



T.C
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DİABETİK MAKULA ÖDEMİNDE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ GÖRME KESKİNLİĞİ VE GLİSEMİK KONTROL İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HİLAL BİTEN

DANIŞMAN

Prof. Dr. SEMA ORUÇ DÜNDAR

AYDIN-2012

T.C
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DİABETİK MAKULA ÖDEMİNDE OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ
GÖRME KESKİNLİĞİ VE GLİSEMİK KONTROL
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HİLAL BİTEN

DANIŞMAN

Prof. Dr. SEMA ORUÇ DÜNDAR

AYDIN-2012

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve eğitimim sırasında büyük desteğini gördüğüm tez danışmanı değerli hocam Prof. Dr. Sema Oruç DüNDAR'a, uzmanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Seyhan Bahar ÖZKAN, Prof. Dr. Volkan Dayanır, Yrd. Doç. Dr. Harun ÇAKMAK ve Yrd. Doç. Dr. Tolga Kocatürk'e teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Her zaman kendimi güvende ve şanslı hissettiren aileme minnetimi sunar sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Hilal Biten

AYDIN/2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
GRAFİK DİZİNİ	vii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	35
TARTIŞMA	50
SONUÇLAR	55
ÖZET	57
İNGİLİZCE ÖZET	58
KAYNAKLAR	59

TABLO DİZİNİ

Tablo I: Optik koherens tomografide normal retinal yapı yansıtıcılığı (reflektivite)

Tablo II: Optik koherens tomografide ‘ödem’ kabul edilen retina kalınlığı

Tablo III: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye göre morfolojik tiplerinin dağılımı

Tablo IV: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye göre morfolojik alt tiplerinin dağılımı

Tablo V: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye göre morfolojik alt tiplerinin görme keskinlikleri

Tablo VI: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye göre morfolojik alt tiplerinin retina kalınlıkları

Tablo VII: Diffüz retina kalınlaşmasının (DRK) yaş ile ilişkisi

Tablo VIII: Kistoid makula ödeminin (KMÖ) yaş ile ilişkisi

Tablo IX: Seröz retina dekolmanının (SRD) yaş ile ilişkisi

Tablo X: Vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA) yaş ile ilişkisi

Tablo XI: Diffüz retina kalınlaşmasının (DRK) diabetik retinopati tipi ile ilişkisi

Tablo XII: Kistoid makula ödeminin (KMÖ) diabetik retinopati tipi ile ilişkisi

Tablo XIII: Diffüz retina kalınlaşmasının (DRK) fokal laser fotokoagülasyon tedavisi ile ilişkisi

Tablo XIV: Kistoid makula ödeminin (KMÖ) fokal laser fotokoagülasyon tedavisi ile ilişkisi

Tablo XV: Seröz retina dekolmanının (SRD) fokal laser fotokoagülasyon tedavisi ile ilişkisi

Tablo XVI: Vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA) fokal laser fotokoagülasyon tedavisi ile ilişkisi

Tablo XVII: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye göre iki ana morfolojik tipi olan kistoid makula ödemi (KMÖ) ve diffüz retina kalınlaşmasının (DRK), görme keskinliği (GK), retina kalınlaşması (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo XVIII: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye göre iki ana morfolojik tipi olan kistoid makula ödemi (KMÖ) ve diffüz retina kalınlaşması (DRK) olan olgularda seröz retina dekolmanı (SRD) ve vitromakuler yüzey anomali (VMA) dağılımı

Tablo XIX: Diffüz retina kalınlaşması (DRK) olan olgularda vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA), görme keskinliği (GK), retina kalınlaşması (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c üzerine etkisi

Tablo XX: Kistoid makula ödemi (KMÖ) olan olgularda vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA), görme keskinliği (GK), retina kalınlaşması (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c üzerine etkisi

Tablo XXI: Kistoid makula ödemi (KMÖ) olan olgularda seröz retina dekolmanının (SRD), görme keskinliği (GK), retina kalınlaşması (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c üzerine etkisi

Tablo XXII: Fokal Laser fotokoagülasyon tedavisinin görme keskinliği (GK), retina kalınlaşması (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c üzerine etkisi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Retinanın içten dışa doğru tabakalarının şematik görüntüsü

Şekil 2: Retinanın dıştan içe doğru hücre diziliminin şematik görüntüsü

KISALTMALAR DİZİNİ

DM:	Diabetes Mellitus
DR:	Diabetik Retinopati
NPDR:	Nonproliferatif Diabetik Retinopati
PDR:	Proliferatif Diabetik Retinopati
DMÖ:	Diabetik Makula Ödemi
OKT:	Optik Koherens Tomografi
HbA1c:	Glikolize Hemoglobin
RPE:	Retina Pigment Epiteli
FAZ:	Foveal Avasküler Zon
IRMA:	İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
KAMÖ:	Klinik Anlamlı Makula Ödemi
LFK:	Laser Fotokoagülasyon
DRK:	Diffüz Retina Kalınlaşması
KMÖ:	Kistoid Makula Ödemi
SRD:	Seröz Retina Dekolmanı
VMA:	Vitromakuler Yüzey Anomalisi
RK:	Retina Kalınlığı
GK:	Görme keskinliği
MTV:	Makuler Total Volüm
RSLT:	Retina Sinir Lifı Tabakası

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Arka kutup, optik sinir başı ve makulanın görüntüsü

Resim 2: Normal bir retinada makula, fovea, FAZ ve foveola'nın fundus flöresein anjiyografi görüntüsü

Resim 3: Optik koherens tomografide normal bir makulanın renkli skala görüntüsü

Resim 4: '3D Retinal Topografi' programı ile Optik kohorens tomografide santral retina kalınlığı ve makuler total volüm ölçümü

Resim 5: 'RNFL' programı ile optik koherens tomografide makuler retina sinir lifi tabakası ölçümü

Resim 6: Diffüz retina kalınlaşmasının (DRK) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü

Resim 7: Kistoid makula ödeminin (KMÖ) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü

Resim 8: Diffüz retina kalınlaşması (DRK) ve seröz retina dekolmanının (SRD) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü

Resim 9: Kistoid makula ödemi (KMÖ) ve seröz retina dekolmanının (SRD) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü

Resim 10: Diffüz retina kalınlaşması (DRK) ve vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü

Resim 11: Kistoid makula ödemi (KMÖ) ve vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Görme keskinliği ve retina kalınlığı arasındaki ilişki

Grafik 2: Görme keskinliği ve makula total volümü arasındaki ilişki

Grafik 3: Retina kalınlığı ve makula total volümü arasındaki ilişki

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici bir hastalıktır (1). DM'un ilk tarifine milattan 1500 yıl öncelerine ait Ebers papirüslerinde rastlanmakta olup burada bol su içme ve bol idrardan bahsedilmektedir (2). "Diabetes" adını ilk defa milattan 150 yıl önce Kapadokya'da Areteus kullanmıştır (3).

Günümüzün en büyük sağlık sorunlarından biri, komplikasyonlarına bağlı morbidite ve mortalitenin artması nedeniyle tip II DM'dur. DM'un koroner kalp hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, retinopati gibi çok ciddi birçok komplikasyona yol açtığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çok uluslu bir çalışma, koroner kalp hastalığının, tip II DM olgularındaki en önemli ölüm nedeni olduğunu ve tüm dünyadaki ölümlerin de %34'ünden sorumlu tutulduğunu göstermiştir. Değişik etyolojilere bağlı farklı komplikasyonlara yol açan, heterojen metabolik bir bozukluk olarak tanımlanabilen DM halen dünya genelinde yaklaşık 150 milyon insanı etkilemekte ve bu sayının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (4).

DM'un süresi göz komplikasyonları ile direkt ilişkilidir. DM'un başlamasından 20 yıl sonra tip I DM'lu olguların hemen hemen tümünde, tip II DM'lu olguların ise %60'ından fazlasında çeşitli oranlarda retinopati gelişmektedir. DM'lu olgularda, herhangi bir seviyede retinopati görülme sıklığı yaklaşık %25 olarak hesaplanmıştır (5). DM'lu olgularda görme kaybının başlıca nedeni Diabetik Maküla Ödemidir (DMÖ) (6). Diabetik Retinopatinin (DR) ciddiyetine bağlı olarak DMÖ görülme oranları da artmaktadır. Hafif Non-Proliferatif Diabetik Retinopatide (NPDR) %3, orta-ciddi NPDR'de %38, Proliferatif Diabetik Retinopatide (PDR) %71 oranlarında DMÖ bildirilmiştir (7). DMÖ, DM'lu olgularda görme kaybına sebep olmasına rağmen, DMÖ'e yol açan risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir. Tip I DM'lu olgularda, erkek cinsiyet, diyabet teşhisi konulduğunda ileri yaşta olma ve yüksek glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesi DMÖ riskini anlamlı derecede arttırmaktadır (8). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da kan şekeri ve kan basıncı kontrolünün, DMÖ sıklığını azaltmada faydalı olduğu gösterilmiştir (9).

Optik Koherens Tomografi (OKT), insan retinasının in vivo olarak yüksek çözünürlüklü kesitler ile niceliksel olarak görüntülenmesini sağlayan girişimsel olmayan yeni bir tekniktir (10). Retina tabakalarının anatomik topografik yapısını ve patolojilerini kesit görüntüleri ile veren tek yöntemdir (11). OKT, DR'nin değerlendirilmesi ve takibinde vitreoretinal ilişkiler ve retinanın içyapısı hakkında verdiği bilgiler ile günümüzde önemli bir tanı aracı konumuna gelmiştir (12).

Çalışmamızda, tip II DM'a bağlı DMÖ gelişen olgularda, OKT ile elde ettiğimiz bulguların, görme keskinliği ve glisemik kontrol ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 DİABETES MELLİTUS

DM, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Bu metabolik bozukluklar, insülin azlığı veya direncine bağlı dokular üzerindeki yetersiz insülin etkisinden kaynaklanmaktadır. DM seyri sırasında, mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. DM, metabolik anormallikler, mikrovasküler hastalık (retinopati ve nefropati), büyük damar hastalığı (erken ateroskleroz) ve nöropatiden (periferik ve otonom) oluşan bir sendrom olarak düşünülebilir (13).

DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artış olmuştur (14). Batı toplumlarında %3-5 oranında görülen DM sıklığı, özellikle yaşlılarda ve yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde giderek artmaktadır (15). DM prevalansı farklı ırk ve etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Papua Yeni Gine'deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin'de %1 olan prevalans, Avustralya yerlilerinde, Arizona'daki Pima Kızılderililer'inde %20-45'e kadar çıkabilmektedir (16). ABD'de beyaz ırka göre Afrika kökenli Amerikalılar arasında iki kat, Meksika kökenli Amerikalılar arasında iki buçuk kat ve Kızılderililer arasında beş kat daha fazla Tip II DM görülmektedir (17). Farklı toplumlarda görülen Tip II DM prevalansındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün DM sınıflaması aşağıdaki gibidir (18);

A-Primer DM:

1. İnsüline Bağımlı DM (Tip I DM)

2.İnsüline Bağımlı Olmayan DM (Tip II DM)

a.Metabolik Sendrom

b.Gençlerin Erişkin Tip DM’u

c.Erişkinin Latent Otoimmün DM’u

d.Malnutrisyonla ilişkili DM

-Fibrokalküloz pankreatopati

-Protein yetersizliğine bağlı DM

B-Sekonder DM

C-Gestasyonel DM

D-Bozulmuş Glukoz Toleransı

E-Sınıflandırılmayanlar

1.1.2 Diabetes Mellitus’un Komplikasyonları

DM’un komplikasyonları DM’lu olguların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur.

1.1.2.1 Akut Komplikasyonlar:

1- Diabetik Ketoasidoz

2- Nonketotik Hiperosmolar Koma

3- Hipoglisemik Koma

4- Laktik Asidoz

1.1.2.2 Kronik Komplikasyonlar:

1- Mikrovasküler Komplikasyonlar:

Diabetik retinopati

Diabetik nefropati

Diabetik nöropati; periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler ve mononöropatiler

2- Makrovasküler Komplikasyonlar:

Koroner arter hastalığı

Serebrovasküler hastalık

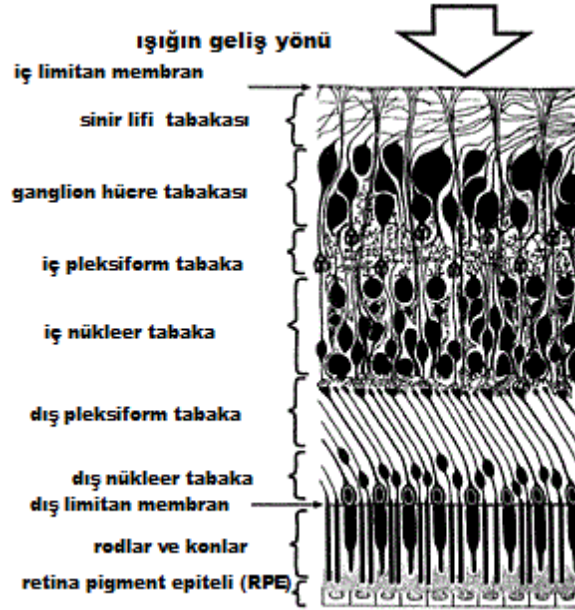
Periferik arter hastalığı

Diabetik ayak

1.2 RETİNA ANATOMİSİ

Retina, sklera ve koroidden sonra, göz küresinin en içteki üçüncü tabakasıdır. Nöroektodermden gelişmektedir. İç yüzeyi vitreus yüzeyi ile temasta olup dış yüzeyi ise Retina Pigment Epitelinden (RPE) retina içi mesafe denilen potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Periferde sensoriyel retina ora serrataya uzanır ve pars plana pigmentsiz siliyer epitel ile devam eder. Retina periferde ince olup arka kutuba doğru kalınlaşır. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur. Ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm, optik sinir yakınında 0,5 mm kalınlığı olan ince saydam bir dokudur (19, 20). Dış RPE ve iç nöral retina arasında potansiyel bir boşluk bulunur. Duyusal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, " subretinal alan" denir.

Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (arka) ve periferik (ön) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Bireyin refraktif durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6,0 mm, nazalde 5,8 mm, üstte 5,1 mm ve altta 4,8 mm geride bulunur.



Şekil 1: Retinanın içten dışa doğru tabakalarının şematik görüntüsü

Mikroskopik olarak retinanın on katı vardır. İçten dışa doğru tabakalar şu şekildedir;

- 1-İç limitan membran
- 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- Fotoreseptör tabakası (Kon ve rodler)
- 10-Retina pigment epiteli

1-İç limitan membran, müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarınca oluşturulan müller hücresi bazal membranıdır. Retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzü düzgündür. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Kalınlığı değişkendir. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir. Sinir liflerine bakan kısmı pürüzlüdür. Bu sınır noktalarında kalınlaşma yerleri ‘Gunn’ noktaları olarak görülebilir. Bu noktalarda vitreye olan adezyon sıkidır.

2-Sinir lifleri tabakası, korpus genikulatum lateralede sonlanan 1,2 milyon dolayındaki gangliyon hücresi aksonlarından oluşur. Ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikrogliya ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmişlerdir.

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

4-İç pleksiform tabaka, ikinci nöron bipolarlar ile üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir ve foveolada bulunmaz.

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

6-Dış pleksiform tabaka, birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Normal retinada kalınlığı iki mikron olmasına

karşılık, fovea çukurluğunun kenarında (klivus) 50 mikronu bulur. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek 'Henle katını' oluştururlar.

7-Dış nükleer tabaka, fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

8-Dış limitan membran, fotoreseptörlerin iç segmentleriyle müller destek hücrelerinin dış uzantılarının aralarındaki bağdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir.

9-Fotoreseptör hücreleri, gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada 'kon'lar ve 'rod'lar olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Foveada hiç rod bulunmazken konlar en yüksek yoğunluktadır. İnsan kon pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler.

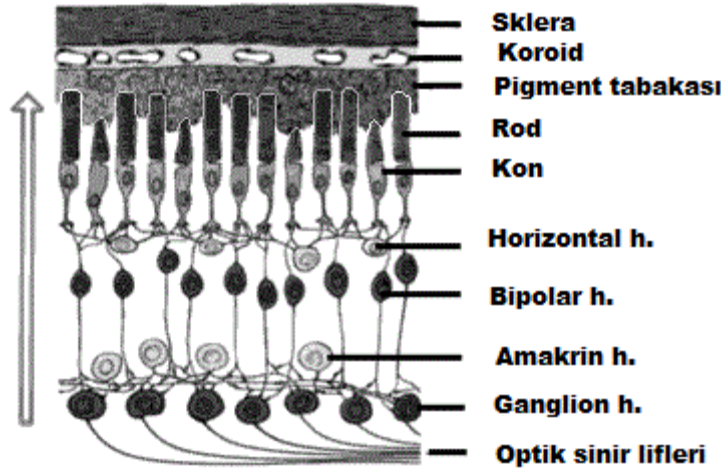
Konlar ışıktaki renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmekten sorumludur. Rodlar alacakaranlıkta ve karanlıkta görmekten sorumludurlar. Kon ve rod hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir.

10-Retina pigment epiteli, yüksek oranda melanin içerir. Tek sıralı, dört-altı milyon hücreden oluşmuştur. Bu hücreler koroidin 'Bruch membran' denilen zarına yapışık, küboid yapıda, melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler arasında 'zonula okludens' denen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini engellerler. Hücreler arasındaki bağlantıların çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte, pigment epitelinin ikinci kan-retina bariyerini oluşturmasını sağlar. RPE, iyonların ve suyun retina- koroid transportu dışında üretim, retinoidlerin transportu, rod ve konların fagositozu gibi görevleri de vardır. RPE hücrelerinin bölünerek kendilerini yenileme özellikleri yoktur.

