



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DIYABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB ENJEKSİYONU SONRASI
RETİNAL ANATOMİK, FONKSİYONEL VE VASKÜLER
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Furkan Fatih GÜLYEŞİL

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Sibel İNAN

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2015**

T.C.
AFYON SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB ENJEKSİYONU
SONRASI RETİNAL ANATOMİK, FONKSİYONEL VE
VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Furkan Fatih GÜLYEŞİL

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Sibel İNAN

AFYONKARAHİSAR 2020

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL BEVACİZUMAB ENJEKSİYONU SONRASI
RETİNAL ANATOMİK, FONKSİYONEL VE VASKÜLER
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan : Dr. Furkan Fatih GÜLYEŞİL
Tez Savunma Tarihi : 24.02.2020
Tez Kabul Tarihi : 24.02.2020
Tez Danışmanı : Dr. Öğretim Üyesi Sibel İNAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Prof. Dr. Ayşe Yeşim ORAL
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Prof. Dr. Senihe Rengin Yıldırım
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Dr. Öğretim Üyesi Sibel İNAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Oftalmoloji eğitimim boyunca, bilgili ve iyi bir göz hekimi olmam yolunda her türlü emeği ve özeni gösteren; başta tez danışmalığımı üstelenen kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Sibel İNAN'a; bilgi, tecrübe ve birikimlerini bizimle paylaşıp ufukumuzu genişleten anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ayşe Yeşim ORAL'a, Doç. Dr. Mustafa DOĞAN'a, Doç. Dr. Müberra AKDOĞAN'a, Dr. Öğretim Üyesi Özgür EROĞUL'a ve ayrıca tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan başta Dr. Mehmet Cem Sabaner ve Dr. Anar Alizade olmak üzere mesai arkadaşlarıma sonsuz anlayışları ve destekleri için teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca beraber pek çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarımdan her birine, kliniğimizde çalışan hemşirelere ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda yanımda olan, tezimin hazırlanması sırasında bana her türlü desteği veren değerli aileme minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Furkan Fatih GÜLYEŞİL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLolar ÇİZELGESİ	VI
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
1. Diyabetik Retinopati.....	3
2. Diyabetik Makula Ödemi	5
2.1. Diyabetik Makula Ödeminde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.2. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi.....	6
2.2.1. Retinada Mikrovasküler Değişiklikler.....	7
2.2.2. Moleküler Değişiklikler	10
2.2.2.1. Enflamasyon ve DRP	10
2.2.2.2. Glukoz Metabolizmasında Polyol Yolağı	11
2.2.2.3. İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGE)	11
2.2.2.4. Diğer Sitokinler ve Büyüme Faktörleri.....	12
2.2.3. Vitreoretinal Arayüz	16
2.2.4. Nöral Mekanizmalar	17
2.3. Diyabetik Makula Ödemi Tanısı	18
2.3.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)	18
2.3.2. Optik Kohorens Tomografi (OKT).....	19
2.3.3. Fundus Fotoğraflama	21
2.4. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflandırılması	22
2.4.1. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi	22
2.4.2. Fokal Diyabetik Makula Ödemi	23
2.5. Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi	24
2.5.1. Lazer Fotokoagulasyon.....	25
2.5.2. Kortikosteroidler	27

2.5.3. Anti-VEGF Tedavisi.....	29
2.5.3.1. VEGF aptamerleri	29
2.5.3.2. VEGF antikorları.....	30
2.5.4. Cerrahi Tedavi	34
2.5.5. DMÖ Tedavisinde Gelecekteki Tedavi Seçenekleri.....	35
2.6. Mikroperimetri	36
2.7. Optik Koherens Tomografi Anjiografi.....	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	49
4. BULGULAR.....	54
1. Optik Koherens Tomografi Bulguları İle Görme Keskinliği Bulguları Arasındaki Korelasyon	63
2. Tetkikler ve Bulgular Arasında Korelasyon Analizi	64
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ.....	78
7. ÖZET	79
8. SUMMARY	81
9. KAYNAKLAR	83

