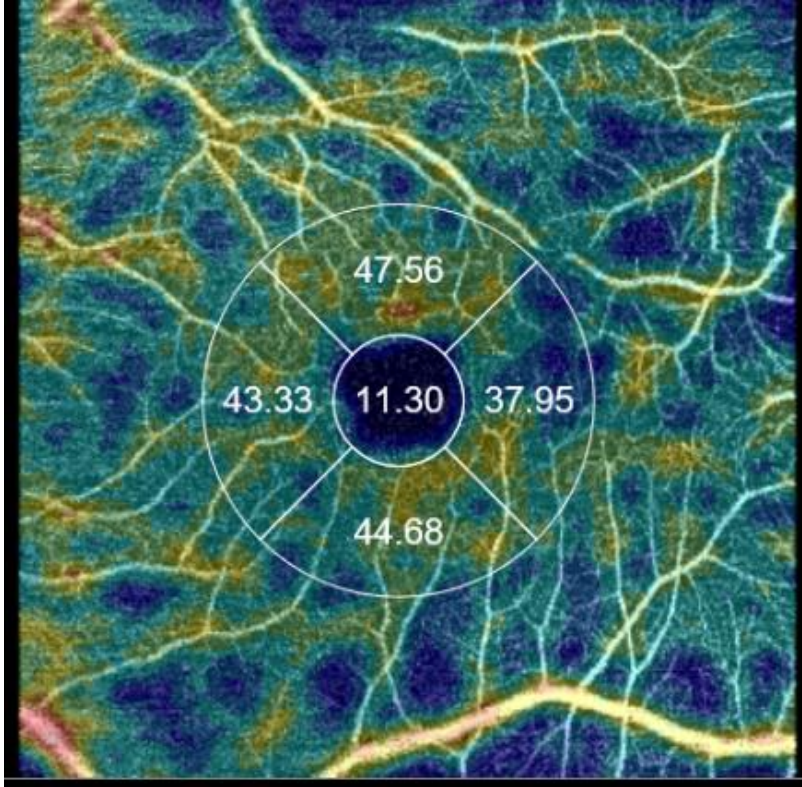
FAZ alanı (mm^2) ölçümünde OKT-A' nın, FFA ya göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. FAZ alanı ölçümünde; 1050 nm dalga boyu ile tarama hızı 100.000 scan/sn olan, 2.6 μm ve 8 μm ' lik dijital ve aksiyel çözünürlüğü olan DRI OCT Triton cihazı kullanıldı. Web tabanlı bir oftalmik veri yönetim sistemi olan İMAGEnet 6 programı (version 1.14) ile OKTA görüntülerinin hem en face hem de kesitlerinde standart ve özelleştirilebilir anjiyografik verilerin görselleştirilmesi sağlandı. OKTA' da 6x6 mm' lik tarama ile çekilmiş olan görüntülerin yüzeyel retina ve derin retina tabakalarındaki foveal avasküler zon sınırları işaretlenerek cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. FAZ alan işaretlemeleri aynı doktor tarafından yapıldı ve alan ölçümleri kaydedildi.



Şekil 3.2: Yüzeyel retina tabakasında FAZ alan ölçülmesi

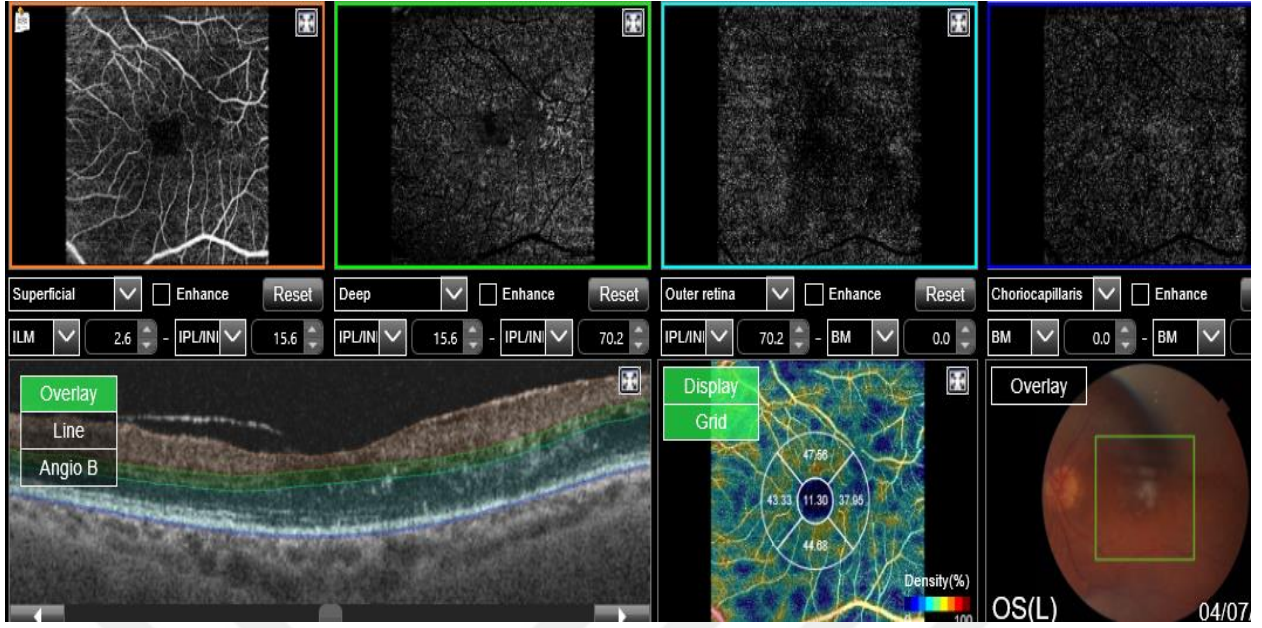
3.3.4. Vasküler Dansite Ölçümü:

Vasküler dansite (VD) ölçümü, vasküler akış yoğunluğunun toplam alana bölünmesi ile hesaplanır. Kantitatif vasküler dansite değerlendirmesi için 6X6 mm' lik tarama ile ölçüm yapılmış olup cihaz yazılımı ile otomatik olarak pleksus VD değerleri belirlendi. OKTA cihazında “density map” ölçümü seçilerek yüzeysel retina tabakası ve derin retina tabakasının ayrı ayrı olmak üzere kapiller pleksus ölçümleri cihaz tarafından otomatik olarak yapıldı.

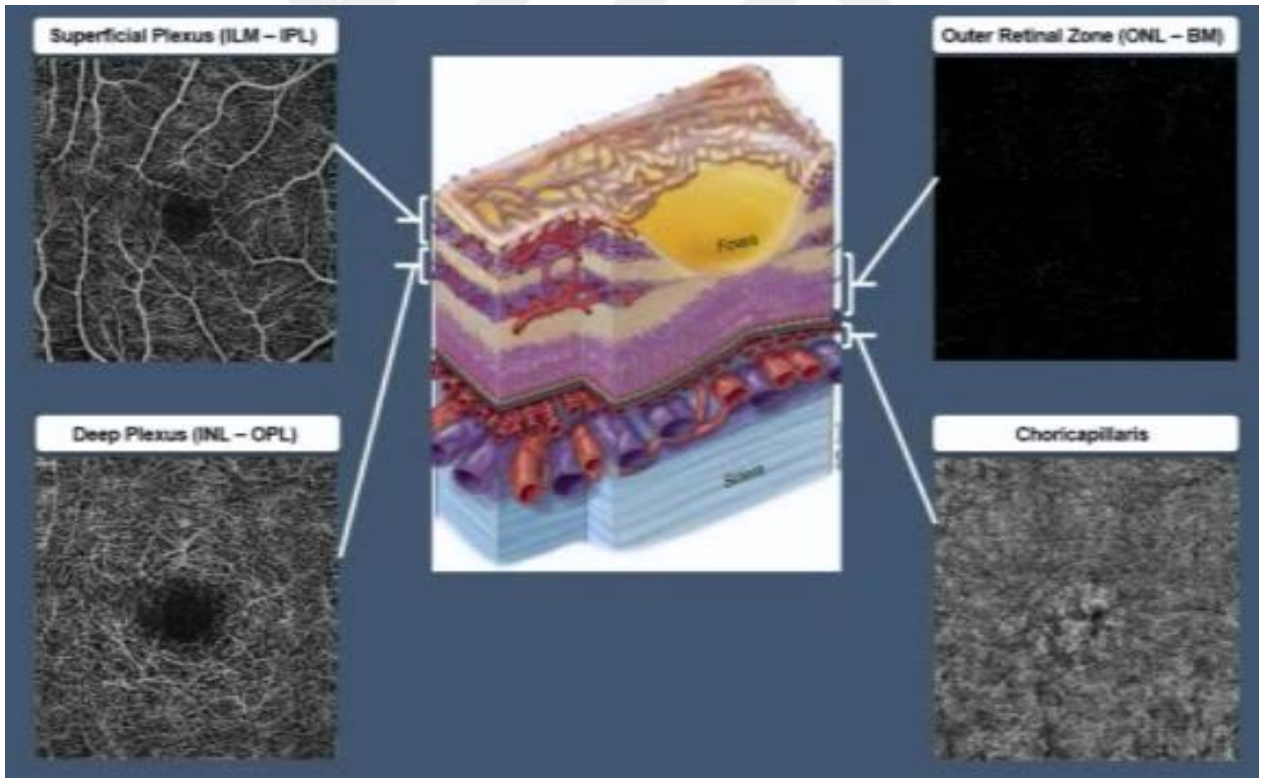


Şekil 3.3: Yüzeysel vasküler dansitenin Grid skalası yerleştirilerek ölçülmesi

Yüzeysel kapiller pleksus en face görüntüsü; iç sınırı İLM'nin 3 mikron altında ve dış sınırı da iç pleksiform tabakanın 15 mikron altında olacak şekilde segmente edildi. Derin kapiller pleksus en face görüntüsü ise, iç pleksiform tabakanın 15 mikron altında olan bir iç sınır ve iç pleksiform tabakanın 70 mikron altında olan bir dış sınır ile segmentasyonu yapıldı. Bu ölçümler makula üzerine ETDRS Grid skalası yerleştirilmiş ve FAZ'ı içeren 1 mm çaplı Santral alan ile parasantral 3mm çaplı alan; Süperior, Temporal, İnferior ve Nazal olmak üzere ayrı ayrı kadrantlara ayrılıp bu kadrantların vasküler dansiteleri ayrı ayrı kaydedildi (şekil 3.4).



Şekil 3.4: Segmentasyon yapılarak vasküler dansite ölçümünün gösterilmesi



Şekil 3.5: OKT-A’da yüzeyel pleksus, derin pleksus, dış retina ve koryokapilleris tabakalarının gösterilmesi

3.4. İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Versiyon 22.0) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Örneklem genişliğindeki yetersizlik nedeniyle tüm sav sınamalarında parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Zamana göre ölçümlerdeki değişimler Friedman iki yönlü varyans analizi ile sınıandı ve ikişerli karşılaştırmalar için homojen alt kümeler kullanıldı. Gruplar arası farklar Mann-Whitney U sınaması ile sınıandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodları (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Sonuçlar %95' lik güven aralığında değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR:

Çalışmaya 18 erkek (%52.9) ve 16 kadın (%47.1) olmak üzere toplam 34 hastanın 34 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 62.2 (52-82) idi. Erkeklerde ortalama yaş 63,6 (52-82) kadınlarda ise ortalama yaş 60,5 (52-79) olarak bulundu. Çalışmaya katılan hastaların gözlerinin 14'ü sağ (%41.2), 20'si sol (%58.8) göz idi. (Çizelge 4.1)

Çizelge 4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet).