RPE ayrıca, koriyokapillarıdaki oksijeni fotoreseptörlere aktarır, görme pigmentini depolar ve fotoreseptörlerin tekrar yapılanmalarını sağlar. RPE'deki melanin, ışığın koroide ve göz dışına geçmesini engellemesi yanında, fotoreseptörlerdeki fotokimyasal reaksiyonlar sonucu açığa çıkan ısıyı emerek termostat görevini de yapar. RPE'deki melanin konsantrasyonu periferden arka kutuba doğru azalır, makülada artar.

RPE'deki lipofuksin konsantrasyonu periferden arka kutuba doğru artar ve foveada azalır. İnsanlarda melanin ile lipofuksin konsantrasyonu arasında ters ilişki vardır.

Gözdeki melaninin fonksiyonu tam olarak anlaşılamamakla birlikte fotoreseptörleri ışıktan ve reaktif oksijen radikallerinden koruduklarına dair yayınlar mevcuttur.



Şekil 2: Retinanın dıştan içe doğru hücre diziliminin şematik görüntüsü

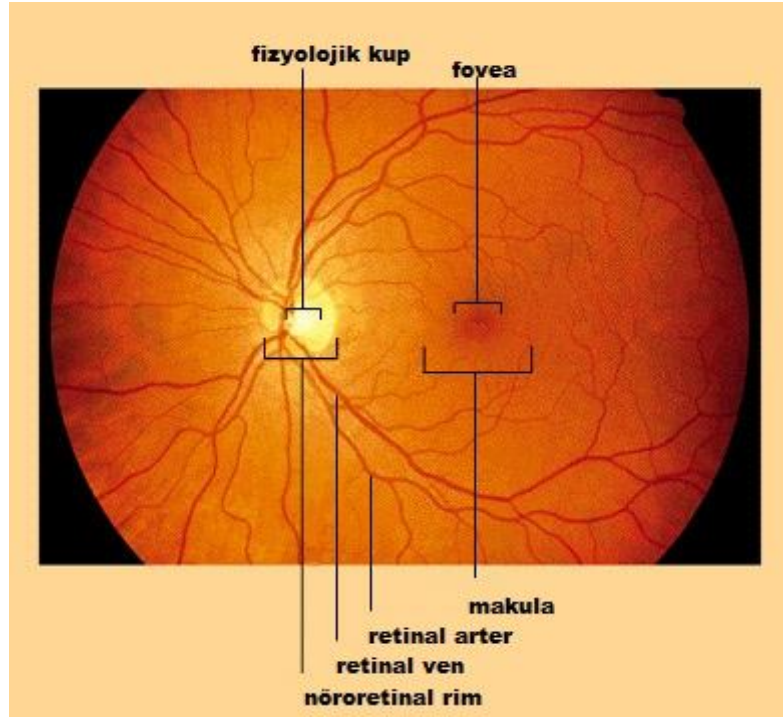
1.2.1 Retinanın Kan dolaşımı

Gözün arteryel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterden çıkan santral retina arteri, retinanın iç 2/3'ündeki tabakaları besler. Retinanın dış 1/3'ü ise (RPE ve fotoreseptörler) koroidden difüzyonla beslenir. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler optik sinir etrafından globa girerler. Arka koriokapillaris, kısa arka siliyer arterlerden, ön koriokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenir. Siliyoretinal arter, olguların ancak %6-20'sinde bulunur. Retinanın venöz drenajı santral retina veniyle sağlanır.

Ora serratada venler, arterlere göre daha perifere kadar giderler. Ekvatordan itibaren ise arterlerle birlikte seyrederek. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Arter çapının ven çapına oranı 2/3'tür.

Optik sinirden çıkan venöz drenaj direkt olarak kavernoöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz drenajı, vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler aracılığıyla kavernoöz sinüste sonlanır.

Koroid kapillerlerin duvarlarında geniş pencerelenmeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerin duvarları sızdırmazdır. RPE dış kan-retina bariyerini, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula okludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri ve perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1'dir.

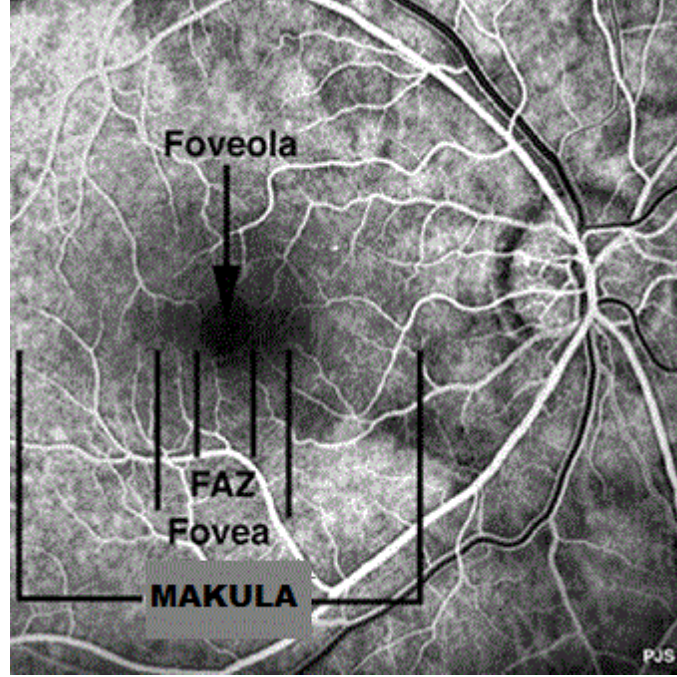


Resim 1: Arka kutup, optik sinir başı ve makulanın görüntüsü

1.2.2 Makula Anatomisi

Makula, temporal vasküler arklarla sınırlanan yaklaşık beş mm'lik alan olup merkezi (fovea), optik disk merkezinin dört mm temporalinde ve 0,8 mm altındadır. Histolojik olarak iki veya daha fazla ganglion hücre tabakası içerir. Makula terimi (macula lutea, sarı nokta), sarı ksantofilik pigmentin arka kutupta toplanması nedeniyle verilmiştir. Çoğunlukla Henle tabakasında yerleşen karotenoid pigmentlerden en önemlileri ksantin ve lutein olup foveadan uzaklaştıkça oranları değişir. Merkezde (foveanın merkez olduğu 0.25 mm çapındaki daire içinde) lutein/ksantin oranı 1:2,4, periferde ise (2,2-8,7mm) oranı 2:1'dir. Bu dağılım rod ve kon dağılımıyla uyumludur.

Makulanın merkezine fovea, tabanına foveola ve bunun tam ortasına ise umbo adı verilir.



Resim 2: Normal bir retinada makula, fovea, FAZ ve foveola'nın fundus flöresein anjiyografi görüntüsü

1.2.2.1 Fovea

Fovea, makula merkezinde 1,5 mm çapında ve iç yüzeyi iç retina katlarının incelmesine bağlı olarak konkav görülen alandır. İkinci ve üçüncü nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur (Klivus). Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde ise her iki tabaka da kaybolur. Ortalama retina kalınlığı yaklaşık 0,25 mm'dir. Fovea kenarı ise yaklaşık 0,55 mm ile retinanın en kalın yeridir.

1.2.2.2 Foveola

Foveola, foveanın merkezinde olup bazal lamina kalınlığı azalmıştır ve yalnızca uzamış ve farklılaşmış koniler, müller hücreleri ve diğer glial hücrelerden oluşur (mm²'de 38500 koni). Yaklaşık olarak 0.35 mm çapındadır.

Umbo, fovea merkezinde oftalmoskopik olarak görülebilen foveolar refledir. Burası retinanın en ince olduğu yerdir (0.13 mm). 'Foveal Avasküler Zon' (FAZ), retinal damarların bulunmadığı yaklaşık 0,5-0,6 mm çaplı alana denir.

Umbo, retinanın keskin görüş açısından en gelişmiş alanıdır. Foveola ve umboda esas olarak bulunan fotoreseptörler konilerdir. Koniler en yoğun olarak 150-200 mikrometre (μm)'lik bir alanda yer alırlar ve bu alan 'santral koni buketi' olarak isimlendirilir. Santral koni buketi, çapı 350 μm ve kalınlığı 150 μm olan fovea tabanı ve foveola tarafından sarılmıştır.

Fovea etrafındaki 0,5 mm'lik alana parafoveal alan, bunun da dışında kalan 1,5 mm'lik alan ise perifoveal alan adını alır.

1.2.2.3 Parafovea

Bu bölgede iç nükleer tabaka, ganglion hücreleri ve sinir lifi tabakası kalınlaşmıştır.

1.2.2.4 Perifovea

Bu bölgede ganglion hücreleri periferik retinadaki gibi tek sıralıdır.

1.2.3 Kan-Retina Bariyeri

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

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

1.3 DİABETİK RETİNOPATİ

DR, hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanmaktadır (21). DM'un mikrovasküler komplikasyonu olan DR, gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin önemli bir nedenidir (22). Hastalığın ilk iki dekatında, tip I DM'luların hemen hepsinde, tip II DM'luların da %60'dan fazlasında DR vardır. Kötü kan şekeri kontrolü, DM süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi DR gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir.

DR görölme sıklığı, DM'un insüline bağımlı olup olmamasına göre farklılık gösterir. DM insidansı, insülin bağımlı DM'da, DM'un başlama yaşının ergenlik öncesi, 30 yaş altı ve üstü oluşuna göre, insülin bağımlı olmayan DM'da ise başlangıcın 70 yaş altı ve üstü oluşuna göre farklılık göstermektedir. DM'lu nüfusun, tüm dünya nüfusunun % 2,5-5'i arasında olduğu tahmin edilmektedir (23).

DR'nin en iyi belirleyicisi hastalığın süresidir. Beş yıl veya daha az süredir tip I DM olan hastalarda DR çok nadir görülür. Bununla birlikte beş ile on yıl arasında Tip I DM olan olguların %27'sinde, on yıldan uzun süredir Tip I DM olan olguların %71-90'ında DR vardır. 20-30 yıldan sonra sıklık %95'e yükselir ve bunların %30-50'si PDR'dir (24). On yaşından küçük çocuklarda DR çok nadir görülür. DR gelişme riski puberteden sonra artmaktadır (25).

İnsülün kullanan Tip II DM olgularında, 20 yıl sonunda %53 oranında, insülin kullanmayan Tip II DM olgularında ise %94 oranında NPDR gelişmektedir. Tip II DM olgularında 20 yıl sonunda %5 oranında PDR gelişmektedir.

1.3.1 Diabetik Retinopati Etyopatogenezi

DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar; non-enzimatik glikolizasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu'dur.

DM patogenezinde en önemli faktör kronik hiperglisemidir. DM kontrol ve komplikasyonları çalışma grubunun ABD ve Kanada'da yaptığı araştırmada, kan glukoz seviyesi sıkı kontrol edilen grup ile standart kontrol edilen grup arasında DR ve DM'un diğer komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (22). Retinal kapiller veya prekapiller endotel hücrelerinin böbrekte olduğu gibi glukoz transportu için insüline gereksinimi yoktur. Sonuçta hiperglisemi durumunda retinal kapiller ve prekapiller endotel hücreleri yüksek glukoz konsantrasyonuna doğrudan maruz kalmaktadır. Defektif oksijen transportu sonucu gelişen hipoksi, kapiller endotel hasarı yaratan diğer bir faktördür (21).

DR'ye bağlı fundus bulgularının başlıca iki nedeni, değişen derecelerde oluşan intraretinal kapiller tıkanıklık ve iç kan-retina bariyerin hasarına bağlı artmış retinal vasküler geçirgenliktir. Retinal arteriyollerin üstündeki perisit hücrelerinin, kan şekeri yükselmelerine karşı zayıf olması, vücuttaki diğer hücrelerden önce etkilenmesin yol açar. Önce fonksiyonlarını kaybeden perisitler, daha sonra canlılıklarını yitirirler. Bunun sonucunda,

zayıflayan damar duvarından bir yandan lup şeklinde genişlemeler oluşurken diğer yandan da endotel üstündeki baskılayıcı etkinin ortadan kalkması ile endotel hücrelerinin anormal proliferasyonu ortaya çıkar. Perisit kaybı, aynı zamanda bazal membran yapısını da etkiler (26). Vasküler bazal membrandaki yapısal değişimler, bu membranın fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Bazal membranın fonksiyonları şunlardır:

- Endotel proliferasyonunu kontrol etmek
- Geçirgenliği ayarlamak
- İskelet görevi görmek

Endotel üstündeki kontrolün zayıflaması, endotel hücrelerinin anormal proliferasyonuna neden olduğu için yukarıda söz edilen komplikasyonlara yol açar. Geçirgenliğin bozulması, anormal sızıntılar, retinada ödem ve sert eksudalar ile sızıntı tarzındaki hemorajilere neden olur. İskelet görevindeki bozukluk ise venöz dilatasyon ve kıvrım artışlarıyla sonuçlanır (27).

Klinik olarak en erken gözlenen bulgu mikroanevrizmadır (28). Mikroanevrizmalar ve dekompanse kapillerler yırtılarak retina içi kanamalara yol açarlar. Kanamalar sinir lifi tabakasında ise yüzeysel “alev şeklinde”, derin retina tabakalarında ise “nokta şeklinde” görünürler (29). Retinadaki kapiller anomalilerinin hızlanması, arteriyoller tıkanıklıklar ve yaygın kapiler non-perfüzyon alanlarının oluşmasına yol açar. Bu arteriyoller iskemiye bağlı sinir lifi tabakasında oluşan lokalize infarktın klinik görünüm şekli “cottonwool spotlardır” (4). Retina iskemisinin bir başka önemli bulgusu da “İntraRetinal Mikrovasküler Anomalilerin” (İRMA) gelişimidir. İRMA’ların arteriyoller ve venüller arası gelişen şant damarları olduğu kabul edilir (28). Yaygın retinal kapiller non-perfüzyon alanları retina iskemisine yol açarak bu bölgeden vazoproliferatif faktörlerin salınmasına yol açarlar. Bu da retina, optik sinir başı ve iriste yeni damar oluşumlarının ortaya çıkmasına neden olur (30).

Yeterli kontrol edilemeyen DM’lularda, HbA1c miktarı artmakta ve eritrosit 2-3-difosfogliserik asit seviyesi azalmaktadır. Bu iki faktör hemoglobinin oksijene affinitesini arttırmaktadır (31). Mikrovasküler tıkanma sonucu retinal hipoksi ve iskemi oluşur. Yeterli beslenemeyen retinanın hipoksiye cevabı iki türlü olabilir. Birincisi beslenemeyen bölgelerin kanlandırılabilmesi amacı ile normalde mevcut olmayan arteriyol-venül arası şant damarlarının (kollateraller) gelişmesi, ikincisi hipoksik retinadan açığa çıktığı düşünülen bir

madde veya maddelerin yeni damar oluşumunu, yani ‘neovaskülarizasyonu’ başlatmasıdır. Neovaskülarizasyonun başlaması ile proliferatif devreye geçilmiş olur. Retinal neovaskülarizasyonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Gözlemler iskemik retinadan salınan ve göz içinde veya uzak bölgelerde yeni damar oluşumunu stimüle eden faktörler olduğunu göstermiştir. Bu vazoproliferatif faktörlerden en bilinenleri; ‘İnsulin like Growth Factor’; İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2), ‘Fibroblast Growth Factor’; fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve ‘Vascular Endothelial Growth Factor’; vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF) (32). Diskte neovaskülarizasyon gelişmesi için retinanın %25’inden fazlasının non-perfüze olması gerekir. Venlerden gelişen yeni damarlar önce iç limitan membran içinde ilerlerler. Bu damarlar bağ dokusu çatısı olan ortamlarda daha kolay büyüdüklerinden arka vitreus yüzeyinde yayılma eğilimi gösterirler. Fibroblastlardan gelişen mezenşim dokusu yeni damarları bir zarf gibi çevreler. Bundan sonra kontraksiyon dönemi başlar. Vitreusdaki kontraksiyon sonucu arka vitreus yüzüne yapışık bu yeni damarlar vitreus içine doğru çekilir ve bu çekinti sonucu fragil damarlardan kanamalar meydana gelir (33). Kanamaların diğer bir nedeni de arka vitreus dekolmanıdır. Vitreus yüzüne yapışan neovaskülarizasyonlardan vitreus içine sızıntı olması, vitreus jelinde kontraksiyona ve arka vitre dekolmanı gelişimine neden olur (34).

1.3.2 Diabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

‘The Early Treatment Diabetic Retinopathy’ (ETDRS) çalışmasına göre DR’nin sınıflandırılması şu şekildedir (35);

A. Hafif ve orta NPDR (zemin DR);

Dört kadrandan daha az alanda görülen mikroanevrizmalar, nokta veya çizgi şeklindeki retina içi kanamalar ve sert eksüdalar mevcuttur. Bir yılda hafif NPDR’de PDR gelişme riski %5, orta NPDR’de ise %12-27’dir (36).

B. Ciddi NPDR (pre-PDR);

Dört kadranda görülen yaygın kanama ve mikroanevrizmalar, iki veya daha fazla kadranda görülen venöz boncuklanmalar, bir veya daha fazla kadranda görülen İRMA’ler mevcuttur. Bir yılda PDR gelişme riski %75’tir (36).

C. PDR;

Diskte neovaskülarizasyon, retina neovaskülarizasyonu, preretinal veya vitreus içi kanamalar, fibrovasküler proliferasyon, iris ve iridokorneal açıda neovaskülarizasyon

görülmektedir. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkıp doğrudan vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler. Ya da retinal sirkülasyonun herhangi bir yerinden çıkıp arka vitreus yüzeyinde parsiyel arka vitreus dekolmanı boyunca gelişebilirler. Yeni damar oluşumuna fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku PDR'nin predominant komponenti haline gelmektedir (36).