Özellik	N (%)	Yaş (ort)
Tüm hastalar	34 (% 100)	62.2
Cinsiyet		
Kadın	16 (%47.1)	60,5
Erkek	18 (%52.9)	63,6

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın biri Hafif NPDR (%2.9), 14' ü Orta NPDR (%41.2) ve 19' u ise PDR (%55.9) idi. (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2: Çalışmaya dahil edilen hastaların DR evreleri

DR Evresi	N	%
Hafif NPDR	1	2,9
Orta NPDR	14	41,2
PDR	19	55,9
TOPLAM	34	100

Hastalar laser tedavisi açısından değerlendirildiğinde, 22 göze (%64.7) grid laser tedavisi uygulanmış olup, 12 göze (%35.4) laser tedavisi uygulanmamıştı. Son 1 yıl içerisinde hiçbir olguya laser fotokoagülasyon tedavisi yapılmamıştı ve hastalarda yeni laser öyküsü yoktu. (Çizelge 4.3)

Çizelge 4.3: Çalışmaya dahil edilen hastaların laser tedavi durumları

	N	%
LASER TEDAVİLİ	22	64,7
LASER TEDAVİSİZ	12	35,3
TOPLAM	34	100

Çalışmada değerlendirilen 34 gözün 25'i fakik (%73,5), 9'u psödofakik (% 26,5) idi. (Çizelge 4.4)

Çizelge 4.4: Çalışmaya dahil edilen hastaların lens durumları

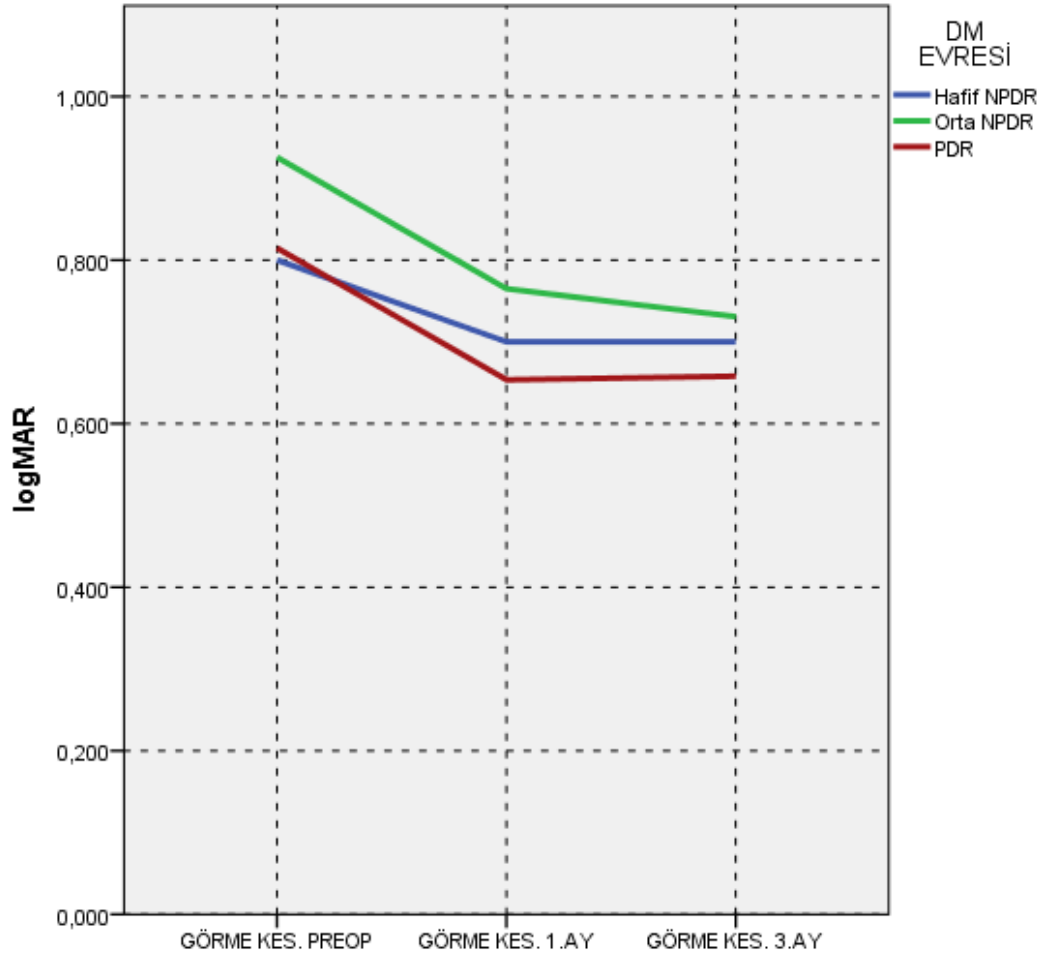
	N	%
FAKİK	25	73,5
PSÖDOFAKİK	9	26,5
TOPLAM	34	100

Değerlendirilen hastaların deksametazon implantasyon öncesi EIDGK' si ortalama $0,86 \pm 0,36$ logMAR idi. Postop 1.ayda EDGK ortalama $0,70 \pm 0,35$ logMAR saptandı. Postop 3.ayda ise EIDGK ortalama $0,68 \pm 0,40$ logMAR saptandı. (Çizelge 4.5)

Çizelge 4.5: Çalışmaya dahil edilen hastaların deksametazon implant öncesi ile sonrasındaki EIDGK değerleri

	ORTALAMA	STANDART SAPMA	MINIMUM	MAKSİMUM
PREOP EIDGK (logMAR)	0,860	0,369	0,220	1,51
POSTOP 1.AY EIDGK (logMAR)	0,700	0,355	0,100	1,51
POSTOP 3.AY EIDGK (logMAR)	0,689	0,405	0,100	2,10

Deksametazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda EIDGK’ de anlamlı artış saptandı ($p<0,005$). (Şekil 4.1)



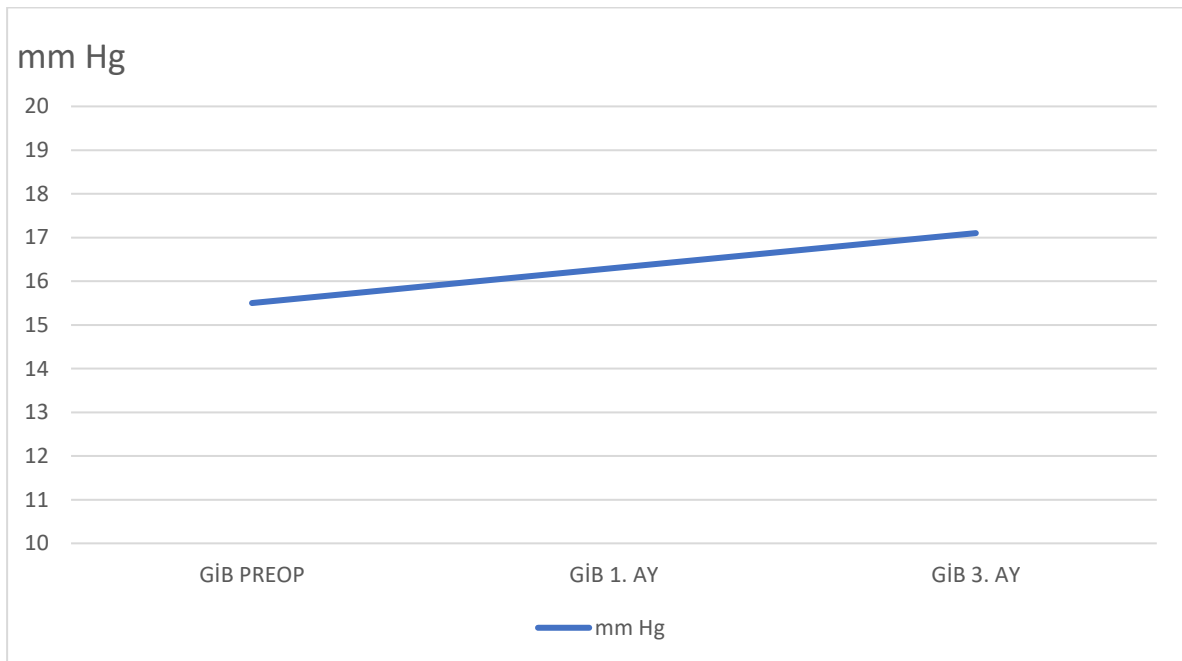
Şekil 4.1: DR evrelerine göre enjeksiyon sonrası görme keskinliği değişimi

Göz içi basıncı (GİB) preop ortalama $15,5 \pm 2,8$ mm/Hg ‘idi. Postop 1.ayda GİB ortalama $16,3 \pm 3,3$ mm/Hg saptandı. Postop 3.ayda ise GİB ortalama $17,1 \pm 4,6$ mm/Hg saptandı.

Göz içi basınç değişikliğinde 1. ay ve 3. ayda Friedman Test’e göre anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0,05$). (Çizelge 4.6 ve Şekil 4.2)

Çizelge 4.6: Deksametazon implant öncesi ve sonrasındaki göz içi basınç değişiklikleri

	N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maximum
GİB (preop)	34	15,5	2,8	10	20
GİB (postop 1. ay)	34	16,3	3,3	12	24
GİB (postop 3. ay)	34	17,1	4,6	12	38

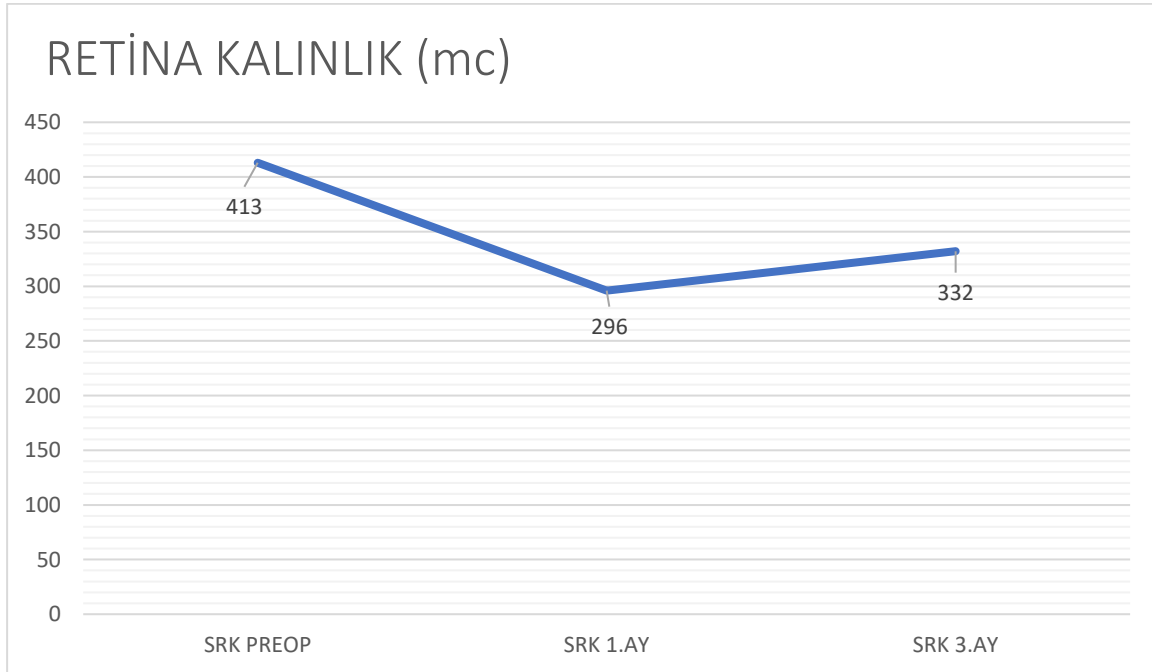


Şekil 4.2: Enjeksiyon sonrası zamanla GİB değişimi

Santral Retina Kalınlığı (SRK) preop ortalama 413 ± 86 mikron idi. Postop 1.ay SRK ortalama 296 ± 72 mikron saptandı. Postop 3.ayda ise SRK ortalama 332 ± 99 mikron saptandı. Santral Retina Kalınlığı postop 1.ay ve 3.ayda anlamlı olarak azaldı ($P < 0,005$). (Çizelge 4.7) ve (Şekil 4.3)

Çizelge 4.7: Deksametazon implant öncesi ve sonrasındaki 1. ay ile 3.aydaki santral retina kalınlık değışiklikleri

	N	Ortalama(mc)	Std. sapma	Minimum	Maximum
SRK (preop)	34	413	86	243	619
SRK (postop 1.ay)	34	296	72	192	503
SRK (postop3.ay)	34	332	99	199	610

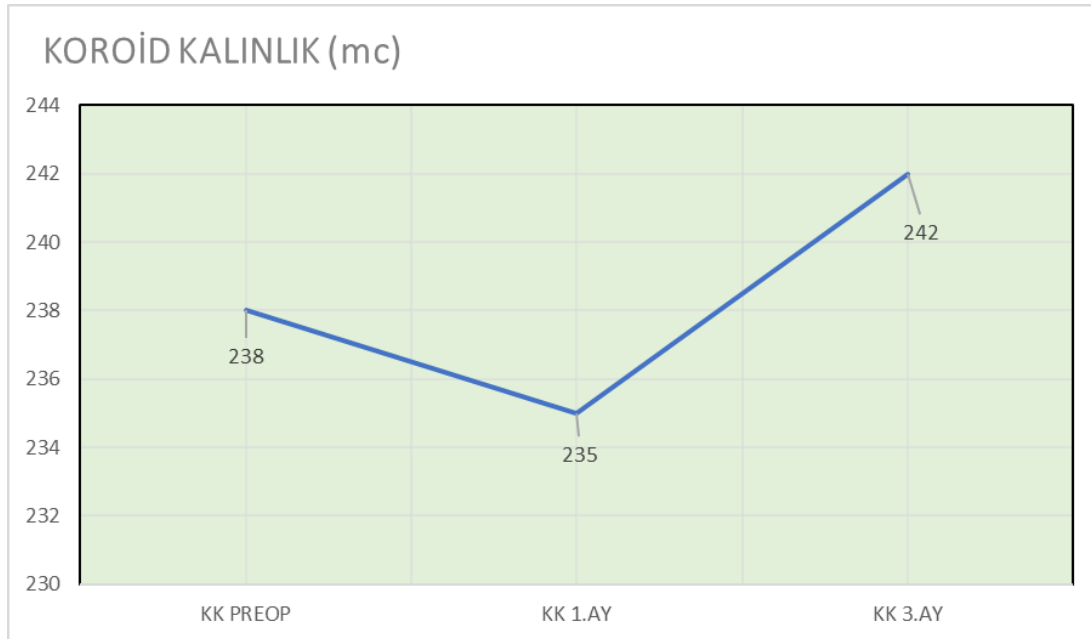


Şekil 4.3: Santral retina kalınlık değışimi

Koroid kalınlığı preop ortalama 238 ± 69 mikron idi. Postop 1.ay koroid kalınlığı ortalama 235 ± 68 mikron saptandı. Postop 3.ay ise ortalama 242 ± 67 mikron olarak saptandı. Koroid kalınlığında post 1. ay ve postop 3.ayda anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($P > 0,05$). (Çizelge 4.8) ve (Şekil 4.4)

Çizelge 4.8: Deksametazon implant öncesi ve sonrasındaki 1. ay ile 3. aydaki koroid kalınlık değişiklikleri

	N	Ort. (mc)	Std. Sapma	Minimum	Maximum
Koroid Kalınlık(preop)	34	238	69	88	371
Koroid Kalınlık(postop 1. ay)	34	235	68	71	351
Koroid Kalınlık(postop 3. ay)	34	242	67	77	366



Şekil 4.4: Enjeksiyon öncesi ve sonrasında koroid kalınlık (KK) değişimi

Deksametazon implant öncesi ve sonrasında hastaların foveal avasküler zonları (FAZ) OKT-A ile hem yüzeyel kapiller pleksusta, hem de derin kapiller pleksusta ölçüldü. Preop yüzeyel pleksus FAZ alanı ortalama $0,350 \pm 0,120 \text{ mm}^2$ 'idi. Postop 1.ay yüzeyel pleksus FAZ alanı $0,292 \pm 0,132 \text{ mm}^2$ idi. Postop 3.ay yüzeyel pleksus FAZ alanı ise $0,311 \pm 0,153 \text{ mm}^2$ idi. Yüzeyel pleksus FAZ alanında 1.ay ve 3.ayda anlamlı azalma saptandı ($P < 0.005$). (Çizelge 4.9) ve (Şekil 4.5)

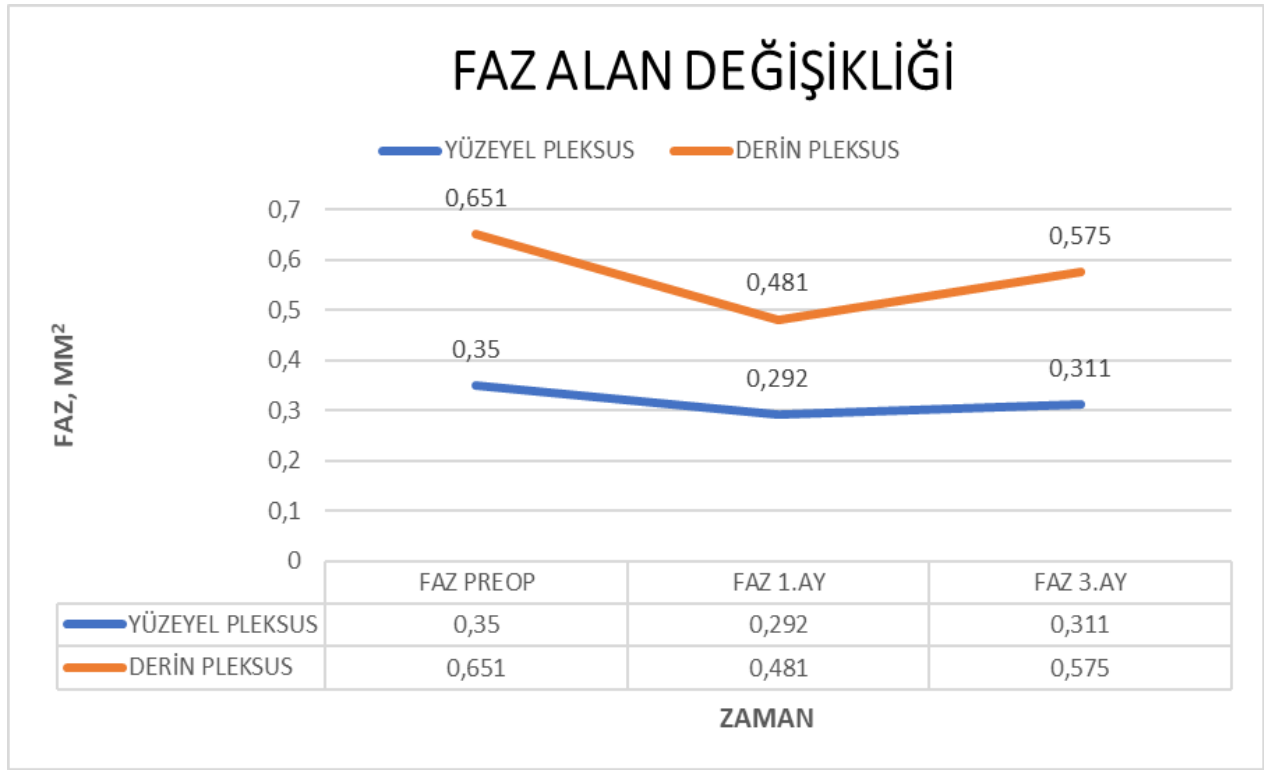
Çizelge 4.9: Enjeksiyon öncesi ve sonrasında yüzeyel pleksus FAZ alan değerleri

FOVEAL AVASKÜLER ZONE (FAZ, mm^2)					
	N	Min.	Max.	Ortalama	Std. Sapma
Preop yüzeyel pleksus FAZ	34	0,170	0,627	0,350	0,120
Postop 1.ay yüzeyel pleksus FAZ	34	0,110	0,780	0,292	0,132
Postop 3.ay yüzeyel pleksus FAZ	34	0,95	0,858	0,311	0,153

Preop derin vasküler pleksus FAZ alanı ortalama $0,651 \pm 0,313 \text{ mm}^2$ idi. Postop 1.ay derin pleksus FAZ alanı ortalama $0,481 \pm 0,247 \text{ mm}^2$ olarak saptandı. Postop 3.ayda ise ortalama $0,575 \pm 0,259 \text{ mm}^2$ olarak saptandı. Derin retinal vasküler pleksusta sadece 1. ayda FAZ’ da anlamlı değişiklik saptandı ve FAZ alanında daralma olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$). Ancak 3.ayda FAZ alanında tekrar genişleme saptandı ve enjeksiyon öncesine göre anlamlı değişiklik saptanmadı ($P > 0,05$). (Çizelge 4.10) ve (Şekil 4.5)

Çizelge 4.10: Enjeksiyon öncesi ve sonrasında derin pleksus FAZ alan değerleri

FOVEAL AVASKÜLER ZONE (FAZ, mm²)					
	N	Min.	Max.	Ortalama	Std. Sapma
Preop derin pleksus FAZ	34	0,167	1,400	0,651	0,313
Postop 1.ay derin pleksus FAZ	34	0,205	1,275	0,481	0,247
Postop 3.ay derin pleksus FAZ	34	0,160	1,162	0,575	0,259



Şekil 4.5: Yüzeysel ve derin pleksustaki FAZ alanlarının enjeksiyon sonrasındaki değişimleri

Makula üzerine fovea santral olacak şekilde ETDRS Grid sklası yerleştirilerek; Santral, Süperior, Temporal, İnférieur ve Nazal olmak üzere 5 kadranın ayrı ayrı vasküler dansitesi ölçülüp kaydedildi. Derin pleksustaki vasküler dansitenin yüzeysel vasküler dansiteden daha fazla olduğu tespit edildi. Dekametazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda ayrı ayrı değerlendirilen kadrانların vasküler dansitelerinin hiçbirinde anlamlı değişiklik saptanmadı($P>0,05$). (Çizelge 4.11)

Çizelge 4.11: Tüm kadrarlardaki vasküler dansite değışiklikleri (%)