1.4 DİABETİK MAKULA ÖDEMI

DR'li olgularda görme kaybının önde gelen nedenlerinden birisi DMÖ'dür. Yapılan çalışmalar, retinal kalınlaşmanın iskemi miktarından çok kan-retina bariyerinin hasar düzeyi ve hücreler arası sıvı miktarı ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (37).

DM'lu olgu popülasyonu araştırıldığında, DMÖ prevalansı %10 olarak saptanmıştır. Bu oran DM süresiyle doğrudan ilişkilidir. DMÖ insidansı insüline bağımlı Tip I DM'da % 8,2, insülin kullanan tip II DM olgularında % 8,4'tür. İnsülin kullanmayan olgularda ise %2,9'dur (38). On beş yıldan fazla DM olduğu bilinen olgularda, DMÖ oranı Tip I DM'ı olan olgularda yaklaşık % 20, insülin kullanan Tip II DM olgularında % 25, oral antidiabetik kullanan Tip II DM olgularında % 14 düzeyinde bulunmuştur (39). Olguların %40'ında makula merkezi tutulur.

DR'li gözlerde, DMÖ insidansı, retinopatinin şiddetiyle de doğrudan ilişkilidir. DR ilerledikçe, DMÖ insidansı da artar. Bir çalışmada, DMÖ, NPDR'de %3, pre-PDR ve erken PDR evresinde %38, PDR aşamasında %71 oranında bildirilmiştir (40).

1.4.1 Diabetik Makula Ödeminin Patofizyolojisi

DMÖ gelişmesine etki eden patofizyolojik olaylar sırasıyla (41, 42);

- 1- Perisit kaybı
- 2- Mikroanevrizma oluşumu
- 3- Bazal membran kalınlaşması
- 4- Kapiller yatakta kapanma
- 5- Kan-retina bariyer yıkımı
- 6- Vasküler geçirgenlik artışıdır

Perisitlerin kaybı, mikroanevrizmaların gelişimi, bazal membran kalınlaşması ve preterminal kapiller arteriyollerin tıkanması şeklinde gelişen patofizyolojik olaylar, kan-retina bariyerinin yıkımına ve damar geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır. Artmış damar

geçirgenliğine bağlı olarak yüksek miktarda su tutan mukopolisakkaritler ve lipoproteinler, hücreler arası boşluğa geçerek retinanın kalınlaşmasına yol açmaktadırlar. Ayrıca iskemi sonucunda gelişen hücresel harabiyet, sitotoksik etki ile DMÖ'ne katkıda bulunmaktadır (21). DR'de saptanan biyokimyasal değişiklikler ise, artmış oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, non-enzimatik glikolizasyon, poliol yolu (sorbitol/aldoz redüktaz yolu) ve nitrik oksit artışıdır.

Herhangi bir dokudaki ödemin nedeni arteriyol sonundaki kapiller yatakta normal akımın bozulması, venöz yatakta emilimin değişmiş olmasıdır. Kapiller lümen ve hücreler arası boşluktaki sıvı hareketi, kapiller hidrostatik basınç ve doku kolloid ozmotik (onkotik) basıncına bağlı olarak belirlenir. Plazma onkotik basıncı normalde doku onkotik basıncından fazladır. Kapiller yataktan dışa geçiş, ancak hidrostatik basınç onkotik basıncı geçince ortaya çıkar. Kapillerlerin arteriyoller ucunda basınç artınca, net sıvı çıkışı kapiller dışına doğru olur. Kapiller hidrostatik basınç düştüğünde ise, sıvı kapillerlere doğru geçer. Bu normal fizyoloji DMÖ'de bozulur (21).

Bu normal ilişkiyi bozan faktörler; doku onkotik basıncında düşme ve kapiller hidrostatik basınçta artmadır (arteriyel hipertansiyon, kardiyak yetmezlik ve damar içi aşırı sıvı yüklenmesinde olduğu gibi artmış venöz basınca bağlı oluşabilir).

DMÖ'e neden olan fizyolojik faktörler vücudun herhangi yerindeki ödeme neden olan faktörlerle aynıdır. Artmış intravasküler hidrostatik basınç, sıvının damar duvarını geçmesine neden olur (Starling Kanunu). Otoregülasyon mekanizmasıyla arteriyollerdeki vazodilatasyon, arteriyollerdeki damar içi basıncın azalmasına, venüllerdeki damar içi basıncın ise artmasına neden olmaktadır (Poiseuille Kanunu). Artan hidrostatik basınç arterlerin ve venüllerin boyutlarını arttırmaktadır (Laplace Kanunu), böylece kan damarlarının uzunluğu ve kıvrımlaşması artış göstermektedir. Bu fizyolojik ilişkiler DR'de görülen vasküler dilatasyon ve damar kıvrımındaki artışla örtüşmektedir (43).

Normal şartlar altında retina kapiller endoteli proteinlere geçirgen değildir. Bu durum, yüksek damar içi onkotik basınç oluşturur. Buna karşın, koryokapiller alan protein moleküllerine çok daha fazla geçirgendir. Bundan dolayı koroidin doku onkotik basıncı bir hayli yüksektir. RPE, retina ve koroid arasında protein difüzyonu için bir bariyer oluşturur (44). RPE ve retina kapiller endotelindeki geçirgenliğin bozulması, onkotik basıncı düşürerek retinal ödeme neden olur. Benzer şekilde düşük plazma protein düzeyleri de ödeme oluşumunu kolaylaştırır. Fundus flöresein anjiyografi bulgularına göre, diffüz DMÖ'de mutlaka iç kan-

retina bariyerinde geçirgenlik bozukluğu vardır. Buna dair kanıtlar ise retinal kapillerlerin yaygın ve geniş flöresein sızıntısı göstermesidir. Anormal dış kan-retina bariyeri geçirgenliği klasik olarak DR'de bir neden olarak değerlendirilmemiştir ancak, bu bölgedeki bir hasarın DMÖ oluşumuna katkısını gösteren deneysel çalışmalar vardır (45).

Endotel hücre hasarı nedenleri:

1. Ozmotik stres

2. Hipoksik stres

1. Ozmotik stres, hiperglisemi periyodu boyunca sorbitolün hücre içine akımı sonucu gelişmekte, kapiller endotelyal hücre ödemi ve vasküler endotelyal hücre hasarı oluşumuna neden olmaktadır (46). Sorbitol hücre içinde şekillendikten sonra, hücre membranını zayıf olarak geçebilir, hücre içi hipertonsite ise suyu hücre içine çeker. Glukoz, aldoz redüktaz tarafından sorbitol yoluna sokulmaktadır. Dolayısıyla bu enzim inhibitörlerinin kullanımıyla, oluşacak sorbitol miktarının azaltılması bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülebilir.

2. Deneysel olarak oluşturulan hipokside de iç kan-retina bariyer hasarı oluşabileceği gösterilmiştir (47). Artmış HbA1c ve azalmış difosfogliseric asit, iyi kontrol edilemeyen DM olgularında kronik veya geçici hipoksiye neden olabilmektedir. Her iki faktör de, hemoglobinin oksijene yatkınlığını artırmakta ve doku hipoksisine neden olabilmektedir. İyi bir hiperglisemi kontrolü, bu hipoksik yatkınlık durumunun düzeltilmesine yardımcı olmaktadır.

Kan-retina bariyeri yıkımı çoğunlukla endotel hücreleri arasındaki bağlantıların yıkımı sonucu olur. Fakat endotel hücreleri arasındaki pencereler veya veziküler aktif transporttaki artış da kaçak gelişiminde etkili olabilir (48). Ödem başlangıçta dış pleksiform ve iç nükleer tabakada lokalizedir. Daha sonra iç pleksiform ve sinir lifi tabakasına lokalize olur.

Normalde hücre dışı boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak RPE'den kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kan-retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artarak hücre dışı hacim genişler. Makulanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makulanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken

sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makulaya yerleşik olarak oluşan retina ödeminde DMÖ denir (49).

RPE, koryokapillaris ve duysal retina arasında seçici geçirgen bir bariyerdir. Ayrıca, retina ve koroid arasında çeşitli iyonları, molekül ve sıvıları taşıyan aktif bir taşıyıcı sistemi olarak çalışmaktadır. Nörosensöriyel retina (dış kan-retina bariyeri) ve koroid arasında aktif taşıyıcı sistem görevi yapmaktadır. Normal bir kan-retina bariyeri varlığında flöresein koryokapiller alandan sızmakta ve Bruch membranından ve RPE hücreleri arasından geçmektedir. Ancak RPE hücrelerinin apikal kısımları arasındaki sıkı bağlantı bölgeleri daha fazla geçişe engel olmaktadır. Önceleri DMÖ'nin sadece vasküler bir problem olduğu düşünülmüştür. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar RPE'nin DMÖ gelişmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir. DMÖ gelişirken tespit edilen en erken yapısal bulgu RPE'de nekroz olması ve tamir edilmeye çalışılması sonucunda anormal RPE katlantılarının oluşmaya başlamasıdır (50).

İnsanlarda vitreus florometresiyle yapılan ölçümlerde erken safhadaki DMÖ'de iç kan-retina bariyerindeki bozulma, dış kan-retina bariyerindeki bozulmadan daha baskın şekilde ortaya çıkmaktadır. Dış kan-retina bariyeri, kronik DMÖ'de hasar görmektedir (51).

İlk histopatolojik çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarda toplandığı gösterilmiştir. Kistler ışık mikroskopu ile rahatlıkla görülebilmektedirler. Bunlar, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Zaman geçtikçe, daha iç tabakalara ilerleyerek lameller ya da tam kat makula deliğiyle sonuçlanabilmektedirler (52).

Gerek patafizyolojik olarak, gerekse tedavi yaklaşımı yönünden DMÖ'ni fokal ve diffüz olarak ikiye ayırmak mümkündür. Fokal DMÖ'de, primer olarak mikroanevrizmalardan, daha nadir olarak da İRMA'den kaynaklanan bir kaçak ve bu kaçağa bağlı lokalize retinal kalınlaşma alanları mevcuttur. Diffüz DMÖ'de ise retina kalınlaşması daha yaygındır. Tüm arka kutup boyunca yerleşik, anormal düzeyde geçirgen dilate kapillerlerden kaçak söz konusudur.

1.4.2 Diabetik Makula Ödeminde Risk Faktörleri

NPDR ve PDR'nin ilerlemesindeki risk faktörlerini inceleyen birçok epidemiyolojik çalışma olmasına rağmen DMÖ'nin risk faktörleri hakkında yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

1-Kan Glukoz Seviyesi: Kan glukoz seviyesinin yüksek seyretmesi (HbA1c seviyesi ile değerlendirilir), DMÖ görülme oranını anlamlı olarak yükseltmektedir. ‘Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması’(Diabetes Control and Complications Trial. DCCT) , kan glukoz seviyesi yoğun tedavi ile normale yakın sınırlarda tutulduğunda Klinik olarak Anlamlı MakulaÖdemi (KAMÖ) görülme riskinde %23’lük azalma olduğunu göstermiştir (53).

2-Hastalık Süresi: DM’un süresi DMÖ prevalansını arttırmaktadır. DR ile ilgili epidemiyolojik çalışma yürüten ‘ The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy’ WESDR çalışmasında 5 yıldan daha az DM hastası olan olgularda %3, 20 yıldan daha fazla DM hastası olanlar olgularda ise %28 oranında DMÖ görüldüğü bildirilmiştir (39).

3- Hipertansiyon: Hipertansiyon varlığı DMÖ gelişimi için risk faktörüdür. Sistolik hipertansiyon, Tip I ve Tip II DM olan olgularda DMÖ riskini üç ila beş kat arttırmaktadır. Diastolik hipertansiyon ise DMÖ riskini sadece tip I DM olan olgularda üç kat arttırmaktadır (39).

4-Hiperlipidemi: DMÖ’nin ilerlemesinde hiperlipideminin etkisi konusunda çelişkili yayınlar bulunmasına rağmen WESDR ve ETDRS çalışmalarında kan lipid seviyeleri ile sert eksüda gelişimi arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmiştir (54).

5-Renal Hastalık: Renal hastalık varlığı da Tip I ve II DM olgularında, DMÖ görülme riskini üç ila beş kat artırmaktadır (55).

6-Oküler patolojiler: Panretinal fotokoagulasyon ve katarakt ekstraksiyonu da DMÖ gelişimini ve ilerlemesini arttırmaktadır. Panretinal fotokoagulasyon yapılacak hastalarda DMÖ de mevcut ise öncelikle ödem tedavi edilmeli ve panretinal fotokoagulasyon dört ila altı hafta sonra uygulanmalıdır. Katarakt cerrahisine giden bazı DM olgularında operasyondan sonra haftalar içinde DMÖ’de dramatik artışlar görülebilir. Özellikle risk altında olan olgular makulada sert eksüdaları bulunan ‘Laser FotoKoagülasyon’ (LFK) tedavisi görmemiş olgulardır.

1.4.3 Diabetik Makula Ödemi Sınıflaması

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

1- İç ya da dış kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu retina katlarında sıvı birikimi,

2- Yaygın iskemi,

a) Geriye kalan kapillerin genişlemesi ve geçirgenlikte bozukluk

b) İskemi sonucu ortaya çıkan maddelerin yol açtığı retina ödemi

Klinik özelliklerine göre DMÖ iki başlık altında sınıflandırılabilir (56);

1- Fokal DMÖ

2- Diffüz DMÖ

1.4.3.1 Fokal Diabetik Makula Ödemi

Retina kalınlaşmasının lokalize olması ile diffüz formdan ayrılır. Makula merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 μ) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal DMÖ olarak adlandırılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve İRMA'lerden kaynaklanır. Yani iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar (54, 57). Fokal ödem alanı, normal alanlarla çevrilidir. Bazen ödem olmayan alanlardan sert eksudalarla ayrılır. Zamanla bu sızıntı içindeki lipid ve lipoprotein türevleri retinanın iç ve dış pleksiform tabakalarına çökerek, sert eksüda plaklarını meydana getirirler. Bazen duysal retinanın altına da yerleşebilen bu sert eksudalar, genellikle kaynaklandıkları mikroanevrizmanın çevresinde bir halka oluşturma eğilimindedirler. Bu durum “sirsine retinopati” olarak adlandırılır (21). Lipoprotein kristalleri bazen fotoreseptör tabakasına doğru yayılır. Uzun süre fotoreseptör tabakası arasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri fotoreseptör tabakasında fibroze yol açar ki, bu olgularda prognoz en kötüdür (54). Ciddi vakalarda retina altındaki sert eksüda birikimine bağlı fotoreseptör dejeneransı gelişebilir. Bu durum foveola altına doğru uzanan sert eksüda plaklarının olduğu hastalarda santral yerleşimli olmayan plaklara sahip hastalara göre daha ağır ve düzelmeyen görme keskinliği kaybı olmasının nedeni olabilir. Yine makula altındaki subretinal eksüdaların uyarması ile RPE'nin fibröz metaplazisi sonucu gelişen fibröz plaklar da bulunabilir (58, 59). Ayrıca kalınlaşmış arka hyaloidin fokal DMÖ gelişimine etkisi de söz konusudur (60). Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ETDRS tarafından ‘KAMÖ’ terimi tanımlanmıştır. KAMÖ, görme kaybı tehdidi taşıyan makula ödemidir. Fokal tipte bir DMÖ'nin, KAMÖ olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki üç ödem türünden birine uyması gerekir (54, 61):

I. FAZ merkezinde ya da 500 μ m çevresinde retina kalınlaşması

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

III. Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı (1500 µm) uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması

1.4.3.2 Diffüz Diabetik Makula Ödemi

Diffüz DMÖ, fokal DMÖ'ne göre çok daha kompleks bir problemdir. Makula merkezini, yani FAZ'u da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz DMÖ olarak tanımlanır.

Diffüz DMÖ gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, RPE bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır (4).

Aşağıda belirtilen şekilde gelişir:

1. Perifoveal bölgedeki kapiller yatakta tıkanma geriye kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ve geçirgenlik artışına neden olur. Yani iç kan-retina bariyeri diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı fundus flöresein anjiyografisiyle belirlenebilir (54, 62).
2. Dış kan-retina bariyerini oluşturan yapılardan diffüz sızıntı meydana gelir. Hem iç hem dış kan-retina bariyerindeki hasar sonucu geçirgenlikte diffüz bozukluk görülür.
3. Kalınlaşmış arka hyaloidin sıvı akımı üzerindeki olumsuz etkisi ile hyaloid membranın makulaya uyguladığı gerek tanjansiyel gerek vertikal traksiyonun da diffüz DMÖ üzerinde etkisi vardır (61, 63).

Fundus flöresein anjiyografide retinal damarların genişliğinin arttığı ve kapiller arası boşluğun genişlediği görülür. Klinikopatolojik çalışmalarda da kapiller yatağın bir kısmında oklüzyon varlığı ve damar duvarının asellüler olduğu, bir kısmında da dilatasyon ve damar duvarının hipersellüler olduğu görülmüştür (21).

Bu tür ödemde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine diffüz olarak sızıntı yapan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lerdir. Fundus flöresein anjiyografide geç dönemde göllenme gösteren kistoid aralıklar diffüz DMÖ'de sık görülmelerine karşın fokal DMÖ'de nadiren görülür. Schie Göz Enstitüsü'ndeki çalışmalarda müller hücrelerindeki hücre içi değişiklikler ön plana çıkmaktadır. Hücre dışı sıvı artışına değinilmeyen çalışmalarda müller hücrelerindeki şişme ve dejenerasyon gösterilmiş ve kistoid makula ödemindeki kistik yapıların şişmiş müller hücreleri olabileceği

öne sürülmüştür. Müller hücrelerinin fonksiyonunun bozulması kistoid makula ödemi için predispozan kabul edilmiştir (64).

Diffüz DMÖ'ni, fokal DMÖ'den ayıran önemli bir özellik, kan-retina bariyerindeki seçici diffüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksüda birikintilerinin bu tür ödemde nadiren ortaya çıkmasıdır (21).

Sert eksudaların az olması veya olmaması, kistoid özellikler gösterebilmesi, bilateral ve simetrik olabilmesi diffüz DMÖ'de görülebilen başlıca özelliklerdir. Diffüz DMÖ, her iki gözde aynı ciddiyette seyredebilir, spontan rezorbe olabilir ve nedensiz olarak her iki gözde birden nüksedebilir.

Bazı olgularda fundus flöresein anjiyografide belirgin sızıntı olmaksızın oftalmoskopik olarak ciddi diffüz ödem görülebilmektedir. Bu durum sıklıkla makula kapillerlerinde belirgin iskemi bulunan gözlerde, iskemiye ikincil olarak gelişir ve “sitotoksik ödem” olarak adlandırılır (21).

1.4.4 Diabetik Makula Ödeminin Tanısı

Makula ödeminin tanısı kan-retina bariyerindeki yıkılmanın ya da hücre dışı alanda sıvı artışı ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konur.

Makula ödemi tanısında oftalmoskopi esas muayene yöntemi olmakla beraber, tanı, tedavi planlaması ve takipte klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan fundus flöresein anjiyografisi de oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retinal damarlar flöresein moleküllerinin damar dışı alana geçişine izin vermezken, flöresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler geçirgenlik olduğunu gösterir.

DMÖ'de, fundus flöresein anjiyografide görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir (65). Fundus flöresein anjiyografisi, tedavi planlaması için yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Kistoid DMÖ geç faz anjiyogramlarda fovea çevresinde petaloid bir sızıntı şeklinde izlenir (66).

Kan-retina bariyerini değerlendirmek için vitreus florofotometri ve laser flare hücre fotometrisi gibi genellikle araştırmalarda kullanılan tanı yöntemleri de mevcuttur.

KAMÖ tanısı tamamen oftalmoskopi ile konan bir tanıdır ve fundus flöresein anjiyografisi tanıda gerekli değildir. Fundus flöresein anjiyografisi, ancak KAMÖ tanısı

konulduktan sonra geniş santral iskeminin varlığını ekarte etmek için yapılır. KAMÖ tanısında görme keskinliğinin de kriter olmadığına dikkat çekmek gerekir. Görme keskinliği tam bile olsa KAMÖ tanısı konulabilir (67, 68).

1.4.4.1 Diabetik MakulaÖdemi ve Optik Koherens Tomografi

OKT, biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Bir diğer anlamda ‘optik biyopsi’ yöntemidir (69).

OKT’de düşük koherensli bir interferometre aracılığıyla geriye yansıyan ışığın dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür. Görüntü elde etmek için bu aletin kalbinde ışık kullanarak yüksek çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümü yapabilen düşük eşevreli ‘Michalson İnterferometresi’ yerleşiktir. Bu aygıt giden ışığın ikiye ayrılmasını ve dönen ışıkların birleşmesini sağlar. Bir ışın referans kola yöneltilir, diğeri ise örnek koluna yöneltilir ve doku örneğince yansıtılır. Geri yansıtılan ışınlar, ışın ayırıcıda birleşir ve detektöre yönlendirilerek ölçülür (69).

OKT düşük koherensli, kızıl ötesine yakın 840 nm aşırı aydınlatıcı diyod laser kullanmaktadır. Oftalmik görüntülemelerde retina ve vitreustan yansıyan zayıf sinyalleri kaydetmek için yüksek duyarlılık gerekmektedir. OKT’nin duyarlılığı -95 desibele kadar küçük olan şiddetteki yansımayı ölçecek yetenektedir. Bu nedenle şiddet yetersizse görüntü alanı siyah veya karanlık olacak demektir (69).

İlk elde edilen görüntüler gri skalada görülür. Gri skalada değerlendirilen dokular bir bilgisayar yardımıyla renkli görüntülere dönüştürülür.

OKT’de ışık (300.000 km/sa) kullanılmaktadır, dolayısıyla hızlı sonuç vermesi, uzaktan göze zarar vermeden rahatça uygulanabilir ve tekrar edilebilir olması üstünlüğüdür (69).

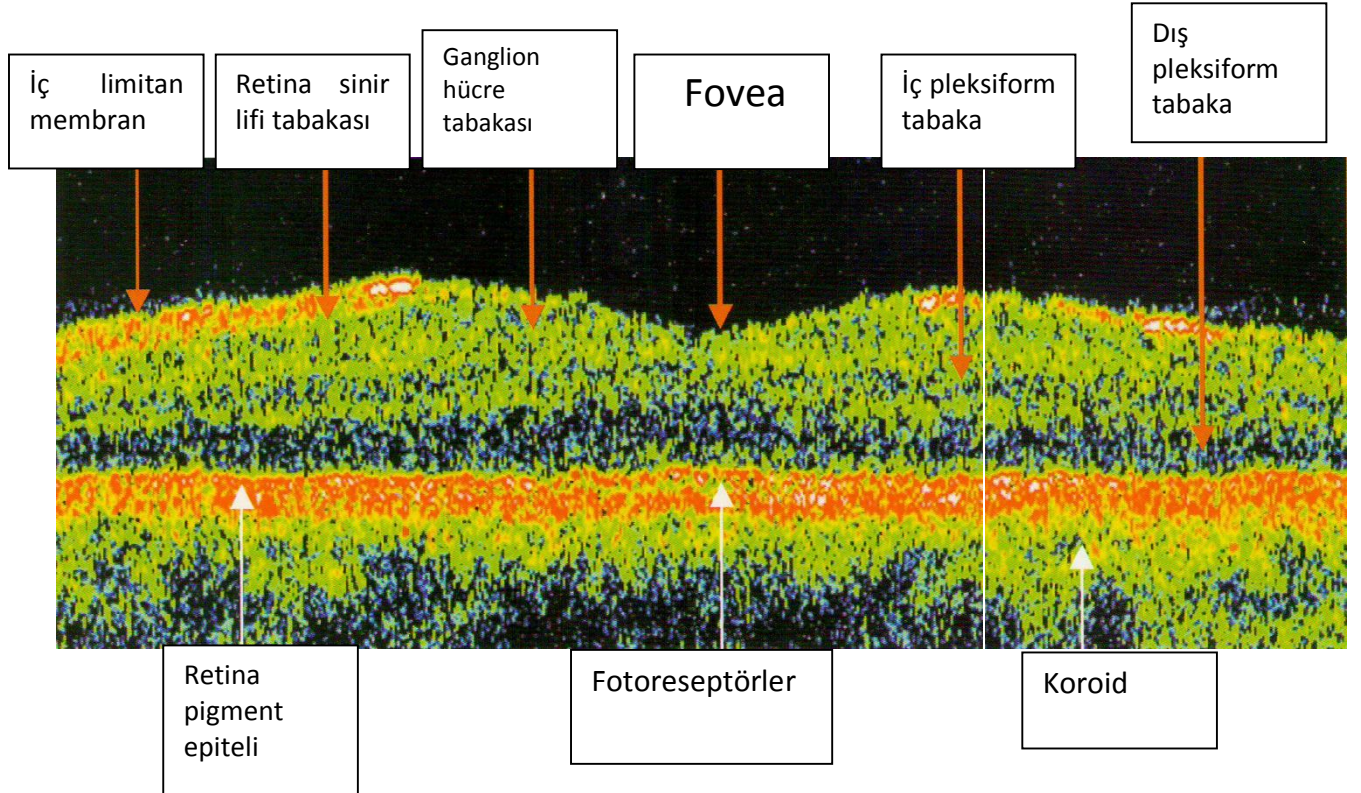
OKT, retinada sadece arka kutup içindeki yani, büyük retinal arter çemberi içinde yerleşik alanı inceleme yeteneğindedir. Bu bölge oval şekilde olup 8-10 mm çapındadır. 150-200 µm kalınlığında olan makula, merkezinde fovea ve foveolanın yerleştiği hafif çöküntünün bulunduğu ve yaklaşık 1200 µm çapında bir alandır. Makulada ksantofil pigment yoğunluğu fazladır, pigment epitel hücreleri diğer bölgelere göre daha iridir ve daha koyu pigment granüllüdür. Makula dışı alanda retinal kalınlık 220-280 µm civarındadır (69).

OKT’de normal retinal yapıda, arka hyaloid yoğunlukla ince ve hafif yansıtıcı çizgi olarak görülür. Retinaya yapışık veya değildir. Bu vitreus hattının hemen ardında aşırı

yansıtıcı retinal sinir lifi tabakası (RSLT) uzanır. Fotoresptörler hemen pigment epitelinin önünde hafif yansıtıcı bir band olarak uzanır. Fotoresptör bandı foveal çukurluk alanında daha kalındır. Bruch membran ve koryokapiller az yansıtıcı tek bir tabaka olarak izlenir (Tablo 1) (69).

Tablo I: Optik koherens tomografide normal retinal yapı yansıtıcılığı (reflektivite);

YANSITICILIK	RETİNA TABAKALARI	RENK
Aşırı yansıtıcılık (hiperreflektivite)	Sinir lifi tabakası Retina pigment epiteli	Sarı, kırmızı
Orta yansıtıcılık	Pleksiform tabaka Nükleer tabaka	Yeşil, mavi
Düşük yansıtıcılık (hiporeflektivite)	Fotoresptörler Vitreus Hümör aköz	Lacivert, siyah



Resim 3: Optik koherens tomografide normal bir makulanın renkli skala görünümü

OKT’de maküler kalınlık analizi yapılırken iç limitan membran ve RPE arasındaki mesafe ölçülür. Kalınlık, altı taramanın ortalaması ve sapmasıdır. İç içe geçmiş konsantrik halkalardan oluşmuş iki dairesel haritadan biri rakamsal diğeri ise renk koduna göre düzenlenmiştir. Normal santral kalınlık 168-239 µm olarak kabul edilir ve mavi renkle kodlanır (69).

OKT retina kalınlığı, retinal kalınlaşmanın yaygınlığı, maküler sinir tabakasının hacmi ve vitroretinal yüzeyin yapısı hakkında anotomik bilgi vermektedir. Retinal kalınlaşmanın değerlendirilmesinde biyomikroskopiye göre üstündür. Retinal kalınlık ölçümleri yaş ve refraktif hata derecesinden etkilenmemektedir. Fundus flöresein anjiografiden farklı olarak sızıntının iç veya dış kan-retina bariyerindeki bozukluktan kaynaklanıp kaynaklanmadığı anlaşılmaz. Bununla birlikte vitromaküler çekinti sonucu gelişen DMÖ teşhisinde OKT tartışılmaz olarak üstündür.

DMÖ, OKT ile elde edilen morfolojik paternlerine göre dört grupta incelenebilir. Bu gruplar tek başlarına veya birlikte görülebilmektedir. Bunlardan en yaygın olanı diffüz retina kalınlaşmasıdır (DRK) (%88). Retinal kalınlık diffüz bir şekilde artmıştır ve bu alanlarda düşük reflektivite alınır. Diğeri kistoid maküler ödemdir (KMÖ) (%47) ve iç yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid alanlar ile karakterizedir. DMÖ OKT’de seröz retina dekolmanı (SRD) (%15) şeklinde ortaya çıkabilir. SRD’de, sensöryel retina ile RPE arasına yansıtıcılığı olmayan sıvı birikmektedir. ‘VitroMaküler yüzey Anomalileri’ (VMA) de DMÖ’de OKT’de görülebilen bir patern olarak (%14-16) karşımıza çıkmaktadır. Epiretinal membran gibi retina iç yüzeyinde hiperreflektif bir bant olarak görülebileceği gibi, vitromaküler traksiyon şeklinde de izlenebilmektedir (69).

Tedavi yaklaşımı için öncelikle var olan maküler ödemin klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar verilmelidir. Bunun içinde retinanın farklı bölgelerinin OKT kalınlık değerleri bilinmelidir (Tablo 2). Foveal fiksasyonu olmayan hastalarda OKT analizlerinde elde edilen veriler güvenilir değildir (69).

Tablo II: Optik koherens tomografide ‘ödem’ kabul edilen retina kalınlığı

	Merkez (santral bir mm)	Periferik bölge
Ödem	230 µm ve üstü	290 µm ve üstü

Merkezi zon, retinal haritanın bir mm çapındaki merkezi bölgeyi ifade eder. Perifoveal ve periferik bölgeler, merkezi bir mm çapındaki bölgenin dışındaki alanları ifade eder. Her bir halka sırasıyla bir, üç, altı mm çapındadır ve ETDRS'nin KAMÖ sınıflandırmasına uyar. Merkezi bir mm'lik bölgenin kalınlığının 300  m ve/veya 1-3 mm'lik alanda retinal kalınlığın $\geq 320\mu\text{m}$ olması KAMÖ olarak değerlendirilir (69).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde 01.09.2011 - 01.09.2012 tarihleri arasında DR tanısı ile takip edilen, yapılan muayene ve tetkikler sonucunda DMÖ varlığı saptanan 62 olgunun 87 gözü retrospektif olarak incelendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, düzeltilmiş en iyi Görme Keskinlikleri (GK), tam oftalmolojik muayene bulguları, OKT ve HbA1c değerlerine hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtlarından ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü Tip II DM'lu 40-80 yaş arasındaki erkek ve kadın olgulardı ve ciddi kardiyovasküler ve renal problemleri bulunmamaktaydı. Tüm olgular rutin göz muayenesinden geçirilmiş, düzeltilmiş GK, göz i basınçları, ön segment ve fundus muayeneleri kaydedilmişti. GK, Snellen eşeline göre değerlendirilmişti, çalışma için Logmar'a göre düzeltildi.

DMÖ tanısı , %0,5'lik tropikamid,%1'lik siklopentolat ve %2,5'luk fenilefrin ile dilate edildikten sonra +78 D bir lens yardımıyla yapılan fundus muayenesi sonucunda konulmuş ve tüm olguların OKT ile makula merkezinde Retina Kalınlığı (RK) ve makul Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) l lm ş, topografik ölçümleri yapılmıştı.

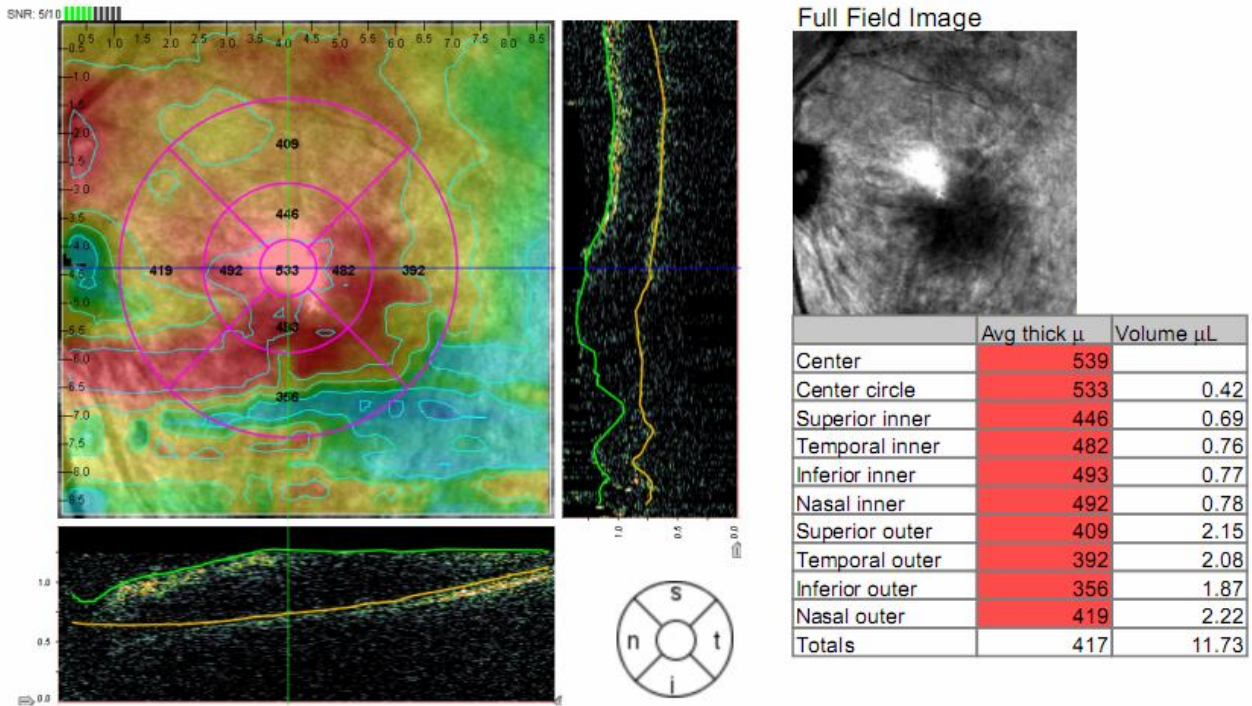
Çalışmaya, kliniğimize makula ödemi ile başvurmadan en fazla iki hafta önce veya muayene edildikten sonra en fazla iki hafta içerisinde HbA1c bakılmış hastalar dahil edildi.