Kadran	Pleksus	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. S.
Preop Süperior Kadran	YP	36,4	56,5	44,2	4,8
	DP	37,2	60,7	48,7	4,6
Postop 1.ay Süperior	YP	36,2	52,8	44,3	3,8
	DP	37,4	58,7	48,0	4,8
Postop 3.ay Süperior	YP	33,7	54,1	43,4	4,3
	DP	25,	56,8	47,0	6,2
Preop Temporal	YP	35,9	53,4	43,5	4,0
	DP	36,4	66,0	47,2	5,8
Postop 1.ay Temporal	YP	35,1	50,8	43,7	4,3
	DP	34,4	55,3	46,9	5,2
Postop 3.ay Temporal	YP	35,7	51,7	43,9	4,2
	DP	36,3	58,1	46,7	5,4
Preop İnfërior	YP	36,8	53,6	44,2	4,0
	DP	30,2	60,2	48,7	5,9
Postop 1.ay İnfërior	YP	37,7	59,6	44,4	5,3
	DP	38,6	56,7	47,5	3,9
Postop 3.ay İnfërior	YP	29,4	51,9	43,6	4,8
	DP	14,0	61,6	47,6	7,7
Preop Nazal Kadran	YP	33,8	50,9	42,9	3,2
	DP	32,9	59,5	46,9	5,0
Postop 1.ay Nazal	YP	37,6	52,2	42,7	3,3
	DP	37,8	56,4	46,7	4,4
Postop 3.ay Nazal	YP	31,2	64,2	43,8	5,8
	DP	18,0	60,5	46,5	7,4
Preop Santral	YP	8,8	29,8	20,7	5,1
	DP	9,0	45,5	24,6	9,1
Postop 1.ay Santral	YP	7,8	33,5	20,6	6,0
	DP	16,5	44,1	28,0	7,1
Postop 3.ay Santral	YP	11,6	36,4	22,3	5,3
	DP	12,0	54,7	30,0	10,8

(YP: Yüzeyel Pleksus, DP: Derin Pleksus)

Vasküler dansite ölçümündeki 5 kadranın ortalama değerleri hesaplanarak kaydedildi. Deksmetazon implant öncesinde yüzeyel total vasküler dansite ortalama 39,1 iken, derin pleksus total vasküler dansite ise ortalama 43,2 saptandı.

İmplantasyon sonrası 1.ay yüzeyel total vasküler dansite ortalama 39,1 iken, derin pleksus total vasküler dansite ise ortalama 43,4 saptandı.

İmplantasyon sonrası 3.ay yüzeyel total vasküler dansite ortalama 39,4 iken, derin pleksus total vasküler dansite ise ortalama 43,6 saptandı.

Deksmetazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda ortalama total vasküler dansitede hem yüzeyel hem de derin pleksusta anlamlı değişiklik saptanmadı ($P>0,05$). (Çizelge 4.12)

Çizelge 4.12: Ortalama total vasküler dansitelerin yüzeyel ve derin pleksustaki değişiklikleri

Ortalama Total Vasküler Dansite	N	Min	Max	Ortalama	Std. Sapma
Preop Total Yüzeyel Dansite	34	34,7	43,6	39,1	2,3
Postop 1.ay Total Yüzeyel Dansite	34	33,7	44,2	39,1	2,5
Postop 3.ay Total Yüzeyel Dansite	34	30,0	47,0	39,4	3,3
Preop Total Derin Pleksus Dansite	34	38,4	48,6	43,2	2,5
Postop 1.ay Total Derin Pleksus Dansite	34	39,1	48,4	43,4	2,7
Postop 3.ay Total Derin Pleksus Dansite	34	23,6	49,7	43,6	4,5

Daha önceden uygulanmış Laser tedavisi varlığının enjeksiyon sonrası görme keskinliği, GİB, SRK, koroid kalınlık, FAZ alanı ve vasküler dansite gibi parametrelere etkisi incelendi ve anlamlı etkisi olmadığı saptandı ($P>0,05$).

Yapılan analizlerde DR evresinin postop 1.ay ve 3.aydaki; görme keskinliği, göz içi basınç, vasküler dansite, koroid kalınlık ve retina kalınlık parametrelerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Mann-Whitney U Test ile yapılan analize göre hastaların DR evresinin enjeksiyon sonrası 1.ay ve 3.ayda yüzeysel pleksus ve derin pleksustaki FAZ alanında anlamlı değişiklik olmasına neden olduğu gösterildi. Tüm hastaların postop 1.ay yüzeysel FAZ alanı ortalaması $0,292\pm0,132 \text{ mm}^2$, derin pleksus FAZ alanı ortalaması $0,481\pm0,247 \text{ mm}^2$ saptanırken, postop 3.ay yüzeysel FAZ alanı ortalaması $0,313\pm0,153 \text{ mm}^2$, derin pleksus FAZ alanı ortalaması $0,575\pm0,259 \text{ mm}^2$ saptandı.

Orta NPDR olan 14 hastanın postop 1.ay yüzeysel FAZ alanı ortalaması $0,362\pm0,171 \text{ mm}^2$, derin pleksus FAZ alanı ortalaması $0,608\pm0,320 \text{ mm}^2$ saptanırken, postop 3.ay yüzeysel FAZ alanı ortalaması $0,391\pm0,181 \text{ mm}^2$, derin pleksus FAZ alanı ortalaması $0,729\pm0,272 \text{ mm}^2$ saptandı.

PDR olan 19 hastanın postop 1.ay yüzeysel FAZ alanı ortalaması $0,248\pm0,062 \text{ mm}^2$, derin pleksus FAZ alanı ortalaması $0,374\pm0,096$ saptanırken, postop 3.ay yüzeysel FAZ alanı ortalaması $0,259\pm0,101$, derin pleksus FAZ alanı ortalaması $0,434\pm0,123 \text{ mm}^2$ saptandı.

Orta NPDR olan hastaların postop 1.ay ve 3.aydaki hem yüzeysel hem de derin pleksus FAZ alanında artış saptanırken, PDR olan hastalarda ise FAZ alan ortalamalarında azalma tespit edildi.

Tedavi öncesi çekilen OKT Rester' da 34 gözün 24'ünde (%70.6) DRIL gözlenirken, 10 gözde (%29.4) DRIL gözlenmedi. OKT görüntülerinde preop DRIL varlığının; postop 1.ay ve 3.aydaki görme keskinliği, göz içi basınç, vasküler dansite, FAZ alanı, koroid kalınlık ve retina kalınlık parametrelerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

5. TARTIŞMA:

Diyabetik makuler ödem (DMÖ), diyabetik retinopatide görme kaybının en yaygın nedenidir. DMÖ vasküler sızıntıya, sıvı birikmesine ve makulanın kalınlaşmasına yol açan kan retina bariyerinin bozulmasından kaynaklanır. Kan retina bariyerinin bozulması, lökositlerin retinal vasküler endotele (lökostaz) toplanması ve yapışması sonucu oluşur. Ayrıca ortamda VEGF, İL-1, tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) ve İL-6 gibi inflamatuvar faktörlerin ekspresyonu ile endotelial sıkı birleşme proteinlerinde bozulmalar görülür.¹¹⁵

DMÖ tedavisinde fokal- grid laser fotokoagülasyon ve intravitreal triamsinolon sıklıkla tercih edilen seçenekler iken bugün artık intravitreal yavaş salınım gösteren depo steroidler ve intravitreal anti-VEGF tedavi ajanları daha ön planda tutulan tedavi seçenekleri haline gelmiştir. Son yıllarda OKT ve OKT-A' daki gelişmeler DMÖ takibinde, erken tanısında ve tedavi yanıtını izlemede önemli bir yarar sağlamaktadır.

Lazic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 15 hastanın 16 gözü değerlendirilmiş ve intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) tedavisine dirençli DMÖ hastalarına deksametazon implant uygulanmıştır. 16 gözün 14' üne daha önce laser tedavisi uygulanmış olup en son uygulanan laser tedavisi ile deksametazon implant arasında en az 6 ay süre bırakılmıştır. Çalışmada EIDGK, santral foveal kalınlık ve GİB değişiklikleri değerlendirilmiş olup EIDGK' de 2. ayda anlamlı artış saptanmış iken 1 ve 3. ayda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Santral foveal kalınlıkta ise (1,2 ve 3. aylarda) anlamlı azalma gösterilmiştir. Göz içi basınç değerlerinde (1,2 ve 3. aylarda) de anlamlı artış gösterilmiştir.¹¹⁶

Bizim çalışmamızda ise intravitreal deksametazon implant sonrası hem 1.ay hem de 3.ayda EIDGK' de anlamlı artış saptandı ($P<0,005$). Yine çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak deksametazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda santral retina kalınlığında anlamlı azalma saptandı ($P<0,005$). Sunulan çalışmadan farklı olarak çalışmamızda GİB değerlerinde 1. ve 3.ayda anlamlı artış saptanmadı. Sadece 3 hastanın gözünde göz içi basıncı 21mm/Hg' nin üzerinde saptandı ve topikal antiglokomatöz monoterapi ile kontrol altına alındı.

Totan ve arkadaşları anti-VEGF'e dirençli DMÖ hastalarında intravitreal deksametazon implant tedavisi uygulanmış 30 hastayı değerlendirmişler ve yine çalışmamız ile uyumlu olarak EIDGK' de anlamlı artma ve santral retina kalınlığında anlamlı azalma saptamışlar. Ancak çalışmamızdan farklı olarak GİB' de anlamlı artış saptamışlar.¹¹⁷

Cinsiyetin diyabetik retinopati üzerindeki etkisine baktığımızda WESDR grubunun yaptığı çalışmada DR prevelansının erkeklerde daha yüksek olduğunu ancak nedenin bilinmediği ifade edilmiştir.¹¹⁸ Bizim çalışmamızda ise %52.9'u erkek, %47.1'i kadınlardan oluşmaktaydı. Cinsiyete göre kıyaslandığında OKT-A parametrelerinde enjeksiyon öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik saptanmadı.

DMÖ tedavisinde sıklıkla tercih edilir hale gelen anti-VEGF tedavisi ve deksametazon göz içi implant tedavileri laser tedavisine göre daha etkindir.¹¹⁹ Literatürde bu iki tedavi rejimini karşılaştıran ilk prospektif klinik çalışma olan BEVORDEX çalışmasında; 4 hafta sıklıkla uygulanan intravitreal bevacizumab ile 16 hafta sıklıkla uygulanan deksametazon implantın DMÖ üzerine etkisinin 1 yıllık sonuçları incelemiştir. Bu çalışmada her iki tedavi yönteminin anatomik ve görsel başarı açısından benzer olduğu, fakat deksametazon implant uygulanan bazı olgularda katarakt gelişimine bağlı görme azlığı geliştiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada ciddi bir GİB artışı rapor edilmezken makula kalınlığında azalmanın deksametazon implant grubunda daha iyi olduğu bildirilmiştir.⁹⁶ Çalışmanın 2 yıllık tedavi sonuçlarına göre deksametazon implant grubunda %43, bevacizumab grubunda % 45 olguda görme keskinliği artışı elde edilmiştir. Ayrıca 24 ay sonrası sonuçlarda, deksametazon implant grubunda 12. ayda daha yüksek oranda görülen santral makula kalınlık azalmasının iki grup arasında benzer olduğu gözlenmiştir.¹²⁰

Özellikle kronik DMÖ hastalarında VEGF haricinde diğer inflamatuvar medyatörlerin kilit rollerinin olması nedeniyle Anti-VEGF enjeksiyonuna dirençli hastalarda intravitreal deksametazon iyi bir tedavi alternatifi oluşturmaktadır. Glokom ve katarakt progresyonu riski olmasına rağmen sistemik güvenlik profilinin iyi olması nedeniyle dirençli DMÖ vakalarında, kardiyovasküler risk profili yüksek olan hastalarda ve daha az enjeksiyon tercih edilen durumlarda önerilmektedir. Bizim çalışmamızda; daha önce birer ay ara ile 5 veya daha fazla

ardışık intravitreal Anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab veya aflibersept) tedavisi uygulanmasına rağmen santral makula kalınlığı 300 mikron ve üzerinde olan hastalar, İV Anti-VEGF tedaviye dirençli DMÖ olarak kabul edildi.¹¹⁶ Sonrasında bu dirençli hastalara tek doz İV deksametazon implant tedavisi uygulandı.

Diyabetik maküler ödem için deksametazon intravitreal implantın, intravitreal anti-VEGF tedavisine karşı etkisinin araştırıldığı 521 hastanın değerlendirildiği meta-analiz çalışmasında deksametazonun anatomik sonuçları daha fazla düzelttiği ancak görme keskinliğinde anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Bunun sebebinin deksametazon ile birlikte kataraktın ilerlemesi sonucu olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle deksametazon implant; psödotakik gözler, anti-VEGF'e dirençli gözler veya intravitreal enjeksiyonları sıklıkla almak istemeyen hastalar gibi belirli vakalar için ilk tercih olarak önerilmiştir.¹²¹ Çoklu enjeksiyonlardan sonra intravitreal deksametazon ile ilişkili yüksek oranda katarakt oluşumunun bildirildiği bazı çalışmaların^{122, 123} aksine çalışmamızda ileri katarakt oluşumu gözlenmedi. Çalışmamızda değerlendirilen 34 gözün 9'u psödotakik, 25'i fakik idi ve takip sırasında hiçbir hastada cerrahi gereksinim saptanmadı. Bu da steroid kaynaklı kataraktın tek bir intravitreal için sınırlayıcı bir faktör olmadığını gösterdi.

Nalçacı ve arkadaşları 3 doz intravitreal ranibizumaba dirençli DMÖ' de intravitreal tek doz deksametazon implantın 6 aylık takip sonuçlarında santral retina kalınlığında anlamlı azalma olmasına rağmen EIDGK' de anlamlı artış olmadığını ve buna ek olarak göz içi basıncı ile katarakt gelişiminde anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir.¹²⁴

SS-OKT öncesi, EDİ-OKT ile diyabetik hastaların koroid kalınlıkları değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda DR' de koroid kalınlığı azalmış bazılarında ise artmış olarak tespit edilmiştir. Bunun sebebi EDİ-OKT' nin dalga boyunun daha az olması ve koroid gibi derin dokularda görüntü yeteneğinin az olması idi. Ayrıca, EDİ-OKT kullanan birçok çalışmada, yalnızca tek bir noktadan segmentasyon veya koroidin fokal kalınlaşması/incelmesi manuel olarak değerlendirildiği için farklı ve çelişkili sonuçlara neden olmaktadır.¹²⁵ Bu sınırlama özellikle diyabetik gözlerde koroido-skleral ara yüzün düzensiz bir şekilde sahip olduğu ve azalmış görünürlükte olduğu için önemlidir.¹²⁶ SS-OKT ise farklı bir ışık

kaynağı (dalga boyu ayarlanabilir laser) ve algılama yöntemi (çift dengeli fotodetektör) kullanır ve daha uzun görüntüleme dalga boylarına iyi adapte edilebilir.¹²⁷ Çalışmamızda kullanılan Topcon DRI SS-OCT 1050 nm dalga boyuna ve dolayısıyla RPE' de gelişmiş bir penetrasyon ve daha düşük saçılma özelliğine sahiptir.¹²⁸ Yoğun tarama ve ardından üç boyutlu görüntü rekonstrüksiyonu için daha yüksek görüntüleme hızı ile birlikte, bu özellikler koroidin görüntülenmesinde potansiyel bir avantaj ve aynı zamanda yüksek oranda tekrarlanabilir koroidal kalınlık ölçümleri sunar.¹²⁹

Diyabetik retinopatili hastalarda subfoveal koroid kalınlık değişiklikleri; birkaç farklı çalışmada hastalığın şiddeti, DMÖ varlığı ve farklı tedaviler ile ilişkili artmış veya azalmış olarak farklı koroid kalınlık sonuçları rapor edilmiştir. Koroid kalınlık artışı diyabetik retinopatinin şiddeti hafif- orta, proliferatif olmayan aşamadan proliferatif aşamaya ve DMÖ 'lü gözlerde DMÖ olmayanlara kıyasla arttığı gösterilmiştir.^{130, 131} Buna ters olarak diğer farklı çalışmalarda ise anlamlı bir azalma gösterilmiştir.^{132, 133}

Bizim çalışmamızda ise başlangıca göre deksametazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda koroid kalınlığında anlamlı değişiklik saptanmadı ($P>0,05$). Kim ve arkadaşlarının çoklu anti VEGF enjeksiyonları sonrası refrakter diyabetik makuler ödemde intravitreal deksametazon implantın retina ve koroid kalınlığı üzerine etkisini incelediği, 35 gözün değerlendirildiği çalışmada enjeksiyon sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ayda santral retina kalınlığı ve koroid kalınlığında anlamlı azalma ile EIDGK de anlamlı artma gösterilmiştir.¹³⁴ Bu sonuçlar EIDGK ve SRK olarak çalışmamızdaki sonuçlara benzer olup, koroid kalınlığı açısından farklılık göstermektedir.

Steroid tedavisinin subfoveal koroid kalınlığı üzerindeki etkisi ile ilgili olarak, intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun subfoveal koroid kalınlığının önemli ölçüde azalmasına neden olduğunu gösterirken, intravitreal anti-VEGF enjeksiyon uygulananlarda bu tür bir azalma görülmemiştir.¹³⁵ Bununla birlikte, Yiu ve ark. çoklu anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra subfoveal koroid kalınlığında anlamlı bir azalma göstermişlerdir. Ancak çalışmalarında anti-VEGF enjeksiyonundan sonra koroid kalınlık azalmasının enjeksiyon sayısı, EIDGK değişiklikleri veya santral retinal kalınlık ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.¹³⁶

Çalışmamıza dahil edilen 34 gözün 24'ünde (%70.6) DRIL gözlenirken, 10 gözde (%29.4) DRIL gözlenmedi. Literatürdeki çalışmalarda geniş DRIL varlığının kötü görsel sonuçlar ve tedaviye direnç ile ilişkili olduğunu, ayrıca bu durumun kapiller perfüzyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^{61, 137, 138} Nicholson ve arkadaşları DRIL varlığının makular kapiller non-perfüzyon ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmaya göre DRIL' in makular kapiller non-perfüzyonu ortaya koymada sensitivitesi %84, spesivitesi %100 olarak tespit edilmiştir. Fundus floresein anjiyografi gibi invaziv bir yöntem yerine, DRIL varlığının değerlendirilmesi ile invaziv işlem yapmadan makula iskemisinin değerlendirilebileceği düşünülebilir. Zamanla DRIL gerileyebilmektedir ve bu durumda görmede iyileşmelerle birliktelik göstermektedir. Yani DRIL' in azalması, anatomik iyileşmeyi ve daha normal bir morfolojiye dönüşü gösterebilmektedir.¹³⁷

Çalışmamızda literatürden farklı olarak DRIL varlığının enjeksiyon sonrası 1.ay ve 3.ayda değerlendirilen parametrelere etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak çalışmamızda değerlendirilen hasta grubunun tümünün anti-VEGF' e dirençli hastalardan oluşması nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Diyabetik hastalarda görülen diyabetik makuler iskemi (DMI) görme kaybına yol açan önemli bir nedendir. Üçüncü basamak hastanelere gelen DR hastalarında %40 oranında DMI tespit edilmiştir.¹³⁹ Diyabetik makuler iskemi, foveal avasküler zonun (FAZ) genişlemesi ve parafoveal bölgede kapiller non-perfüzyon varlığı ile karakterizedir. Çok sayıda çalışma diyabetik hastalarda bozulmuş foveal perfüzyon ile görme keskinliği azalması arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Ayrıca, DMI' nin ilerlemesi, görme keskinliğinin potansiyel olarak bozulması ile ilişkilidir ve dolayısıyla DR' den etkilenen hastaların değerlendirilmesinde, DMI' nin tanınmasının önemini ortaya koymaktadır.¹⁴⁰

FAZ alanı genişlemesi ile makuler iskemi arasında doğrudan ilişki vardır. Bradley ve arkadaşlarının önceki çalışmaları, DR' li hastalarda makuler perfüzyonun değerlendirilmesinde OKT-A ve FFA arasında anlamlı bir benzerlik olduğunu göstermiştir.¹⁴¹ Balaratnasingam ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise diyabetik retinopati ve retinal damar tıkanıklığı olan hastalarda FAZ alanının görme keskinliği (logMAR) ile korele olduğu görülmüştür.¹⁴²

Diyabetik makula ödemi ve diyabetik iskemik makülopati arasındaki ilişki farklı açılardan değerlendirilebilir. İskemik hasar diyabetik makular ödem gelişimine katkıda bulunabilir veya belirli bir retina tabakasının atrofisi gibi iskemik makulopati için mikro-yapısal değişikliklere neden olabilir.¹⁴³

Özkaya ve ark. Türkiye’ de yaşayan sağlıklı bireylerde OKT-A ile makula bölgesindeki yüzeysel kapiller sahanın kantitatif olarak değerlendirildiği çalışmada ortalama yüzeysel FAZ alanı 0,30 mm² olarak saptamışlardır.¹⁴⁴ Bizim çalışmamızda ise sağlıklı olmayan ve DMÖ bulunan hasta grubunda ortalama yüzeysel FAZ alanı 0.35 mm²olarak bulundu.

Tarassoly ve arkadaşlarının OKT-A ile yaptığı çalışmada, FAZ bölgesinin ve makuler vasküler dansitenin diyabetik kistoid değişikliklerin varlığından etkilenip etkilenmediğini ve bu değişkenlerin retina kalınlığı ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. Yüzeysel vasküler pleksus düzeyindeki FAZ alanında ve vasküler dansitede, KMÖ olan ve olmayan gözler arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda santral retinal kalınlık ile FAZ ve vasküler dansitenin arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen 51 gözün 19’una (%37) laser tedavisi, 23’ üne (%45) ise anti-VEGF tedavi uygulanmış ve benzer sonuçların tedavisiz gözlerde de aynı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada kistoid değişiklik olan gözlerde derin vasküler pleksus düzeyindeki FAZ alanı değişikliklerinin yorumlanmasının zor olduğu belirtilmiştir ¹⁴⁵

Literatürde anti-VEGF’ e dirençli DMÖ hastalarında deksametazon implant uygulanmış hastaların FAZ değişiklikleri ile ilgili çalışmaya rastlanmamış olup bizim çalışmamızda intravitreal deksametazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda yüzeysel pleksustaki FAZ alanının enjeksiyon öncesine göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Ancak derin pleksustaki FAZ alanında 1.ayda anlamlı azalma tespit edilirken, 3.ayda FAZ alanında anlamlı değişiklik saptanmadı. Bu sonuçlardan yola çıkarak, anti-VEGF’ e dirençli DMÖ hastalarında uygulanan deksametazon implant sonrasında FAZ alanı daralmasının, makuler iskeminin azalması nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Ayrıca çalışmamızda laser tedavisi varlığının değişkenlere etkisinin olup olmadığı da değerlendirildi. Daha önceden laser tedavisi uygulanan hastalarda deksametazon implant sonrası, değerlendirilen parametrelerde anlamlı değişikliğe neden olmadığı saptandı ($P>0,05$).