Daha önce arka segment cerrahisi geçirenler, intravitreal uygulamalara maruz kalanlar, altı aydan daha önce katarakt operasyonu geçirmiş olanlar çalışmaya alınmadı. Bunun dışında, olguların görme kapasitelerini d şurebilecek ya da funduslarının yeterince

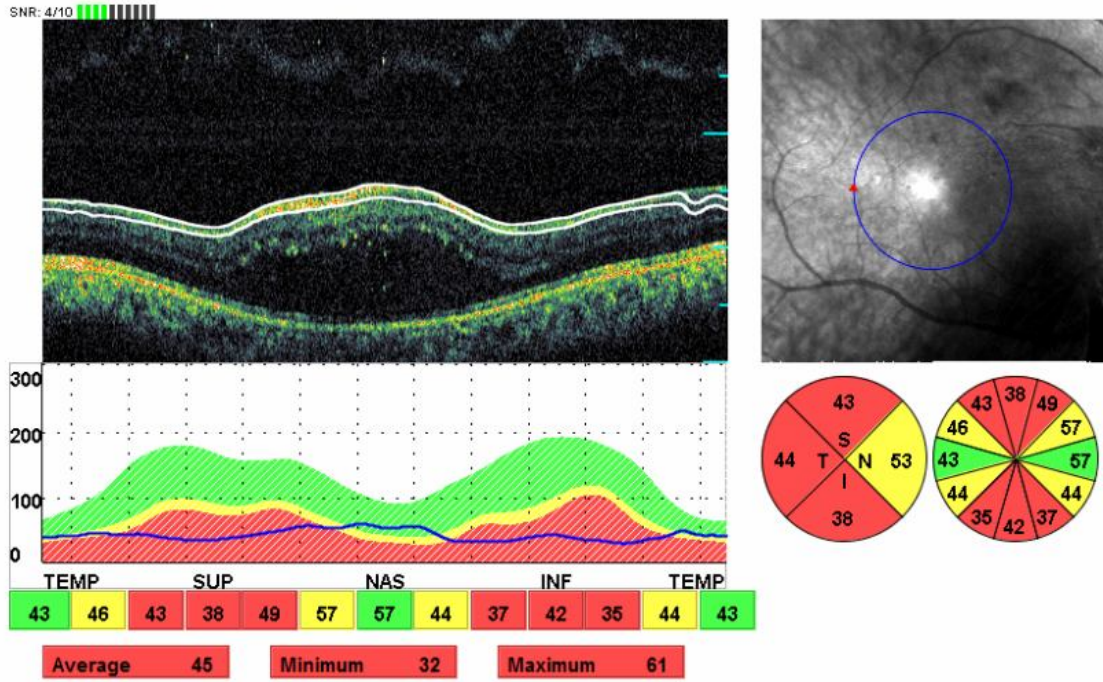
tetkik edilebilmesini engelleyebilecek kornea opasitesi, anterior sineşi, lens kesafeti, vitreus kanaması, koroid neovasküler membran, maküla deliği, optik atrofi, glokom veya üveiti bulunanlar ve refraksiyon değeri +5 ve – 5’den daha fazla olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca GK, Logmar’a göre 1,0’in altında olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kliniğimizde, OKT ölçümleri tek bir teknisyen tarafından spektral OKT cihazı ile (OptosOCT SLO, Inc, Marlborough, USA) retina muayenesi ile aynı gün yapılmaktadır.

Çalışmamızda OKT taramaları değerlendirilirken Raster B-Scan, 3D Retinal Topografi, RNFL programları kullanıldı. DMÖ tipi Raster B-Scan ile belirlenirken, santral RK ve Makuler Total Volüm (MTV), foveanın merkezinden geçen bir-üç-altı mm’lik kesitler alan 3D Retina Topografi programıyla (**Resim 4**) otomatik olarak hesaplandı. Makula RSLT ölçümü ise 3,6 mm’lik bir kesitten üst, alt, nazal ve temporal olmak üzere dört segmentte değerlendirildi. Ortalama değer, RNFL programı (**Resim 5**) yardımıyla otomatik olarak hesaplandı.

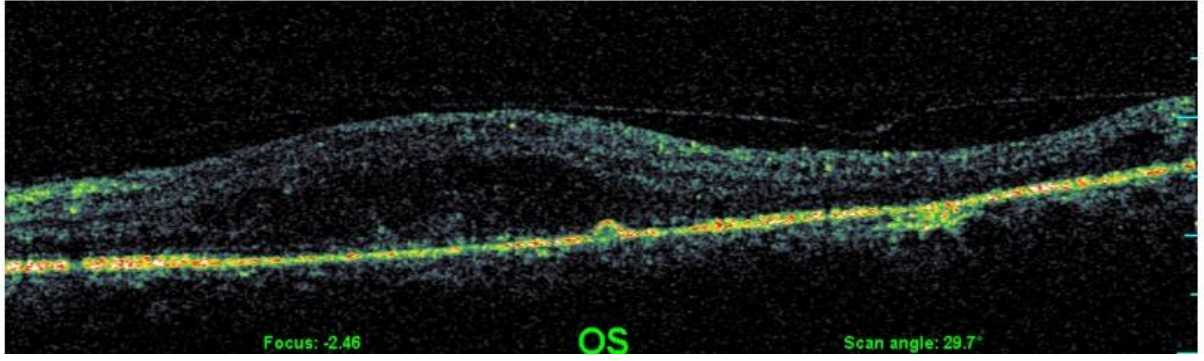


Resim 4: ‘3D Retinal Topografi’ programı ile optik koherens tomografide santral retina kalınlığı ve makuler total volüm ölçümü

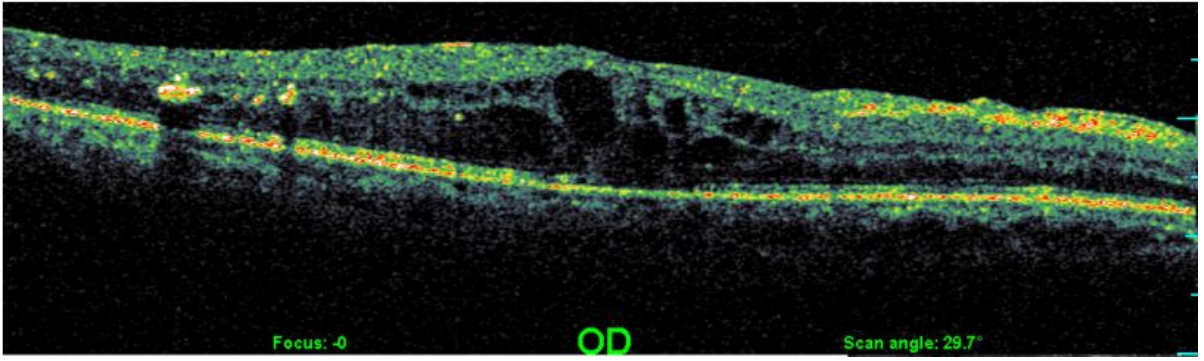


Resim 5: ‘RNFL’ programı ile optik koherens tomografide makula retina sinir lifi tabakası ölçümü

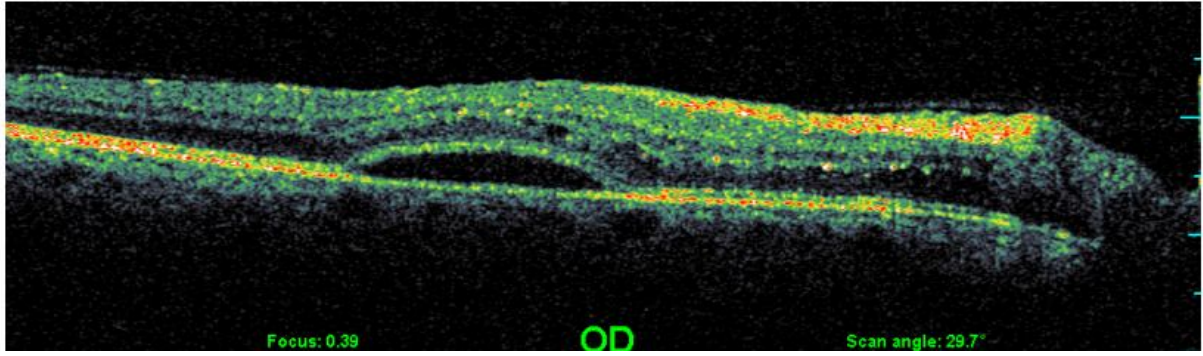
Tüm olguların mevcut DMÖ tipleri, OKT ile elde edilen morfolojik paternlerine göre incelendi ve iki gruba ayrıldı. Birinci grup; retina kalınlığının diffüz bir şekilde artmış olduğu ve bu alanlarda düşük yansıtıcılığın görüldüğü Diffüz Retinal Kalınlaşma (DRK) (**Resim 6**), ikinci grup ise; iç yansıtıcılığı olmayan intraretinal kistoid alanlar ile karakterize KMÖ (**Resim 7**) olarak belirlendi. Sensöryel retina ile RPE arasında yansıtıcılığı olmayan sıvı birikmesi ile karakterize olan SRD (**Resim 8-9**) ve retina iç yüzeyinde hiperreflektif bir bant olarak görülebileceği gibi, vitromaküler traksiyon şeklinde de izlenebilen VMA (**Resim 10-11**) ise DRK ve KMÖ içinde alt gruplar olarak değerlendirildi.



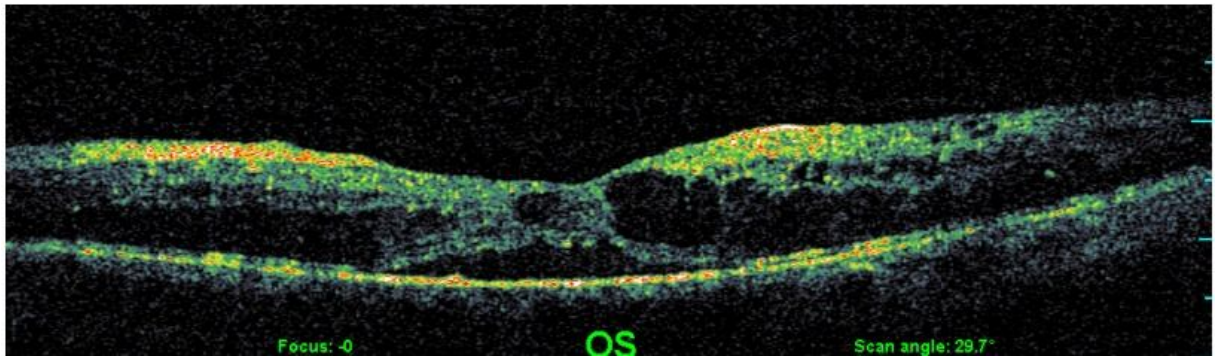
Resim 6: Diffüz retina kalınlaşmasının (DRK) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü



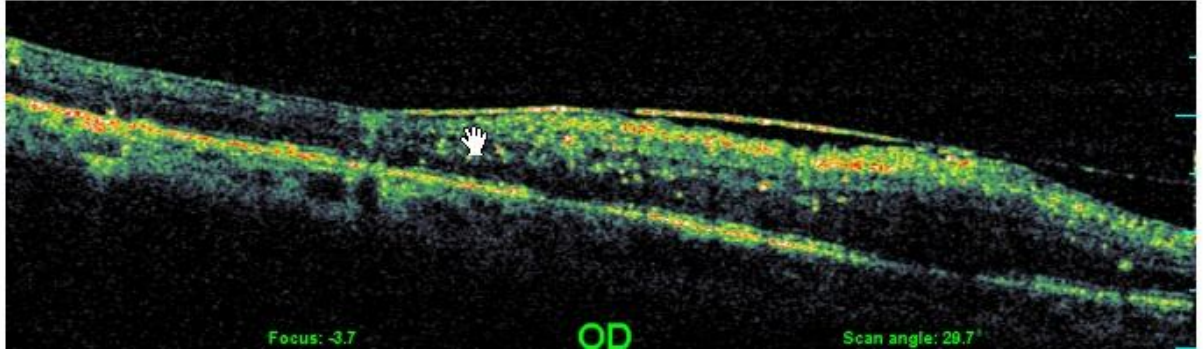
Resim 7: Kistoid makula ödeminin (KMÖ) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü



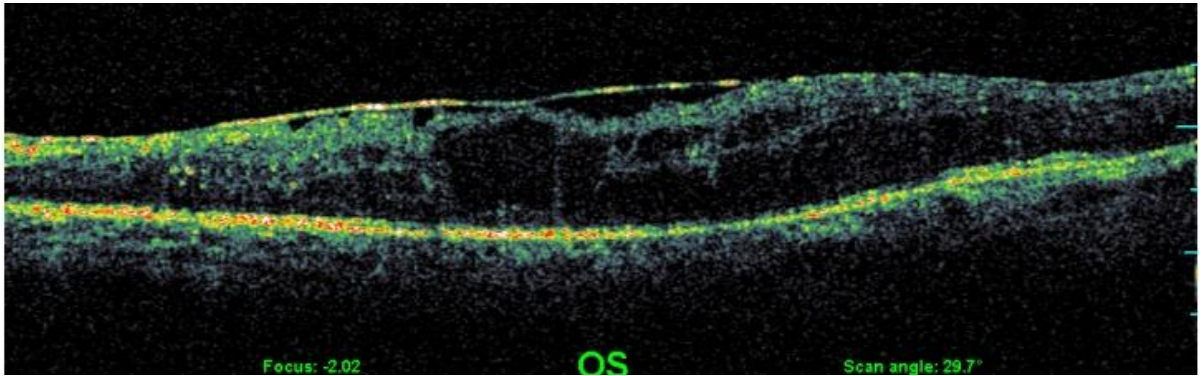
Resim 8: Diffüz retina kalınlaşması (DRK) ve seröz retina dekolmanının (SRD) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü



Resim 9: Kistoid makula ödemi (KMÖ) ve seröz retina dekolmanının (SRD) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü



Resim 10: Diffüz retina kalınlaşması (DRK) ve vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA) Optik Koherens Tomografi (OKT) görüntüsü



Resim 11: Kistoid makula ödemi (KMÖ) ve vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA) optik koherens tomografi (OKT) görüntüsü

Verilerin analizinde ‘Statistical Package for the Social Sciences 19’ (SPSS) programı kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu ‘Kolmogrov Simirnov testi’ ve ‘Shapiro-Wilk’ ile incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız ikili grupların, gruplar arası karşılaştırılmasında ‘İndependen t testi’ ve ‘Mann Whitney U’ testleri kullanılmıştır. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise ‘Kendall's tau b’ ve ‘Pearson Correlation’ kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ‘Pearson Chi-square’, ‘Chi-square’ ve ‘Fisher's Exact’ testleri kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ std ve medyan range (maximum-minimum) değerler şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzdelere (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05’ten büyük ise anlamsız, 0,05’ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 61 olgunun 87 gözü dahil edildi. 26 olgunun her iki gözü, 35 olgunun ise tek gözü incelendi. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 40 ile 80 arasında değişmekte idi (ortalama 61,6). Olguların 40’ı (%46) 60 yaşın altında, 47’si (%54) 60 yaşın üzerinde idi. Olguların 48’i (%55,2) erkek, 39’u (%44,8) kadındı.

DMÖ tipleri OKT’ye göre değerlendirildiğinde, olguların %16,1’inde (n=14) DRK, %83,9’unda (n= 73) KMÖ mevcuttu (**Tablo III**). DRK ve KMÖ olan olguların %24,1’inde (n=21) SRD, %26,4’ünde (n=23) VMA olduğu görüldü. VMA olan İki olguda vitromaküler traksiyon mevcuttu. Yalnız KMÖ olan olgular %44,8, yalnız DRK olan olgular % 6,9, DRK ve SRD’nin beraber olduğu olgular %2,3, DRK ve VMA’nin beraber olduğu olgular %6,9, KMÖ ve SRD’nin beraber olduğu olgular %21,8, KMÖ ve VMA’nin beraber olduğu olgular %19,5 oranında görüldü (**Tablo IV**).

Tablo III: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye (OKT) göre morfolojik tiplerinin dağılımı

DMÖ TİPİ	n	%
DRK	14	%16,1
KMÖ	73	%83,9
Toplam	87	%100

Tablo IV : Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye (OKT) göre morfolojik alt tiplerinin dağılımı

DMÖ TİPİ	n	%
Yalnız KMÖ	39	%44,8
Yalnız DRK	6	%6,9
SRD+DRK	2	%2,3
SRD+KMÖ	19	%21,8
VMA+DRK	6	%6,9
VMA+KMÖ	17	%19,5

KMÖ : kistoid makula ödemi; DRK: diffüz retina kalınlaşması; SRD: seröz retina dekolmanı; VMA: vitromakuler yüzey anomalisi

DMÖ'nin OKT'ye göre morfolojik tiplerinin GK ve RK ortalamaları tablo V ve VI' da gösterildi.

Tablo V: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye (OKT) göre morfolojik alt tiplerinin görme kekinlikleri (GK)

DMÖ TİPİ	GK (Logmar)
DRK	0,56±0,34
KMÖ	0,66±0,31
DRK+SRD	0,8±0
DRK+VMA	0,65±0,34
KMÖ+SRD	0,7±0,29
KMÖ+VMA	0,79±0,28

KMÖ : kistoid makula ödemi; DRK: diffüz retina kalınlaşması; SRD: seröz retina dekolmanı; VMA: vitromakuler yüzey anomalisi

Tablo VI: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye (OKT) göre morfolojik alt tiplerinin retina kalınlıkları (RK)

DMÖ TİPİ	RK (µm)
DRK	374,36 ±79,9
KMÖ	452,6 ±100,18
DRK+SRD	359 ±65,05
DRK+VMA	403,33 ±94,25
KMÖ+SRD	505,16 ±96,96
KMÖ+VMA	461,53 ±80,55

KMÖ: kistoid makula ödemi; DRK: diffüz retina kalınlaşması; SRD: seröz retina dekolmanı; VMA: vitromaküler yüzey anomalisi

DRK olan olguların %14,3'ünde (n:2) SRD, %42,8'inde (n:6) VMA mevcuttu. KMÖ olan olguların %26'sında (n:19) SRD, %23,2'sinde VMA mevcuttu

Olguların %84'ü fakik, %16'sı psödafakikti. Olguların %64,4'ne daha önce DMÖ tedavisi için hiç fokal LFK yapılmamışken, %35,6'sına daha önce en az bir kez fokal LFK yapılmıştı.

DMÖ tiplerinin yaşla ilişkisini değerlendirmek amacıyla, olguları 60 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayırdık ve DMÖ tiplerinin bu gruplara göre dağılımını inceledik. DRK ve KMÖ ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$) (**Tablo VII-VIII**). SRD olan olguların 14'ünün (%66,7) 60 yaşından küçük, yedisinin (%33,3) 60 yaşından büyük, SRD olmayan olguların 26'sının (%39,4) 60 yaşından küçük, 40'mın (%60,6) 60 yaşından büyük olduğu görüldü. SRD ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,029$) (**Tablo IX**). VMA ile yaş arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (**Tablo X**)

Tablo VII: Diffüz retina kalınlaşmasının (DRK) yaş ile ilişkisi

	YAŞ	
	<60	>60
DRK	7 %50	7 %50
	33 %45,2	40 %54,8

Tablo VIII: Kistoid makula ödeminin (KMÖ) yaş ile ilişkisi

	YAŞ	
	<60	>60
KMÖ	33 %45,2	40 %54,8
	7 %50	7 %50

Tablo IX: Seröz retina dekolmanının (SRD) yaş ile ilişkisi

		YAŞ	
		<60	>60
SRD	VAR (n %)	14 %66,7	7 %33,3
	YOK (n %)	26 %39,4	40 %60,6

Tablo X: Vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA) yaş ile ilişkisi

		YAŞ	
		<60	>60
VMA	VAR (n %)	7 %30,4	16 %69,6
	YOK (n %)	33 %51,6	31 %48,4

DMÖ tipleri ile DR tipleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, DRK ve KMÖ'nin NPDR ve PDR'ye göre dağılımlarını incelendiğinde, DRK ve KMÖ ile DR tipi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (**Tablo XI-XII**).

Tablo XI: Diffüz retina kalınlaşmasının (DRK) Diabetik retinopati (DR) tipi ile ilişkisi

		DR TİPİ	
		NPDR	PDR
DRK	VAR (n %)	7 %50,0	7 %50,0
	YOK (n %)	40 %54,7	33 %45,3

Tablo XII: Kistoid makula ödeminin (KMÖ) Diabetik retinopati tipi ile ilişkisi

		DR TİPİ	
		NPDR	PDR
KMÖ	VAR (n %)	39 %53,4	34 %46,6
	YOK (n %)	8 %57,1	6 %42,9

DMÖ tiplerinin fokal LFK ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla, DRK, KMÖ, SRD ve VMA'nin LFK yapılıp yapılmamasına göre dağılımları incelendi. DRK ve KMÖ ile LFK arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo XIII -XIV**). SRD olan olguların ikisine (%9,5) daha önce en az bir kez LFK yapılmışken, 19'una (%90,5) daha önce hiç LFK yapılmamıştı. SRD ile LFK tedavisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$) (**Tablo XV**). VMA ile LFK tedavisi arasındaki ilişki incelendiğinde, VMA olan olguların 14'üne (%60,9) daha önce en az bir kez LFK yapıldığı, dokuzuna (%39,1) daha önce hiç LFK yapılmadığı görüldü. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$) (**Tablo XVI**).

Tablo XIII: Diffüz retina kalınlaşmasının (DRK) fokal laser fotokoagülasyon tedavisi ile ilişkisi

		FOKAL LASER FOTOKOAGÜLASYON	
		YAPILMAMIŞ	YAPILMIŞ
DRK	VAR (n %)	8 %57,1	6 %42,9
	YOK (n %)	48 %65,8	25 %34,2

Tablo XIV: Kistoid makula ödeminin (KMÖ) fokal laser fotokoagülasyon tedavisi ile ilişkisi

FOKAL LASER FOTOKOAGÜLASYON			
		YAPILMAMIŞ	YAPILMIŞ
KMÖ	VAR (n %)	48 %65,8	25 %34,2
	YOK (n %)	8 %57,1	6 %42,9

Tablo XV: Seröz retina dekolmanının (SRD) fokal laser fotokoagülasyon tedavisi ile ilişki

FOKAL LASER FOTOKOAGÜLASYON			
		YAPILMAMIŞ	YAPILMIŞ
SRD	VAR (n %)	19 %90,5	2 %9,5
	YOK (n %)	37 %56,1	29 %43,9

Tablo XVI: Vitromakuler yüzey anomalisinin (VMA) fokal laser fotokoagülasyon tedavisi ile ilişkisi

	FOKAL LASER FOTOKOAGÜLASYON	
	YAPILMAMIŞ	YAPILMIŞ
VAR (n %)	9 %39,1	14 %60,9
VMA		
YOK (n %)	47 %73,4	17 %26,6

DMÖ tiplerinin GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c üzerine etkilerini araştırmak amacıyla, DMÖ'nin OKT'ye göre iki ana morfolojik tipi olan KMÖ ve DRK'nin GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c ortalamaları karşılaştırıldı. KMÖ olan olguların GK ortalamasının (Logmar $0,66 \pm 0,31$), DRK olan olguların GK ortalamasından (Logmar $0,56 \pm 0,34$) daha büyük olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,254$). KMÖ olan olguların RK ortalamasının ($452,6 \pm 100,18\mu\text{m}$), DRK olan olguların RK ortalamasından ($374 \pm 79,9 \mu\text{m}$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük olduğu saptandı ($p=0,008$). KMÖ olan olguların MTV ortalamasının ($10,04 \pm 2,79 \mu\text{l}$), DRK olan olguların MTV ortalamasından ($8,23 \pm 2,60 \mu\text{l}$) istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük olduğu bulundu ($p=0,028$). KMÖ olan olguların ortalama RSLT ve HbA1c değerleri DRK olan olgular ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo XVII**).

Tablo XVII: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) Optik koherens tomografiye göre iki ana morfolojik tipi olan Kistoid makula ödemi (KMÖ) ve diffüz retina kalınlaşmasının (DRK), görme keskinliği (GK), retina kalınlaşması (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c ortalamalarının karşılaştırılması

	DMÖ TIPLERİ		P
	KMÖ (n=73)	DMÖ (n=14)	
GK (Logmar)	0,66 ± 0,31	0,56 ± 0,34	0,254
RK (µm)	452,6 ± 100,18	374 ± 79,9	0,008
MTV(µl)	10,04 ± 2,79	8,23 ± 2,60	0,028
RSLT (µm)	72,42 ± 21,29	64,71 ± 17,78	0,207
HbA1c	8,47 ± 1,65	8,84 ± 1,78	0,451

SRD ve VMA'nin DMÖ tipleri ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla, DMÖ'nin OKT'ye göre iki ana morfolojik tipi olan KMÖ ve DRK'na göre SRD ve VMA dağılımı değerlendirildi. SRD olan olguların 19'unda (%90,5) KMÖ olduğu, ikisinde (%9,5) DRK olduğu görüldü (p=0,022). VMA olan olguların da 17'sinde (%73,9) KMÖ varken, altısında (%26,1) DRK vardı (p=0,000). SRD ve VMA'nin DMÖ tiplerine göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (**Tablo XVIII**).

Tablo XVIII: Diabetik makula ödeminin (DMÖ) optik koherens tomografiye göre iki ana morfolojik tipi olan kistoid makula ödemi (KMÖ) ve diffüz retina kalınlaşması (DRK) olan olgularda seröz retina dekolmanı (SRD) ve vitromakuler yüzey anomalisi (VMA) dağılımı

	DMÖ TİPLERİ		p
	DRK n (%)	KMÖ n (%)	
SRD	2 (%9,5)	19 (%90,5)	0,022
VMA	6 (%26,1)	17 (%73,9)	0,000

DRK olan olgularda VMA varlığının GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c ortalaması üzerine etkisini araştırmak amacıyla, DRK olan olgularda VMA olanların GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c ortalaması VMA olmayanlarla karşılaştırıldı. VMA olmayan olguların ortalama GK (logmar $0,48 \pm 0,34$), VMA olan olguların ortalama GK'den (logmar $0,65 \pm 0,34$) daha küçük olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,381$). VMA olmayan olguların RK ortalaması ($352,63 \pm 65,21 \mu\text{m}$), VMA olan olguların RK ortalamasından ($403,33 \pm 94,25 \mu\text{m}$) daha küçük olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,255$). VMA olmayan olguların MTV ortalaması ($7,22 \pm 3,02 \mu\text{l}$), VMA olan olguların MTV ortalamasından ($9,58 \pm 1,02 \mu\text{l}$) daha küçük olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,07$). DRK'da VMA'nin, ortalama RSLT ve HbA1c ile de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı görüldü (**Tablo XIX**).

Tablo XIX: Diffüz retina kalınlaşması (DRK) olan olgularda vitromaküler yüzey anomalisinin (VMA) görme keskinliği (GK), retina kalınlığı (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c üzerine etkisi

	VMA		p
	YOK (n=8)	VAR (n=6)	
GK (Logmar)	0,48±0,34	0,65±0,34	0,381
RK (µm)	352,63±65,21	403,33±94,25	0,255
MTV (µl)	7,22±3,02	9,58±1,02	0,070
RSLT (µm)	64,88±20,54	64,50±15,22	0,971
HbA1c	9,5 ± 1,7	7,9 ± 1,5	0,115

KMÖ olan olgularda VMA varlığının GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c ortalaması üzerine etkisini araştırmak amacıyla, KMÖ olan olgularda VMA olanların GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c ortalaması VMA olmayanlarla karşılaştırıldı. VMA olmayan olguların RSLT ortalamasının ($75,73 \pm 19,75 \mu\text{m}$), VMA olan olguların RSLT ortalamasından ($61,53 \pm 23,13 \mu\text{m}$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük olduğu saptandı ($p=0,015$). VMA olmayan olguların RK ortalaması ($449,89 \pm 105,92 \mu\text{m}$), VMA olan olguların RK ortalamasından ($461,53 \pm 80,55 \mu\text{m}$) daha küçük olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,678$). KMÖ’de VMA varlığının MTV ve HbA1c ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı görüldü (**Tablo XX**).

Tablo XX: Kistoid makula ödemi (KMÖ) olan olgularda vitromaküler yüzey anomalisinin (VMA) görme keskinliği (GK), retina kalınlığı (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c üzerine etkisi

	VMA		p
	YOK (n=56)	VAR (n=17)	
GK (Logmar)	0,62±0,31	0,79±0,28	0,053
RK (µm)	449,89 ± 105,92	461,53 ± 80,55	0,678
MTV (µl)	10,10±2,58	9,86±3,48	0,762
RSLT (µm)	75,73 ± 19,75	61,53 ± 23,13	0,015
HbA1c	8,60±1,69	8,04±1,50	0,229

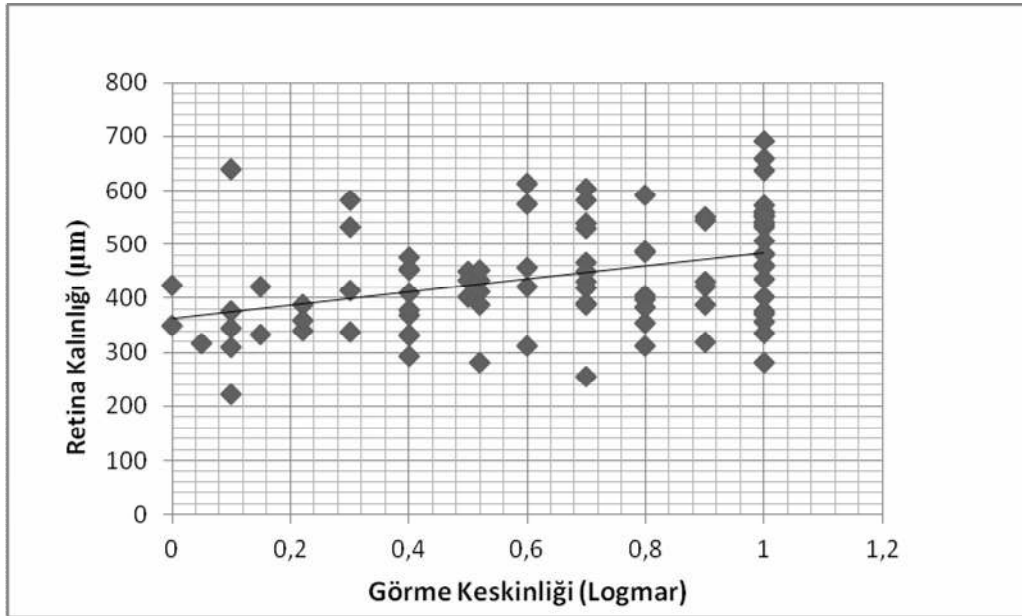
KMÖ olan olgularda SRD varlığının GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c ortalaması üzerine etkisini araştırmak amacıyla, KMÖ olan olgularda SRD olanların GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c ortalaması SRD olmayanlarla karşılaştırıldı. SRD olan olguların RK ortalamasının (505,16 ± 96,96 µm), SRD olmayan olguların RK ortalamasından (434,11 ± 95,41 µm) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük olduğu saptandı (p=0,007). SRD olan olguların RSLT ortalamasının (80,95 ± 17,91 µm), SRD olmayan olguların RSLT ortalamasından (69,43 ± 21,72 µm) (15,08-3,31) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha büyük olduğu görüldü (p=0,042). KMÖ’de SRD varlığının MTV, HbA1c ve GK ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı görüldü (**Tablo XXI**).

Tablo XXI: Kistoid makula ödemi (KMÖ) olan olgularda seröz retina dekolmanının (SRD) görme keskinliği (GK), retina kalınlığı (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c üzerine etkisi

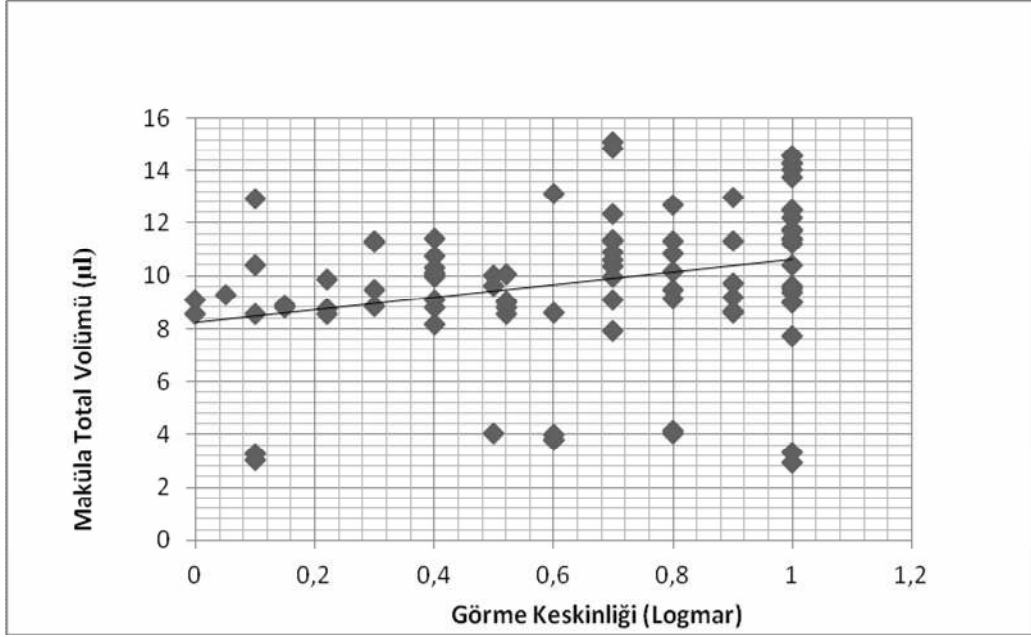
	SRD		p
	YOK (n=54)	VAR (n=19)	
GK (Logmar)	0,64 ± 0,31	0,70 ± 0,29	0,496
RK (µm)	434,11 ± 95,41	505,16 ± 96,96	0,007
MTV (µl)	9,91 ± 2,56	10,41 ± 3,42	0,508
RSLT (µm)	69,43 ± 21,72	80,95 ± 17,91	0,042
HBA1C	8,52 ± 1,73	8,31 ± 1,45	0,626

GK'nin, ortalama MTV ve RK ile ilişkisi incelendiğinde, GK ile MTV arasında pozitif yönlü düşük derecede bir korelasyon ($r=0.264$) izlenirken, GK ile RK arasında pozitif yönlü orta derecede bir korelasyon görüldü ($r=0.371$) ve bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). MTV ve RK arasında ise pozitif yönlü yüksek derecede bir korelasyon saptandı ($r=0.573$) (**Grafik 1-2-3**)

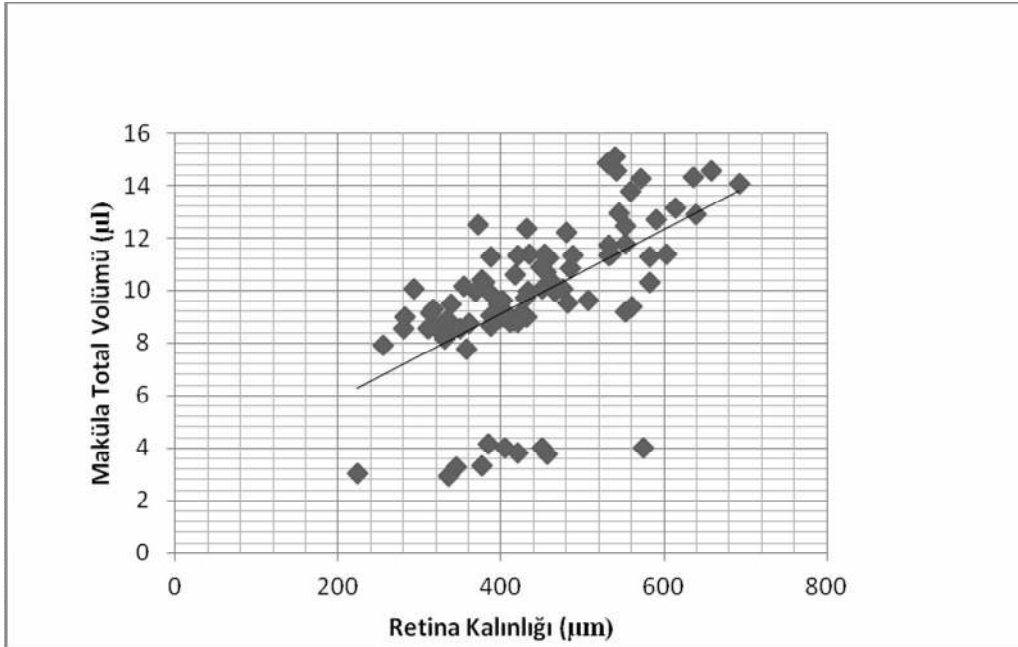
Grafik 1: Görme keskinliği ve retina kalınlığı arasındaki ilişki



Grafik 2: Görme keskinliği ve makula total volümü arasındaki ilişki



Grafik 3: Retina kalınlığı ve makula total volümü arasındaki ilişki



Çalışmaya dahil edilen gözlerin %84'ü fakikti. DMÖ tiplerinin katarakt cerrahisi geçirip geçirmeme durumuna göre dağılımı değerlendirildiğinde DRK olan olguların 10'unun (%83,3) fakik, ikisinin (%16,7) psödo fakik, KMÖ olan olguların 62'sinin (%84,9) fakik, 11'inin (%15,1) psödo fakik, SRD olan olguların 18'inin (%84,9) fakik, 11'inin (%15,1) psödo fakik, VMA olan olguların 18'inin (%84,9) fakik, beşinin (%15,1) psödo fakik olduğu görüldü.