Derin kapiller pleksus değerlendirmesini güçleştiren kistoid değişiklikler olan gözlerde, segmentasyon hatası sık görülür. İç pleksiform tabakanın ve dış pleksiform tabakanın kistoid boşluklar tarafından yukarı doğru itilmesi ile segmentasyon hataları oluşur ve derin kapiller pleksusta avasküler bölgelerin belirgin bir şekilde geniş görünmesine ve bazen FAZ alanının yanlış geniş ölçülmesine neden olabilir.

De Carlo ve arkadaşları, OKT-A kullanarak kistoid boşlukların kılcal damarların yerini alan tam akış boşluğunun dikdörtgen alanları şeklinde görünmeleri nedeniyle kapiller non-perfüzyondan ayırt edilebildiğini göstermiştir.¹⁴⁶ Çalışmamızda da bunlara dikkat edilerek daha doğru şekilde derin pleksus FAZ alanı ölçümleri yapılması sağlandı.

La Mantia ve arkadaşlarının, diyabetik maküler perfüzyonu değerlendirmede FFA ile SS-OKT'yi karşılaştıran çalışmasında; DR' nin farklı evrelerinde FAZ özellikleriyle ilgili olarak, PDR'li hastalarda FAZ alanını, non-proliferatif evre gözlemlere göre daha geniş saptamışlardır.⁷⁶ Bu sonuçlar, FAZ alanı ile FFA' da DR derecelendirme arasındaki ilişkiyi araştıran önceki makalelerle uyumlu bulunmuştur.¹⁴⁷

Busch ve arkadaşları, bir çalışmada 8,5 ayda ortalama 2,6 doz intravitreal anti-VEGF (aflibersept) tedavisi sonrası retinal vasküler yapılarda ve FAZ alanında anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Yine bu sonuç, anti-VEGF tedavisinden 1 ay sonra damar yoğunluğunda ve FAZ alanında önemli bir değişiklik göstermeyen diğer çalışmalarla tutarlıdır.¹⁴⁸

Yapılan deneysel bir çalışmada deksametazon uygulamasından sonra tümör kaynaklı anjiyogenezin azaldığı gösterilmiştir. Bu durum gözde steroid kaynaklı bir anti-vasküler büyüme etkisi olasılığını ortaya koymuştur.¹⁴⁹

Toto ve arkadaşlarının DMÖ olan hastalarda deksametazon implantasyonundan sonra yüzeysel vasküler dansite, derin vasküler dansite ve koryopakillaris vasküler dansitesinin değerlendirdiği

çalışmada, implantasyondan sonra anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır.¹⁵⁰ Ek olarak, başka bir çalışmada deksametazon implantasyonundan sonra retinal ven oklüzyonu olan hastalarda vasküler dağılımda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.¹⁵¹

Literatür ile uyumlu olarak, çalışmamızda deksametazon implantasyon sonrası 1.ay ve 3.ayda hem yüzeysel vasküler dansite hem de derin vasküler dansitede anlamlı değişiklik saptanmadı ($P>0,05$). Literatürde anti-VEGF' e dirençli DMÖ hastalarında deksametazon implant sonrası retinal vasküler değişiklikleri inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Genelde mevcut olan çalışmalar sadece anti-VEGF ya da sadece deksametazon implant sonrası değişiklikleri inceleyen çalışmalardı.

Lee ve arkadaşlarının yakın zamanda sunduğu olgu sunumunda; deksametazon implantasyon yapılan DMÖ hastasında retinal anjiyografik değişiklikler değerlendirilmiştir. Yüzeysel vasküler dansite ve derin vasküler dansitenin deksametazon implant sonrasında azaldığı, FAZ alanının ise genişlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada implantasyondan sonra yüzeysel ve derin vasküler dansitedelerde azalma gözlenirken, FAZ alanının genişlemesi önceki çalışmalarda bildirilmemiştir. Damar değişikliğinde ve FAZ' daki belirgin fark deksametazon implantasyonundan sonra DMÖ' lü bazı hastalarda retinal vaskülatürün değişebileceğini göstermiştir.¹⁵² Çalışmadaki bu farklılıkları, mikrovaskülopatinin başlangıç şiddetinin deksametazonun anti-anjiyogenez etkisini etkileyebileceğini savunarak açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda anti-VEGF' e dirençli DMÖ hastalarında deksametazon implant uygulandıktan sonra Orta-NPDR olan hastaların postop 1.ay ve 3.aydaki hem yüzeysel hem de derin pleksus FAZ alanında artış saptanırken, PDR olan hastalarda ise FAZ alan ortalamalarında azalma tespit edildi. Bu farklılığın önceki çalışmada savunulan; deksametazonun mikrovaskülopatinin başlangıç şiddetinin anti-anjiyogenez etkisini değiştirebilmesi nedeniyle ilgili olabileceği düşünüldü.

Ghasemi ve ark. larının 15 hastanın 18 gözünde prospektif olarak yaptığı bir çalışmada, DMÖ ve retinal ven oklüzyonuna bağlı maküler ödemde tek doz anti-VEGF enjeksiyonu sonrası vasküler dansite ve FAZ alanı değişiklikleri incelenmiştir. Başlangıç ile takip OKT-A

arasındaki ortalama süre $32,5 \pm 9,4$ gün olarak saptanmıştır. Yüzeyel ve derin kapiller pleksustaki vasküler dansite ve FAZ alanı değişiklikleri intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrasında anlamlı saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi anti-VEGF uygulamasının kapiller non perfüzyonu değiştirmede gösterilmiştir.¹⁴⁸

Spaide yaptığı bir çalışmada KMÖ olan hasta grubuna anti-VEGF tedavi sonrası derin ve yüzeyel kapiller pleksuslardaki vasküler dansitede değişiklik olmadığını göstermiştir.¹⁵³

Bizim çalışmamızda da deksametazon implant enjeksiyonu sonrasında vasküler dansitede anlamlı değişiklik saptanmadı. Ve literatür ile uyumlu idi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında 3 aylık kısa takip süresi, çalışma grubunun tek merkezli olması ve örneklem büyüklüğünün düşük sayıda olması, HbA1C, hiperlipidemi, anemi ve nefropati gibi diğer sistemik faktörlerin çalışmaya dahil edilmemesi sayılabilir. Çalışmamızı kuvvetli kılan özelliği ise ölçümlerin manuel olarak değil; cihazın otomatik segmentasyonu ve otomatik veri analizi sonrası cihaz tarafından ölçülmesidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda DMÖ nedeniyle en az 5 doz olmak üzere intravitreal anti- VEGF (bevacizumab, ranibizumab ve/veya aflibersept) tedavisi uygulanmış olan ve bu tedaviye dirençli kabul edilen hastalara tek doz deksametazon implant uygulandı. İntravitreal deksametazon implant öncesi ve sonrasında EIDGK, GIB, OKT' de santral retinal kalınlık ve koroidal kalınlık, OKT-A' da vasküler dansite ve FAZ alanı gibi değişkenler 1.ay ve 3.ayda değerlendirildi.

Deksametazon implant sonrasında EIDGK' de 1.ay ve 3.ayda anlamlı artış saptandı ($P<0,05$).

Deksametazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda santral retina kalınlığında anlamlı azalma saptanırken ($P<0,05$), koroid kalınlığı ve göz içi basınç değişikliklerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P>0,05$). Anti-VEGF' e dirençli DMÖ' de deksametazon tedavisinin etkili ve uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu görüldü.

OKT-A ile yapılan değerlendirmelerde deksametazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda yüzeyel pleksus FAZ alanında anlamlı azalma saptanırken, derin retinal pleksus FAZ alanında ise sadece 1.ayda anlamlı azalma saptandı ($P<0,05$).

Maküler vasküler dansite; Santral, Süperior, Temporal, İnférieur ve Nazal kadran olmak üzere 5 ayrı kadran şeklinde değerlendirildi. Deksametazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda hiçbir kadranda vasküler dansitede anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($P>0,05$).

Laser tedavisi varlığının; deksametazon implant sonrası değerlendirilen parametrelere etkisinin olmadığı gözlemlendi. DMÖ olan ve deksametazon uygulanan hastaların takiplerinde OKT ile birlikte OKT-A' nın da kullanılmasının hastalığın takip ve tedavi yanıtının gözlemlenmesinde ek yarar sağladığı görüldü.

7. ÖZET

Anti-VEGF Tedavisine Dirençli Diyabetik Makula Ödeminde İntravitreal Deksametazon İmplant Sonrası Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A) ile Maküler Vasküler Dansite ve Foveal Avasküler Zon Değişikliklerinin değerlendirilmesi

Amaç: Anti-VEGF tedavisine dirençli DMÖ hastalarında deksametazon implant tedavi öncesi ve sonrasındaki; EIDGK, santral retina kalınlığı (SRK), koroid kalınlığı, foveal avasküler zon (FAZ) genişliği ve vasküler dansite değişikliklerinin analiz edilmesi ve özellikle OKT-A kullanımının takip ve tedavi yanıtının gözlemlenmesindeki faydasının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde, Eylül 2017 ile Haziran 2019 tarihleri arasında diyabetik retinopati tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. DMÖ nedeniyle en az 5 doz intravitreal Anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab veya aflibersept) tedavisi yapılmış ve bu tedaviye rağmen DMÖ' sü devam eden hastalar Anti-VEGF' e dirençli kabul edilerek ilk kez intravitreal deksametazon implant tedavisi uygulanmış olan 34 hastanın 34 gözü çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Preop EIDGK ortalama $0,86 \pm 0,36$ logMAR iken, postop 1.ay ve 3.ayda sırasıyla $0,70 \pm 0,35$ logMAR ve $0,68 \pm 0,40$ logMAR saptanarak EIDGK' de anlamlı artış saptandı ($P < 0,05$). Göz içi basıncı preop ortalama $15,5 \pm 2,8$ mm/Hg iken, postop 1.ay ve 3.ayda sırasıyla $16,3 \pm 3,3$ mm/Hg ve $17,1 \pm 4,6$ mm/Hg saptandı. Santral Retina Kalınlığı (SRK) preop ortalama 413 ± 86 mikron, postop 1.ay ve 3.ayda ise 296 ± 72 ve 332 ± 99 mikron saptandı. SRK postop 1.ay ve 3.ayda anlamlı olarak azaldı ($P < 0,005$). Koroid kalınlığı preop ortalama 238 ± 69 mikron, postop 1.ay 235 ± 68 mikron, 3.ay ise 242 ± 67 mikron olarak saptandı. Koroid kalınlığında anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($P > 0,05$).

OKT-A ile yapılan ölçümlerde; Preop yüzeyel pleksus FAZ alanı ortalama $0,350 \pm 0,120$ mm² iken postop 1.ay ve 3.ayda ise sırasıyla $0,292 \pm 0,132$ mm² ve $0,311 \pm 0,153$ mm² idi. Yüzeyel pleksus FAZ alanında hem 1.ay hem de 3.ayda anlamlı azalma saptandı ($P < 0,005$). Preop derin vasküler pleksus FAZ alanı ortalama $0,651 \pm 0,313$ mm² iken, postop 1.ay ve 3.ayda sırasıyla $0,481 \pm 0,247$ mm² ve $0,575 \pm 0,259$ mm² olarak saptandı. Derin retinal vasküler pleksusta

sadece 1. ayda FAZ alanında anlamlı değişiklik saptanarak daralma olduğu gözlendi ($P<0,05$). Ancak 3.ayda FAZ alanında tekrar genişleme saptandı ve enjeksiyon öncesine göre anlamlı değişiklik saptanmadı ($P>0,05$).

Preop yüzeyel total vasküler dansite ortalama 39,1 iken, 1.ay ve 3.ayda sırasıyla 39,1 ve 39,4 saptandı. Derin retinal pleksus total vasküler dansitesi ise preop 43,2 iken, postop 1.ay ve 3.ayda sırasıyla 43,4 ve 43,6 olarak saptandı.

Deksametazon implant sonrası 1.ay ve 3.ayda ortalama total vasküler dansitede hem yüzeyel hem de derin pleksusta anlamlı değişiklik saptanmadı ($P>0,05$).

Sonuç: Anti-VEGF' e dirençli DMÖ hastalarında intravitreal deksametazon implant tedavi sonrasında FAZ alanında anlamlı daralma olduğu ancak vasküler dansitede anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. Anti-VEGF' e dirençli DMÖ' de deksametazon tedavisinin güvenli, etkili ve uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu, hastaların takiplerinde de OKT ile birlikte OKT-A' nın da kullanılmasının ek yararlar sağladığı sonucuna varıldı.

8. ABSTRACT

Evaluation of Macular Vascular Density and Foveal Avascular Zone Changes by Optic Coherence Tomography Angiography (OCT-A) After Intravitreal Dexamethasone Implant in Diabetic Macular Edema Resistant to Anti-VEGF Treatment

Purpose: To analyze changes in BCVA , central retinal thickness (CRT), choroidal thickness, foveal avascular zone (FAZ) width and vascular density, and especially to evaluate the utility of OCT-A in monitoring and treatment response in anti-VEGF treatment resistant DME patients before and after Dexamethasone implant.

Material and Method: Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital, Department of Ophthalmology Retina Unit, between September 2017 and June 2019 diabetic retinopathy files were reviewed retrospectively. Thirty-four eyes of 34 patients who underwent intravitreal dexamethasone implantation for the first time after receiving at least 5 doses of intravitreal Anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, or aflibersept) treatment for DME, and those who continued despite DME, were considered resistant to anti-VEGF was included.

Results: The mean preoperative BCVA was 0.86 ± 0.36 logMAR, while the postoperative first month and third month were 0.70 ± 0.35 logMAR and 0.68 ± 0.40 logMAR, respectively ($P < 0.05$). Intraocular pressure was 15.5 ± 2.8 mm / Hg preoperatively and 16.3 ± 3.3 mm / Hg and 17.1 ± 4.6 mm / Hg in the first and third month, respectively. Central Retinal Thickness (CRT) was found to be 413 ± 86 microns preoperatively, 296 ± 72 and 332 ± 99 microns at postoperative first month and third month. CRT decreased significantly at postoperative first month and third month ($P < 0.005$). The mean preoperative choroidal thickness was 238 ± 69 microns, 235 ± 68 microns in the first month and 242 ± 67 microns in the third month. There was no significant change in choroidal thickness ($P > 0.05$).

In measurements performed with OCT-A; The mean FAZ area of preoperative superficial plexus was 0.350 ± 0.120 mm², whereas it was 0.292 ± 0.132 mm² and 0.311 ± 0.153 mm² in

the first month and third month, respectively. There was a significant decrease in superficial plexus FAZ area in both first and third months ($P < 0.005$). The mean preoperative deep vascular plexus FAZ area was $0.651 \pm 0.313 \text{ mm}^2$, while postoperative first month and third month were $0.481 \pm 0.247 \text{ mm}^2$ and $0.575 \pm 0.259 \text{ mm}^2$, respectively. In the deep retinal vascular plexus, a significant change was detected in the FAZ area in the first month only ($P < 0.05$). However, there was a re-expansion of the FAZ area at the third month and there was no significant change compared to the pre-injection ($P > 0.05$).

The mean of preoperative superficial total vascular density was 39.1, 39.1 at the first and 39.4 at the third month. Deep retinal plexus total vascular density was 43.2 preoperatively, 43.4 at the first and 43.6 at the third month postoperatively. There was no significant change in the mean total vascular density in both superficial and deep plexus at first month and third months after dexamethasone implantation ($P > 0.05$).

Conclusion: After intravitreal dexamethasone implant therapy in patients with anti-VEGF-resistant DME, there was a significant reduction in the FAZ area but no significant change in vascular density. It was found that dexamethasone treatment was an effective, reliable and feasible treatment method in anti-VEGF-resistant DME and the use of OCT together with OCT-A in the follow-up of patients provided additional benefit.

9. KAYNAKLAR

1. Stefánsson E. Diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc.* 2009;23(2):143-148. doi:10.1016/j.sjopt.2009.06.002
2. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *J Am Med Assoc.* 2007;298(8):902-916
3. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol.* 1996 Sep;114(9):1079-84.
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV: The Long-term Incidence of Macular Edema. *Ophthalmology.* 1995 Jan;102(1):7-16.
5. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology.* 2009 Mar;116(3):497-503.
6. Grant MB, Afzal A, Spoerri P, Pan H, Shaw LC, Mames RN. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004 Oct;13(10):1275-93.
7. Khan HA, Mehmood A, Khan QA, et al. A major review of optical coherence tomography angiography. *Expert Rev Ophthalmol.* 2017;12(5):373-385. doi:10.1080/17469899.2017.1356229
8. Ceyhan D. . In: *Temel Anatomi. In: O'Dwyer PA, Eds: Retina ve Vitreus, American Academy of Ophthalmology, The Eye M.D. Association. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2010; Cilt 12: 5-19.*
9. M. E. . In: *Retina Anatomisi ve Fizyolojisi. In: Tıbbi Retina, Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Epsilon; 2009: 1-8.*
10. Yamada E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1969;82(2):151-159. doi:10.1001/archopht.1969.00990020153002

11. Shin ES, Sorenson CM, Sheibani N. Diabetes and Retinal Vascular Dysfunction. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014 Jul-Sep;9(3):362-73.
12. Snell RS, Lemp MA. Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 1998: 277-89.
13. Machemer R, Williams JM. Pathogenesis and therapy of traction detachment in various retinal vascular diseases. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(2):170-181. doi:10.1016/0002-9394(88)90182-1
14. Hayreh S.S. Physiological anatomy of the retinal vasculature. In Besharse JC, Bok D: The retina and its disorders. Elsevier Inc. San Diego, CA, USA 2011:653-60.
15. Yau JW et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.
16. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2004;18(10):963-983. doi:10.1038/sj.eye.6701476
17. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556. doi:10.2337/diacare.25.9.1551
18. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27(4):230-238.
19. Demircan S PE. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödem’de Sistemik ve Genetik Risk Faktörleri. *Güncel Retina* 2018;2(2):102-107.
20. Ola M, Nawaz M SM et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2012;26(1):56-64.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1487–95.
22. Group. DC and CTR. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications

- trial. Diabetes. 1995; 44(8): 968-83.
23. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317 (7160): 703-13.
 24. Kanski J, Bowling B. Retinal Vascular Disease In: Gabbedy R, Cook L, Editors. *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach 7 Th Ed: Elsevier Saunders; 2011. 521.*
 25. Ballone E, Colagrande V, Di Nicola M, et al. Probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy. Stat Med 2003;22(24):3889-97.
 26. Stitt AW, Gardiner TA AD. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. Br J Ophthalmol. 1995 Apr;79(4):362-7.
 27. Robison WG Jr, Kador PF KJ. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. Science. 1983 Sep 16;221(4616):1177-9.
 28. RL. E. Pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes 1989; 38(10): 1203-6.
 29. Yamagishi S MT. Advanced glycation end product (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. Current Pharm Biotechnol. 2011;12(3):362-8.
 30. Kerimoğlu H TH. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Patagonez. Güncel Retina 2018;2(2):94-101.
 31. Özkan Ş AS. Diyabetik retinopati. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği. 2000:11-5.
 32. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW AD. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Nov;47(11):5106-15.
 33. dell'Omo R, Semeraro F BG. Vitreous mediators in retinal hypoxic disease. Mediators of inflamm. 2013;16
 34. Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhsh N, Munn LL JR. During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. Nat Med. 1996 Sep;2(9):992-7.
 35. JS. F. Diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1950; 33(8): 1199.

36. 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; 110(9): 1677-82.
37. LM. A. Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic Practice of Ophthalmology, WB. Saunders Company 1994: 747-760.
38. Sahel JA, Brini A AD. . Pathology of the Retina and Vitreous. In Albert TM and Jakobiec FA editors. Principles and Practice of Ophthalmology, W.B. Saunders Company 1994; vol 4: 2239-2280.
39. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. *Ophthalmology*. 1991; 98:786-806.
40. J. M. Diyabetik Makulopati: Tanım ve Klinik Sınıflama, Türkiye Klinikleri J Ophthalmol- Special Topics 2014; 7(2):77-93
41. American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. 2002;110(9):1677-82
42. Aroca PR, Salvat M, Fernández J MI. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications*, 2004; 18(4): 211-5.
43. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245–51.
44. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy: the third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 1979;97:654–65.
45. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S KB. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol*, 2011; 21 Suppl 6: 10-9.
46. Lopes de Faria JM, Jalk. h AE, Trempe CL MJ. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:170-5.
47. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye* 1992;6:541-52.

48. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. Arch Ophthalmol 1985; 103(12): 1796-806.
49. Elman MJ, Aiello LP, Back RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinilone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology 2010; 117(6): 1064-77.
50. Bayraktar MZ. Diyabetik makula ödemi ve tedavisi. Makula hastalıkları. TOD Ankara Şubesi XXI. Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2001: 119-128.
51. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E MM. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. World J Diabetes. 2013 Dec 15;4(6):290-4.
52. Novotny HR AD. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. Circulation, 1961. 24: p. 82-6.
53. Kanski JJ, Bowling B. Akkiz Makula Hastalıkları. Akova YA (Editör). Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım. 7. Baskı, Ankara:Güneş Tıp Kitabevi, 2013:601-608.
54. Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, Silva AR PCC. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. Arq Bras Oftalmol, 2007; 70(4): 615-8.
55. Hee M, Puliafito C, Duker J et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Ophthalmology 1998;105:360-70.
56. Özdemir Hakan EC. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Optik Koherens Tomografi bulguları, Review, Güncel Retina 2018; 2(2):138-142.
57. Sikorski BL1, Malukiewicz G1, Stafiej J1, Lesiewska-Junk H1 RD. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. Mediators Inflamm. 2013;5:12
58. H, Özdemir, Arf S KM. Makula hastalıklarında optik koherens tomografi Ankara, Güneş Tıp Kitabevi.2015;51-77.
59. Shah SP, Patel M, Thomas D, Aldington S LD. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. Br J Ophthalmol. 2006 Jan;90(1):33-6.