Fokal LFK tedavisinin GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c üzerine etkisini araştırmak amacıyla, daha önce hiç LFK yapılmayan olguların GK, RK, MTV, RSLT ve HbA1c ortalamaları daha önce en az bir kez LFK yapılanlarla karşılaştırıldı. Daha önce hiç LFK yapılmayan olguların GK ortalaması (Logmar $0,63 \pm 0,32$) ile daha önce en az bir defa LFK yapılmış olguların GK ortalaması (Logmar $0,66 \pm 0,31$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken ($p=0,755$), daha önce LFK yapılmamış olguların RK ortalamasının ($457,38 \pm 107,82 \mu\text{m}$), en az bir defa LFK yaptıran olguların RK ortalamasından ($408,65 \pm 79,74 \mu\text{m}$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük olduğu saptandı ($p=0,019$). Daha önce LFK yapılmayan olguların HbA1c ortalamasının ($8,86 \pm 1,72$), daha önce en az bir defa LFK yaptıran olguların HbA1c ortalamasından ($7,93 \pm 1,42$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük olduğu saptandı ($p=0,009$). Fokal LFK ile RSLT ve MTV arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü(**Tablo XXII**).

Tablo XXII: Fokal laser fotokoagülasyon tedavisinin görme keskinliği (GK), retina kalınlaşması (RK), makula total volümü (MTV), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve HbA1c üzerine etkisi

	FOKAL LASER FOTOKOAGÜLASYON		p
	YAPILMAYANLAR	YAPILANLAR	
GK (Logmar)	$0,63 \pm 0,32$	$0,66 \pm 0,31$	0,755
RK (μm)	$457,38 \pm 107,82$	$408,65 \pm 79,74$	0,019
MTV (μl)	$10,03 \pm 3,24$	$9,24 \pm 1,82$	0,150
RSLT (μm)	$73,80 \pm 22,76$	$66,45 \pm 16,21$	0,085
HbA1c	$8,86 \pm 1,72$	$7,93 \pm 1,42$	0,009

4. TARTIŞMA

Günümüzde DR, gelişmiş batı ülkelerindeki 40-65 yaş grubunda en sık körlük nedenidir. Günümüzde DM'lu olgulardaki görme kayıplarının en önde gelen nedeni DMÖ'dür. DR'nin hemen her aşamasında karşılaşılabilen DMÖ, NPDR'li olgularda görme kayıplarının %80'inden, PDR'li olgularda ise %71'inden sorumludur (7).

OKT, insan retinasının in vivo olarak yüksek çözünürlüklü kesitler ile niceliksel olarak görüntülenmesini sağlayan girişimsel olmayan yeni bir tekniktir. Retina tabakalarının anatomik topografik yapısını ve patolojilerini kesit görüntüleri ile veren tek yöntemdir. OKT, DMÖ'nin değerlendirilmesi ve takibinde; vitreoretinal ilişkiler ve retinanın iç yapısı hakkında verdiği bilgiler ile günümüzde önemli bir yardımcı konumuna gelmiştir.

Baskin, DMÖ'de OKT bulgularını incelediği derlemede OKT'de görülen DMÖ tiplerini, kistoid boşlukların görülmediği, düşük yansıtıcılıklı diffüz retina kalınlaşması (DRK), retinal kalınlaşmaya kistoid boşlukların eşlik etmesi durumu (KMÖ), fovea altında sensoriyel retina ile RPE arasında sıvı birikmesi (SRD), retina iç yüzeyine en az bir yapışma noktası gösteren ve yüksek yansıtıcılığı olan bant görünümü (VMA) olarak dört gruba ayırmaktadır (70). Kim ve arkadaşları (71) ise yaptıkları çalışmada OKT'de görülen DMÖ tiplerini DRK, KMÖ, arka hyaloid traksiyonu, SRD, traksiyonel retina dekolmanı olarak gruplamaktadır. Hannouche ve arkadaşları (72) DMÖ'de GK, santral kalınlık ve yapısal değişikliklerinin korelasyonunu araştırdıkları çalışmada DMÖ'ni OKT'deki morfolojisine göre DRK, KMÖ ve SRD olmak üzere üç gruba ayırmaktadır. Hikmet Özçetin, 'Optik Koherens Tomografi' kitabında (69) DMÖ'ni OKT'ye göre DRK, kistoid retinal kalınlaşma, sensöryel retina ayrılması ve vitromakuler çekinti olmak üzere dört gruba ayırmaktadır. Alkuraya ve arkadaşları (73) DMÖ olan olgularda retinopati şiddeti, OKT bulguları, makuler kalınlık ve GK arasındaki korelasyonu araştırdıkları çalışmada, DMÖ tiplerini sünger benzeri retinal kalınlaşma, KMÖ, SRD ve vitrofoveal traksiyon olmak üzere dört gruba ayırmaktadır. Biz çalışmamızda DMÖ olan olguları OKT'deki morfolojik paternlerine göre öncelikle DRK ve KMÖ olmak üzere iki gruba ayırdık. Daha sonra SRD ve VMA olan olguları DRK ve KMÖ grupları içerisinde alt gruplar olarak inceledik.

Baskin (70), DMÖ'de OKT bulgularını incelediği derlemede en sık görülen DMÖ tipi olarak DRK'nı (%88-100), ikinci sırada ise KMÖ'ni (%44-47) göstermektedir. Ancak sadece DRK olup diğer ödem paternlerine rastlanmayan olguların %36-42 oranında görüldüğünü belirtmektedir. Kim ve arkadaşlarının (71) 164 göz üzerinde yaptığı çalışmada

KMÖ oranı %55, DRK ise %97 bulunmuştur. Ancak bu oran DRK ile beraber olabilen KMÖ, SRD ve VMA durumunu kapsamaktadır, sadece DRK olan olguların oranı %39 olarak bildirilmiştir. Hannouche ve arkadaşları (72) yaptıkları çalışmada NPDR'li olgular arasından seçtikleri 55 DMÖ olan göz arasında en yaygın ödem tipi olarak KMÖ (%49) göstermektedirler. Georgieva ve Sivkova'nın (74) DMÖ'de SRD'nı değerlendirdikleri 79 göz üzerinde yaptıkları çalışmada, olguların %35,4'ünü basit tip DMÖ, %53,2'sini KMÖ olarak vermektedirler. Yamamoto ve arkadaşlarının (75) 45 göz üzerinde DMÖ'nin OKT ve multifokal elektroretinogram ile morfolojik ve fonksiyonel analizini inceledikleri çalışmada KMÖ oranını % 60, DRK oranını %40 olarak bildirmektedir. Bizim çalışmamızda en sık rastlanan DMÖ tipinin KMÖ (%83,9) olduğunu gördük. Biz OKT'de diffüz kalınlaşması olsa bile kistoid boşluk gördüğümüz hiç bir olguyu DRK sınıflamasına dahil etmedik. Ayrıca çalışmamızdaki olguların %97,7'sinin HbA1c'si normal değer üzerinde olan kötü kontrollü DM'li olgular olduğunu gözlemledik. Bu durum KMÖ'nin bizim çalışmamızda yüksek oranda çıkmasını açıklamaktadır.

SRD, literatürde %3-31 arasında rapor edilmiştir (70). Yapılan çalışmaların bazılarında DMÖ'de SRD oranları şöyle bulunmuştur; Hannouche ve arkadaşları %12,7 (72), Murakami ve arkadaşları %16,8 (76), Alkuraya ve arkadaşları %21,8 (73). Kim ve arkadaşları (71) yaptıkları çalışmada, arka hyaloid traksiyonu olmadan SRD görülme oranını % %19,7 olarak vermektedir. Bizim çalışmamızda da SRD oranı diğer çalışmalarla benzer şekilde %24,6 bulundu.

Literatürde DMÖ olan olgularda VMA oranı % 52-67 oranında rapor edilmiştir (70). Vitromakuler traksiyon oranı ise Alkuraya ve arkadaşlarının (73) KAMÖ olan 55 göz üzerinde yaptıkları çalışmada %3,6 olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızda VMA oranı %26,4 iken sadece iki olguda (%3,9) vitromakuler traksiyon vardı. Ghazi ve arkadaşlarının (77) persistan DMÖ olan 48 göz üzerinde yaptıkları çalışmada VMA %52,1 oranında bulunmuştur. Bu çalışma en az bir kez fokal LFK tedavisi almış persistan DMÖ olan olgularda yapılmıştır. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamızda da en az bir kez fokal LFK tedavisi yapılan olguların %60,9'unda VMA olduğu görülmüştür ve bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla benzerdir.

KMÖ, müller hücrelerinde likefaksiyon nekrozu sonrası intrasitoplazmik boşlukların genişlediği, kistoid boşlukların oluştuğu ve sekonder nöronal dejenerasyon olduğu bir dizi patolojik süreç sonucunda DMÖ'nin kronikleştiği anlamına gelmektedir (64). KMÖ

olmayan olgularda, GK, her 100µm RK artışında Logmar 0,16 artış göstermekteyken, KMÖ olanlarda bu oranın Logmar 0,40'a karşılık geldiği görülmüştür (78). DMÖ tiplerinin GK ve RK üzerine etkisini araştıran bir çok çalışma vardır. Kim ve arkadaşları (71) yaptıkları çalışmada ödem tipleri arasında en kötü GK ve en fazla RK değerlerinin KMÖ'de ve arka hyaloid traksiyonunda olduğunu bildirmektedirler. Benzer şekilde Yamamoto ve arkadaşlarının (75) 45 göz üzerinde yaptıkları çalışmada KMÖ olan olgularda GK'nin, kistoid boşlukların olmadığı DRK'na göre daha kötü olduğunu ve foveal kalınlığın KMÖ olan olgularda daha fazla olduğunu belirtmektedir. Alkuraya ve arkadaşlarının (73) 55 göz üzerinde yaptıkları çalışmada KMÖ'de GK'nin sünger benzeri kalınlaşma olarak da ifade edilen DRK'na göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Yine Murakami ve arkadaşları (76) 125 göz üzerinde yaptıkları çalışmada en kötü GK değerlerinin KMÖ'de olduğunu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da KMÖ olan olgularda RK, DRK olan olgulara göre anlamlı şekilde daha fazlaydı. GK, KMÖ olgularında daha kötü olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmadı. GK, foveal fonksiyonun en iyi göstergelerinden biridir ve kistlerin lokalizasyonu, büyüklüğü ve sayısı ile de ilişki içerisindedir.

Georgieva ve Sivkova'nın (74) DMÖ olan 79 göz üzerinde yaptıkları çalışmada, %11,4 oranında SRD olduğu ve bu olguların yaş ortalamalarının 60,4 olduğu rapor edilmiştir. SRD olan dokuz olgunun sekizinin (%88,8) orta ve ciddi kistoid boşluklarla beraber olduğu, sadece birinde basit makula ödemi olduğu gözlenmiştir. Tüm olgularda bizim çalışmamızda olduğu gibi GK ve RK arasında korelasyon bulunmuştur. SRD olan olgularda RK'nın orta ve basit kistlerle seyreden KMÖ olan olgulara göre daha fazla olduğu ancak büyük kistoid boşluklara sahip KMÖ olan olgularla arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda SRD'nın 60 yaş altında daha sık görüldüğü ve yüksek oranda (%90,5) KMÖ ile beraber olduğu saptandı. Yine KMÖ olan olgularda SRD varlığının anlamlı derecede RK artışıyla beraber olduğu izlendi. Gaucher ve arkadaşlarının (79) SRD olan 64 göz üzerinde yaptıkları çalışmada, makuler LFK ve intravitreal triamsinolon tedavisi sonrası RK'da %20 veya daha fazla düşüş olan hastalarda SRD'nın kaybolduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da en az bir kez fokal laser tedavisi alan hastalarda SRD oranı daha düşük bulundu.

DMÖ'de, GK'ni etkileyebilecek birçok parametre vardır. Bunlardan en bilinenleri MTV ve RK'dır. DR Klinik Araştırma Örgütü'nün yayınladığı raporda, DMÖ'de en bilinen ilişki GK ile santral foveal kalınlık arasındadır (80). Han ve Jaffe (81), santral bir mm'den

ölçülen RK'nın, GK ile daha iyi bir ilişki içerisinde olduğunu ve artefaktlar açısından periferik ölçümlere göre daha güvenilir olduğunu söylemiştir. Biz de çalışmamızda RK olarak foveal merkezden geçen bir mm çaplı alanı aldık. Alkuraya ve arkadaşlarının (73) yaptıkları çalışmada KAMÖ olan olgularda santral makuler kalınlık ile GK arasında yüksek ilişki gösterilirken, makula kalınlığı arttıkça GK'de kötüleşme olduğu söylenilmiştir. Murakami ve arkadaşları da (76), KMÖ ve DRK'da santral nokta kalınlığı ve ortalama RK ile GK arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Yine Kim ve arkadaşlarının (71) çalışmasında GK'de azalma üç değişken ile ilişkili bulunmuştur; RK, KMÖ olması ve traksiyonel retina dekolmanı olmaksızın posterior hyaloid traksiyonunun olması. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde RK ve MTV birbirleriyle yüksek derece pozitif bir ilişki göstermekteydi ve her iki parametre de GK ile korelasyon göstermekteydi.

GK'ni etkileyebilecek diğer parametre de makuler RSLT'dır. Park ve arkadaşları (82) DM'un erken dönemlerinde henüz görünür vasküler komplikasyonlar oluşmadan önce makula RSLT kaybının gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Peripapiller RSLT, ganglion hücre kaybının göstergesi olarak glaukom hastalarında sıkça başvurulmuş bir yöntem haline gelmiştir ancak makuler RSLT ile ilgili yapılmış çalışmalar azdır. Muqit ve arkadaşları (83), panretinal LFK tedavisinin RK ve makuler RSLT üzerine etkisini 40 göz üzerinde araştırmışlardır. Yüksek pulse süresi ve birden fazla seans yapılan LFK tedavisinin RSLT'da incelmeye yaptığı gösterilmiş ancak GK ile kesin bir ilişki gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde daha önce en az bir kez fokal LFK tedavisi yapılmış hastalarda RSLT anlamlı şekilde daha incedi. GK ile RNFL arasında ise anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Geniş çaplı, çok merkezli bir çok çalışma LFK'nun bir çok hastada makuler ödemi azalttığı ve GK'deki progresif azalmanın önemli ölçüde önüne geçtiğini göstermiştir ancak hala etkisiyle ilgili bilgiler sınırlıdır. Shrestha ve arkadaşlarının (84) KAMÖ olan 81 göz üzerinde yaptıkları güncel çalışmada LFK tedavisi sonrasında MTV'de azalma izlendiği ve bununla artmış GK ile yüksek korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. DR olgularında LFK tedavisi GK'ni arttırmaktan çok görme kaybının önüne geçmek için yapılmaktadır. ETDRS fotokoagülasyonun %50 oranında persistan DMÖ'de ve görme kaybında azalma sağladığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde daha önce en az bir kez LFK tedavisi görmüş hastalarda MTV ve RK daha düşüktü ve görme keskinliği hiç LFK yapılmayan hastalarla benzerdi. Fokal LFK tedavisi yapılan gözlerde VMA oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızdaki oran, Ghazi ve arkadaşlarının (77) persistan DMÖ

olan en az bir kez fokal LFK tedavisi yapılmış 48 göz üzerinde yaptıkları çalışmadakine benzerdi.

Kötü glisemik kontrolün DMÖ üzerine olumsuz etkisi olduğu birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. DCCT, çalışmasında da kan glukoz seviyelerinin yoğun tedavi ile normale yakın sınırlarda tutulduğunda KAMÖ görülme riskinde %23'lük azalma olduğu gösterilmiştir. Macky ve arkadaşlarının (85) yaptığı, DMÖ tedavisine cevap üzerine HbA1c'nin etkisini araştırıldığı çalışmada başlangıç GK ve RK ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanırken daha sonraki takiplerde anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Bizim çalışmamızda olguların %97,7'sinin HbA1c değerleri normal değerlerin üstündeydi. Ancak zaten sadece DMÖ olan olgular arasında yapılan bu çalışmada HbA1c ile ödem tipleri, RK ve GK arasında direkt olarak bir ilişki saptanamadı. Dikkat çekici bir husus daha önce hiç fokal LFK tedavisi yapılmayan olgularda HbA1c değerinin yüksek olmasıydı. Bu durumun olguların sosyokültürel düzeylerine bağlı olabileceği düşünülebilir. Düzenli aralıklarla sağlık kontrollerini yaptıran olgularda glisemik kontrolün daha iyi sağlanacağı ve DMÖ saptanması halinde zamanında tedavi edilebileceği öngörülebilir.

Sonuç olarak, DMÖ, DM'lu olgularda görme kaybının önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Günümüzde OKT teknolojisinin gelişmesiyle DMÖ'nin morfolojik paternleri daha iyi anlaşılabilmekte ve kantitatif verilere daha kolay ulaşılabilmektedir. DMÖ'nin histopatolojik sürecinin daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi modalitelerinin gelişmesi için kontrollü geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızın sonuçlarına göre, DMÖ'de OKT'ye göre en sık rastlanan ödem tipi KMÖ'dir.
2. SRD ve VMA, KMÖ olan olgularda daha sık görülmektedir.
3. KMÖ olan olgularda RK ve MTV, DRK olan olgulara göre daha yüksek bulunmuştur.
4. KMÖ olan olgularda SRD, RK'nı arttıran bir faktördür.
5. KMÖ ve DRK olan olgularda SRD ve VMA varlığının GK üzerine etkisi gösterilememiştir.
6. DR tipinin DMÖ tipleri ile ilişkisi gösterilememiştir.
7. Daha önce DMÖ nedeniyle fokal LFK yapılan olgularda, LFK ile KMÖ ve DRK arasında anlamlı bir ilişkisi gösterilemezken, LFK ile SRD ve VMA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Daha önce LFK yapılan olgularda SRD sıklığı azalırken, VMA görülme sıklığı artmıştır.
8. Daha önce LFK yapılan olgularda RK daha düşük bulunurken, LFK ile GK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.
9. GK ile MTV arasında düşük, RK arasında orta derecede korelasyon izlenmiştir.
10. RK ve MTV arasında yüksek derecede korelasyon izlenmiştir.
11. HbA1c, olgularımızın %97.7'sinde normal değerin üzerinde bulunmuştur.
12. HbA1c, daha önce fokal LFK yapılan olgularda daha düşük bulunmuştur.
13. HbA1c ile DMÖ tipleri, RK ve GK arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

ÖZET

DIABETİK MAKULA ÖDEMİNDE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ GÖRME KESKİNLİĞİ VE GLİSEMİK KONTROL İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Tip II DM olgularında gelişen diabetik makula ödeminde (DMÖ), optik kohorens tomografi (OKT) ile elde ettiğimiz bulguların, görme keskinliği (GK) ve glisemik kontrol ile ilişkisini araştırmak

Yöntem: Kliniğimizde 2011-2012 yılları arasında izlenmiş DMÖ olan 61 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. DMÖ tipleri OKT'ye göre diffüz retina kalınlaşması (DRK) ve kistoid makula ödemi (KMÖ) olmak üzere iki gruba ayrılmış, bu gruplar da kendi içlerinde seröz retina dekolmanı (SRD) ve vitromakuler yüzey anomalisi (VMA) varlığına göre alt gruplara ayrılmıştır. Olguların yaş, cinsiyet, diabetik retinopati (DR) tipi, daha önce fokal laser fotokoagülasyon (LFK) yapıp yapılmadığı, düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (GK), OKT bulguları ve HbA1c değerleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 61 olgunun 87 gözü dahil edildi. Ortalama yaş 61,6'dıydı. Olguların 48'i (%55,2) erkek, 39'u (%44,8) kadındı. En sık görülen ödem tipi KMÖ idi (%83,9) (n=73). DRK olan olguların %14,3'ünde (n:2) SRD, %42,8'inde (n:6) VMA mevcuttu. KMÖ olan olguların %26'sında (n:19) SRD, %23,2'sinde VMA mevcuttu. SRD ve VMA'nin, KMÖ'de DRT'ye göre daha sık görüldüğü saptandı (p<0,05). KMÖ olan olguların RK ortalamasının ($451,96 \pm 11,58\mu\text{m}$), DRK olan olguların RK ortalamasından ($372 \pm 22,92\mu\text{m}$) daha büyük olduğu saptandı (p=0,008). GK ile MTV arasında düşük derecede bir korelasyon (r=0.264) izlenirken, GK ile RK arasında orta derecede bir korelasyon (r=0.371) görüldü (p=0,000). MTV ve RK arasında ise yüksek derecede korelasyon (r=0.573) saptandı. Olguların %97,7'sinde HbA1c normal değer üzerindeydi ancak HbA1c'nin DMÖ tipleri ve GK ile ilişkisi gösterilemedi.

Sonuç: Çalışmamızda DMÖ'nin OKT'ye göre morfolojik tiplerinin RK ile ilişkili olduğu saptandı. GK'nin de RK ve MTV ile korelasyon gösterdiği görüldü. HbA1c ile DMÖ tipleri ve GK arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

Anahtar Kelime: diabetik makula ödemi, optik koherens tomografi, retina kalınlığı, HbA1c

SUMMARY

ASSOCIATION OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FINDINGS WITH VISUAL ACUITY AND GLYCEMIC CONTROL IN DIABETIC MACULAR EDEMA

Purpose: To investigate the correlation between the features of optical coherence tomography (OCT), visual acuity (VA) and the glycosylated hemoglobin (HbA1c) in diabetic macular edema (DME)

Methods: The records of 87 eyes of 61 patients who were followed for DME between 2011-2012 were evaluated retrospectively. According to OCT, first we classified two types of DME; diffuse retinal thickening (DRT) and cystoid macular edema (CME) and then we divided these groups to subgroups according to existence of serous retinal detachment (SRD) and vitreomacular interface abnormalities (VMA). Age, sex, type of diabetic retinopathy (DR), focal laser fotocoagulation treatment, best corrected VA, OCT findings and HbA1c levels were evaluated.

Results: Eighty seven eyes of 61 patients were included. The mean age was 61,6. There were 48 (%55,2) men and 39 (%44,8) women. The most common type is CME (%83,9) (n= 73). Two eyes had SRD (%14,3) and six eyes had VMA (%42,8) in DRT, nineteen eyes had SRD (%26) and 17 (%23,2) eyes had VMA in CME. SRD and VMA were more common in CME than in DRT ($p<0,05$). The mean central RT in CME ($451,96 \pm 11,58\mu\text{m}$) was significantly higher than the mean central RT in DRT ($372 \pm 22,92 \mu\text{m}$) ($p=0,008$). There were low correlation between VA and macular total volume (MTV) ($r=0.264$), mild corelation between VA and central RT ($r=0.371$) ($p=0,000$). There was high correlation between MTV and central RT ($r=0.573$). HbA1c levels were high in 86 eyes (%97,7). There was no association between HbA1c and type of DME or VA.

Conclusion: Morfologic types of DME according to OCT are associated with central RT. VA is associated with RT and MTV. There is no association between HbA1c and type of DME or VA.

Keywords: diabetic macular edema, optical coherence tomography, retinal thickness, HbA1c

Communication Address: Adnan Menderes Üiversity Medical School, Department of Ophthalmology, Aydın, **e-mail:** hilalbiten@hotmail.com

KAYNAKLAR

- 1-Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. J Nutr 2001; 131: 354-360
- 2-Sodeman WA. Sodeman's Pathologic physiology mechanisms of disease. 1. Baskı cilt 2. Sodeman TM (eds.) Ankara:Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1992; 1204-10
- 3-Hatemi H. Diabetes mellitusun tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi, 1996; 7: 497-499.
- 4-King H, Auert RE, Herman WH. Global burden of diabetes,1995-2025 prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414-31
- 5-Kim JW, Ai E, Diabetic retinopathy. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW (Eds), Vitreoretinal disease, the essentials, thieme; New York 1999; 133-159
- 6-Klein R, Klein BE, Moss SE, Visual impairment in diabetes. Ophthalmology 1984; 91: 1-9
- 7-Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship. Ophthalmology 1997;104:473-8
- 8-Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. Ophthalmology 1995;102:1170-1176
- 9- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XVII. The 14-years incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. Ophthalmology 1998;105:1801-1815
- 10- Kim BY, Smith SD, Kaiser PK, Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2006; 142: 405-412
- 11- Knudsen LL, Identification of diabetic macular edema using retinal thickness measurments. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2007; 85: 27-31
- 12-Cruz-Villegas V, Flynn Jr HW, Diabetic retinopathy In: Schuman SJ, Puliafito CA, Fujimoto JG (eds). Optical coherence tomography of ocular disease. New Jersey: 2004; Chapter 5: 157-213
- 13-Orhan Y: Diabetes mellitus. Sencer E (editör). Endokrinoloji metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2001; 246-285
- 14-Songer TJ, Zimmet PZ, Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. Pharmacoeconomics 1995; 8: 1-11
- 15-Hardy E, Jabbour SA, Thiazolidinediones. Textbook of type 2 diabetes mellitus. Goldstein BJ, Müller-Wieland D (eds). 1.baskı. İstanbul: Düzey Matbaası, 2004: 117-126

- 16-King H, Rewers M. WHO and hoc diabetes reporting group: global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-77
- 17-Haffner SM, Epidemiology of type 2 diabetes risk factors. *Diabetes Care* 1998; 21: 3-6
- 18-Alberti KGM, Zimmet PZ, Forth world health organization consultation, definition, diagnosis and classification of DM provisional report of WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-553
- 19- Bengisu Ü, Göz Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 1989: 161-166
- 20-Aydın P, Akova YA, Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 15-18
- 21-Bresnick GH, Diabetic maculopathy a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90: 1301-1317
- 22-Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Pruneda L, et al. The effect of the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, on the progression of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*, 1992; 6: 131-137
- 23-Bayraktar MZ, Diyabetik retinopati epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. Diyabetik retinopati, 2000; Bölüm 1: 1-9
- 24-Duker JS, Retina and vitreus. In: Augsburger JJ, Azar DT, Diamond GR, et al (Eds). 2nd ed. *Ophthalmology* Mosby, St Louis 2004: 769-1040
- 25-Giusti C, Retinopathy in juvenile diabetes: a 10-year (1990- 2000) review. *Pediatric Diabetes*, 2001; 2: 83-93
- 26-Early treatment diabetic retinopathy research group, Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1991; 98: 823-833
- 27-Peter J, Folberg R, Hin A, et al. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 241-245
- 28-Kohner EM, Diabetic retinopathy. *BMJ* 1993; 307: 1195-1199
- 29-Kanski JJ, Clinical ophthalmology. Butterworth- Heinemann, Oxford 1999: 464-479
- 30-Nguyen QD, Tatlıpınar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor: is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 961-969
- 31-Ditzel J, Afinity hipoxia as a pathogenic factor of microangiopathy with particular reference to diabetic retinopathy. *Acta Endocrinol* 1983; 238: 39-55
- 32-Frank NR, On the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 586-593

- 33-Davis MD, Vitreous contraction in proliferatif diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1964; 74: 741-751
- 34-Sebag J, Effects of diabetes on vitreous collagen and role of vitreous in proliferatif diabetic retinopathy. Proceedings of club Jules 18. meeting 1992; 6-1045
- 35-Ergin MM, Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması. Özkan Ş, Akar S (ed). Diabetik Retinopati. İstanbul: Dilek Ofset, 2000: 11-15
- 36-Guillermo AU, Ariadna SL, Diabetik Retinopati. Agarwal S, Agarwal A, Apple DJ, Buratto L, Alio JL, Pandey SK, Agarwal A. Textbook of ophthalmology. Volume 4; Retina and vitreous, systemic diseases, miscellaneous, New Delhi 2002: 2560-2580
- 37-Arend O, Remky A, Haris A, et al. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. Br J Ophthalmol 1995; 79: 628-632
- 38-Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, et al. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. Arch Intern Med 1998; 158: 998-1004
- 39-Klein R, Klein B Moss, et al. The Wiscosin Epidemiologic Study Of Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984; 91: 1464-1474
- 40-Fong DS, Ferris FL, Davis MD, ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study. Am J Ophthalmology 1999; 127: 137-161
- 41- Ashton N, Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. Br J Ophthalmology 1963; 47: 521-538
- 42-Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T, Retinal vascular patterns. Arch Ophthalmol 1961; 66: 100-112
- 43-Grunwald JE, Brucker AJ, Petrig BL, et al. Retinal blood flow regulation and the clinical response to panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 1989; 96: 1518-1522
- 44-Bill A, Ocular circulation. In: Moses RA (ed). Adler's Physiology of the eye; clinical application, 7th ed. St Lois: 1981: 193-4
- 45-Tso MOM, Shih CY, Experimental macular edema after lens extraction. Invest Ophthalmol Vis Sci 1977; 16: 381-92
- 46-Beaumont P, Schofield PJ, Hollows FC et al. Growth hormone ,sorbitol ,and diabetic capillary disease Lancet. 1981; 1: 579-581

- 47-Ditzel J, Affinity hypoxia as a pathogenic factor of microangiopathy with particular reference to diabetic retinopathy. *Acta endocrinol* 1980; 238: 39-55
- 48-Vinocres SA, Niel EV, Swerdloff JL, et al. Electron microscopic immunocytochemical evidence for the mechanism of blood-retinal barrier breakdown in galactosemic rats. *Exp Eye Res* 1993; 57: 723-735
- 49-Jampol LM, Macular edema. In: Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto: 1989; 2: 81-88.
- 50-Kirler WM, Nichols CW, Grimes PA, et al. A permeability of the retinal pigment epithelium occurrence in early streptozocin diabetes. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98: 725-8
- 51-Antonetti DA, Barber AJ, Lieth E, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occluding content: occludin expression is decreased in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998; 47: 1953-1959
- 52-Gass JDM, Norton EWD, Cystoid macular edema and papil-edema following cataract extraction: a fluorescein funduscopy and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 646-661
- 53-DCCT Research Group, Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102: 647-658
- 54-Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-84
- 55-Roy MS, Klein R, Macular edema and retinal hard exudates in African-American with type I diabetes the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 251-9
- 56-Bandello F, Roman Pognuz D, Polito A, et al. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Seminars in Ophthalmology* 2003; 18: 251-258
- 57-Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM, et al. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997; 104: 466-472
- 58-Begg IS, Rootman J, Clinico-pathological study of an organized plaque in exudative diabetic maculopathy. *Can J Ophthalmol* 1976; 11: 197-202
- 59-Sigurdsson R, Begg IS, Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 392-97

- 60-Bayraktar MZ, Diabetik maküla ödemi ve tedavisi, Eldem B, Aslan BS, Aydın P, Kasım R, Or M, Akata F, Can İ, Fırat E, Barlas B (ed). Maküla hastalıkları. Ankara: Şahin Matbaa 2001; 119-128
- 61-Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP, et al. Diabetic retinopathy. Retina Vitreous Macula. WB Saunders Co. Toronto: 1999: 316-344
- 62- Kadonosono K, Hoh N and Ohno S, Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. Am J Ophthalmology 2000; 130: 740-744
- 63-Pandergast SD, Hassan T, Williams S, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. Am J Ophthalmology 2000; 130: 175-186
- 64-Fine BS, Bruceker AJ, Macular edema and cystoid macular edema, Am J Ophthalmol 1981; 92: 466-481
- 65-Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, et al. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. Diabetes 1967; 16: 1– 10
- 66-Bakri JS, Kaiser PK, Diabetic retinopathy. In: Huang D, Kaiser PK, Lowder CY, Traboulsi EI (eds). Retinal imaging Mosby, Philadelphia: 2006: 233-260
- 67- ETDRS Research Group, Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline, ETDRS Report no. 19. Arch Ophthalmol 1995; 113: 11-44
- 68- Özkan Ş, Maküla ödeminin tanısı. Retina-Vitreus 2000; 8: 7-17
- 69-Özçetin H, Optik koherens tomografi. 1. Baskı Ankara: Pozitif matbaacılık ve ambalaj sanayi ltd. şti. 2007: 3-21/79-91
- 70-Baskin DE, Optical coherence tomography in diabetic macular edema. Current opinion in ophthalmology 2010; 21: 172-177
- 71-KİM BY, Smith SD, Kaiser PK, Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2006; 142: 405-412
- 72-Hannouch RZ, De Avila MP, Isaac DLC, E Silva RSC, Rassi AR, Correlation between central subfield thickness, visual acuity and structural changes in diabetic macular edema. Arq Bras Oftalmol 2012; 75(3): 183-7
- 73-Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM, The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. Int Ophthalmol 2005; 26: 93-99

- 74-Georgieva DK, Sivkova N, Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2009; 247: 1461-1469
- 75- Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S, Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 96–101
- 76- Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N, Association of pathomorphology, photoreceptor status and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(2); 310-7
- 77- Ghazi NG, Cirasky JB, Shah SM, Campochiaro PA, Haller JA, Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitromacular interface. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(5): 747-754
- 78-Otani T, Kishi S, Maruyama Y, Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693
- 79-Gaucher D, Sebah C, Erginay A, Haouchine B, Tadayoni R, Gaudric A, Massin P, Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with Diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 289-296
- 80- Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP et al. Relationship between optical coherence tomography measured central retinal thickness and visual acuity in Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114(3): 525-536
- 81-Han IC, Jaffe GJ, Evaluation of artifacts associated with macular spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1177-89
- 82-Park HY, Kim IT, Park CK, Early Diabetic changes in nerve fiber layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(9): 1223-8
- 83-Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, Fenerty CH, Stanga PE, randomized clinical Trial to evaluate the effects of pascal Panretinal photocoagulation on macular nerve fiber layer. *Retina* 2011; 31 :1699-1707

84-Shrestha A, Khadka D, Karmacharya A, Maharjan N, Shrestha A, thaoa R, Poudya G, Is Laser photocoagulation stil effective in diabetice macular edema? Assessment with optical coherence tomography in Nepal. Int J Ophthalmol 2012; 5: 217-221

85-Macky TA, Mahgoub MM, The effect of glisemic Control on visual ana anatomic outcomes in response to therapy for Diabetic macular edema.Eur J Ophthalmol 2012; 23(1): 2