60. Saxena S SK. Spectral domain optical coherence tomography alterations in macular thickness and inner segment ellipsoid are associated with severity of diabetic retinopathy. *INT J Ophthalmol Clin Res*. 2015;2(1):1-5.
61. Sun JK, Lin MM, Lammer J PS. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov;132(11).
62. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T YY. Optical coherence angiography. *Opt Express*. 2006;14(17):7821-7840.
63. Jia Y, Tan O, Tokayer J et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710-4725.
64. B. T. Optical coherence tomography angiography—A general view. *European Ophthalmic Review* 2016;10(1):39–42.
65. Mastropasqua R, Toto L, Mattei PA, Di Nicola M ZI. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone area measurements using swept-source optical coherence tomography angiography in healthy subjects. *Eur J Ophthalmol* 2017 May 11;27(3)336-341.
66. Michalewski J, Michalewska Z, Nawrocka Z et al. Correlation of choroidal thickness and volume measurements with axial length and age using swept source optical coherence tomography and optical low-coherence reflectometry. *Biomed Res Int* 2014;639160.
67. Gupta P, Cheng C-Y, Cheung CMG et al. Relationship of ocular and systemic factors to the visibility of choroidal-scleral interface using spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2016;94:142–149.
68. Alonso-Caneiro D, Read SA CM. Automatic segmentation of choroidal thickness in optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2013;4:2795–2812.
69. Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C CM, Al. E. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2017;101:62-68.
70. de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Bauman CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ, Duker JS WN. Detection of microvascular changes

- in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2364-70.
71. Couturier A, Mané V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A TR. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retin* 2015 Nov;35(11)2384-91.
 72. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M OY. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2377-83.
 73. Durlu Yusuf Kemal KI. Diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödeminde flöresein anjiografi ve optik koherens tomografi anjiografi bulguları. Review, Güncel *Retina*.2018,2(2);130-137.
 74. Sampson DM, Gong P, An D, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, Sampson DD CF. Axial Length Variation Impacts on Superficial Retinal Vessel Density and Foveal Avascular Zone Area Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Jun 1;58(7):3065-3072.
 75. Schaal KB, Munk MR, Wyssmueller I, Berger LE, Zinkernagel MS WS. Vascular abnormalities in diabetic retinopathy assessed with swept-source optical coherence tomography angiography widefield imaging. *Retin* 2019 Jan;39(1)79-87.
 76. La Mantia A1, Kurt RA, Meior S, Egan CA, Tufail A, Keane PA SD. comparing fundus fluorescein angiography and swept-source optical coherence tomography angiography in the evaluation of diabetic macular perfusion. *Retin* 2019 May;39(5)926-93.
 77. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;21:23-31.
 78. E. S. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001; 79: 435-40.
 79. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F GI. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1993; 115: 64-7.
 80. GH. B. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmol* 1983; 90: 1301-1317.

81. Velez-Montoya R, Guerrero-Naranjo JL, Gonzalez- Mijares CC, Fromow-Guerra J M, GR, Quiroz-Mercado H et al. Pattern scan laser photocoagulation: safety and complications, experience after 1301 consecutive cases. *Br J Ophthalmol* 2010;94(6):720-4.
82. Erdöl H. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Konvansiyonel ve Pattern Laser Uygulamaları. *Güncel Retina*. 2018;2(2):170-176.
83. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
84. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.: The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema *Retina*. 2009;29:1436-1443.
85. H. K. Diyabetik Retinopati Tedavi; Laser Tedavisi. *Ret-Vit Özel Sayı* 2014;22:69-73.
86. Agrawal KK GR. Evolution of Retinal Laser Photocoagulation: Pattern, Navigated, and Micropulse. *Retinal Physician*. 2015;12(3):22-27.
87. Tang, J. and Kern, T.S. Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*.(2011); 30, 343-358.
88. Audren F, Lecleire-Collet A EA. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-9.
89. Nehme A EJ. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF α -, and IL-1 β -induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2030-8.
90. Jonas JB SA. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:425–426.
91. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, Flaxel CJ, Kim JE, Friedman SM QH. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina*. 2008;28(7):919-30.
92. Isaac DL, Abud MB, Frantz KA, Rassi AR AM. Comparing intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injections for the treatment of diabetic macular oedema: a

- randomized double-blind study. *Acta Ophthalmol*, 2012; 90(1): 56-60.
93. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts Provide Benefit for at Least 3 Years in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-2132.
 94. Kwak HW DD. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection, *Arch Ophthalmol*. 1992;110:259-66.
 95. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y WS. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-14.
 96. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li j, Goodwin S, Aroney C, McAllister IL BS. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121:2463-81.
 97. Boyer DS, Faber D, Grupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 2011; 31(5): 915-23.
 98. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.
 99. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*, 2010; 117(6): 1078-1086.
 100. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A et al. A 2-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy (BOLT) in the Management of Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):972-979.
 101. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phaseII study. *Diabetes care* 2010; 33(11): 2399-405.

102. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
103. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010; 117(6): 1064-1077.
104. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012; 119(4): 789-801.
105. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012; 119(8): 1658-65.
106. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.
107. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-1203.
108. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359.
109. Mira F, Paulo M, Henriques F FJ. Switch to Aflibercept in Diabetic Macular Edema Patients Unresponsive to Previous Anti-VEGF Therapy. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1-4.
110. Kamba T MD. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007; 96(12): 1788–95.
111. Chin H-S, Park T-S, Moon Y-S OJ-H. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005;25(5):556-560.
112. Koyanagi Y, Yoshida S, Kobayashi Y et al. Comparison of the Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized and

- Nonvitrectomized Eyes. *Ophthalmologica*. 2016;236(2):67-73.
113. No TitlStolba UB, S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T NB. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:295-301.e.
 114. Tachi N ON. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabeticretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:258-60.
 115. Wang J, Xu X, Elliott MH, Zhu M LY. Muller cellderived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes* 2010;59: 2297–2305.
 116. Laziç R, Lukiç M, Boras I et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina*. 2014; 34:719-24.
 117. Totan Y, Güler E GF. Dexamethasone Intravitreal Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Bevacizumab Treatment. *Curr Eye Res*. 2016;41(1):107-13.
 118. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD DD. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984 Apr;102(4):520-6.
 119. Mehta H, Gillies M F-BS. Perspective on the role of Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the management of diabetic macular edema. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015; 6(5): 234-45.
 120. Fraser-Bell S, Lim LL, Campain A, Mehta H, Aroney C, Bryant J et al. Bevacizumab or Dexamethasone Implants for DME: 2-year Results (The BEVORDEX Study). *Ophthalmology*, 2016; Jun;123(6): 1399-401.
 121. He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC LX. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2018 May 21;18(1):121.
 122. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W LJ. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*, 2014; 121(12): 2473-81.

123. Zalewski D, Raczyńska D RK. Five-month observation of persistent diabetic macular edema after intravitreal injection of Ozurdex implant. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:364143.
124. Nalçacı S, Akkın C AF. Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema Resistant to Anti-VEGF Therapy. *Turk J Ophthalmol.* 2019 Apr 30;49(2):73-77.
125. Yasuno Y, Okamoto F, Kawana K et al. Investigation of multifocal choroiditis with panuveitis by three-dimensional high-penetration optical coherence tomography. *J Biophotonics* 2009;2:435–441.
126. Adhi M, Brewer E, Waheed NK DJ. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1267–1274.
127. Ferrara D, Mohler KJ, Waheed N et al. En face enhanced depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121:719–726.
128. Motaghiannezam R, Schwartz DM FS. In vivo human choroidal vascular pattern visualization using high-speed swept-source optical coherence tomography at 1060 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2337–2348.
129. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4971–4978.
130. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG YY. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(5): 3378–3384.
131. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG DJ. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012; 32(3): 563–568.
132. Unsal E, Eltutar K, Zirtiloglu S, Dincer N, Ozdogan Erkul S GH. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 637–642.
133. Gerendas BS, Waldstein SM, Simader C, Deak G, Hajnajeib B ZL et al. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain

- optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(5): 1039–1048.
134. M Kim, Y J Cho, C H Lee and SCL. Effect of intravitreal dexamethasone implant on retinal and choroidal thickness in refractory diabetic macular oedema after multiple anti-VEGF injections. *Eye (Lond)*. 2016 May; 30(5): 718–725.
 135. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Otsuka H, Shirasawa M KN et al. Effect of intravitreal triamcinolone acetonide or bevacizumab on choroidal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(6): 3979–3985.
 136. Yiu G, Manjunath V, Chiu SJ, Farsiu S MT. Effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(4): 745–751.
 137. Nicholson L et al. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy, *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015; 43: 735-741.
 138. Das R, Spence G, Hogg RE et al. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:202-8.
 139. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, Bunce CV, Fruttiger M, Patel PJ, Tufail A EC. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol*. 2013 Oct;156(4):684-92.
 140. Unoki N, Nishijima K, Sakamoto A et al. Retinal sensitivity loss and structural disturbance in areas of capillary nonperfusion of eyes with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:755–760.
 141. Bradley PD, Sim DA, Keane PA et al. The evaluation of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:626–631.
 142. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA FK. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2352-2367.
 143. Arend O, Remky A, Harris A et al. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of

- diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1995;79:628–632.
144. Abdullah Özkaya HNT. Quantitative Evaluation of Superficial Retinal Capillary Area via Optical Coherence Tomography in Healthy Individuals in Turkish Population. . 2019; 11(2): 80-85.
 145. Tarassoly K, Miraftabi A, Soltan Sanjari M PM. THE RELATIONSHIP BETWEEN FOVEAL AVASCULAR ZONE AREA, VESSEL DENSITY, AND CYSTOID CHANGES IN DIABETIC RETINOPATHY: AN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY STUDY. *Retina*. 2018 Aug;38(8):1613-1619.
 146. de Carlo TE, Chin AT, Joseph T et al. Distinguishing diabetic macular edema from capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47:108–114.
 147. Conrath J, Giorgi R, Raccach D RB. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond)* 2005;19:322–326.
 148. Ghasemi Falavarjani K, Iafe NA, Hubschman JP, Tsui I, Sadda SR, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):30-34.
 149. Fan Z, Sehm T, Rauh M et al. Dexamethasone alleviates tumor-associated brain damage and angiogenesis. *PLoS One*. 2014;9(4): 93264. doi:10.1371/journal.pone.0093264.
 150. Toto L, D'Aloisio R, Di Nicola M et al. Qualitative and quantitative assessment of vascular changes in diabetic macular edema after dexamethasone implant using optical coherence tomography angiography. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1181. doi:10.3390/ijms1806118.
 151. Mastropasqua R, Toto L, Di Antonio L et al. Optical coherence tomography angiography microvascular findings in macular edema due to central and branch retinal vein occlusions. *Sci Rep*. 2017;7:40763. doi:10.1038/srep40763.
 152. Lee CY, Ching CC, Sun CC, Chen HC LH. Retinal angiographic alteration in diabetic macular edema after dexamethasone implantation: a case report. *Int Med Case Rep J*. 2019 Aug 15;12:277-283.
 153. Spaide RF. Volume-rendered optical coherence tomography of retinal vein occlusion

pilot study. Am J Ophthalmol. 2016; 165:133–144.