KISALTMALAR

DM	: Diyabetes Mellitus
DRP	: Diyabetik Retinopati
DMÖ	: Diyabetik Makula Ödemi
KRB	: Kan Retina Bariyeri
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
AGE	: İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
IRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
PKC	: Protein Kinaz C
OKTA	: Optik Koherens Tomografi Anjiografi
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study
NPDR	: Nonproliferatif diyabetik retinopati
KAMÖ	: Klinik Anlamlı Makula Ödemi
OKT	: Optik Koherens Tomografi
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
RPE	: Retina Pigment Epiteli
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
PRP	: Panretinal Fotokoagülasyon
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
HIF	: Hipoksi İndüklenebilir Faktör
CRP	: C-Reaktif Protein
ICAM-1	: Interselüler Adezyon Molekül-1
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekül-1
IL-1	: Interlökin-1
IL-6	: Interlökin-6
IL-8	: Interlökin-8
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa

MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
PECAM-1	: Platelet Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü-1
TGF-β	: Tümör growth faktör- β
PIGF-1	: Plasental Büyüme Faktörü-1
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
PDGFR	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü
EPO	: Eritropoetin
EPO-R	: Eritropoetin-Reseptörü
b-FGF	: Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü
PEDF	: Pigment Epitelyum Derived Faktör
MMP	: Matriks Metalloproteinazlar
PVR	: Proliferatif Vitreoretinopati
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
DRCR-net	: Diyabetik Retinopati Clinical Research Network
AVD	: Arka Vitre Dekolmanı
MP	: Mikroperimetri
dB	: Desibel
SLO	: Scanning Laser Oftalmoskop
HT	: Hipertansiyon
MH	: Makula Hacmi

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

	Sayfa
Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.....	54
Tablo 2. Olguların tedavi seyri boyunca EİDGK değişimleri.....	55
Tablo 3. Olguların tedavi seyri boyunca santral makula kalınlığı ölçüm değişimleri.....	57
Tablo 4. Olguların tedavi seyri boyunca makula hacmi ölçüm değişimleri.....	57
Tablo 5. Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç ve tedavi sonrası değişimi	59
Tablo 6. Retinal duyarlılık başlangıç verileri ve tedavi sonrası 3. ay değişimi..	60
Tablo 7. Lokal defisit başlangıç verileri ve tedavi sonrası 3. ay değişimi	61
Tablo 8. Grupların demografik özelliklerinin ve EİDGK, OKT, MP ve OKTA bulgularının karşılaştırması.	67

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa
Şekil 1. Retinal neovaskülarizasyon patogenezinin şematik görünümü, ...	3
Şekil 2. DMÖ’de OKT görüntüsü	19
Şekil 3. SD OKT segmentasyon analizinde katmanların görünümü.....	21
Şekil 4. DRP’li hasta fundus fotoğrafı	22
Şekil 5. Fokal ödem ve Diffüz Ödem.....	24
Şekil 6. Mikroperimetri testi sonucunda fiksasyon stabilite analiz örnekleri. ..	39
Şekil 7. DMÖ’lü olguda MP-1 mikroperimetri görüntüsü.....	40
Şekil 8. DMÖ’lü olguda genişlemiş ve irregüler sınırlara sahip FAZ’ın OKTA görüntüsü.....	44
Şekil 9. DMÖ’lü olguda OKTA görüntüsü	48
Şekil 10. EİDGK’nin tedavi seyri boyunca değişimi	55
Şekil 11. Başlangıç EİDGK açısından grupların karşılaştırılması.	56
Şekil 12. Santral makula kalınlığı ortalamasının tedavi seyri boyunca değişimi	57
Şekil 13. Makula hacmi ortalamasının tedavi seyri boyunca değişimi.	58
Şekil 14. Başlangıç SMK açısından grupların karşılaştırılması.	58
Şekil 15. Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç ve tedavi sonrası değişimi	60
Şekil 16. Ortalama retinal duyarlılık başlangıç verileri ve tedavi sonrası 3. ay değişimi.....	61
Şekil 17. Ortalama lokal defisitinin başlangıç verileri ve tedavi sonrası 3. ay değişimi.....	61
Şekil 18. Tedavi sonrası EİDGK’deki artış ile SMK’deki azalma arasındaki korelasyon grafiği.....	64
Şekil 19. Tedavi sonrası EİDGK’deki artış ile ortalama retinal duyarlılık artışı arasındaki korelasyon grafiği	65
Şekil 20. Tedavi sonrası EİDGK’deki artış ile ortalama lokal defisitteki iyileşme arasındaki korelasyon grafiği	66

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile seyreden çevresel ve genetik faktörlerin etki ettiği bir metabolizma hastalığıdır. Uluslararası diyabet federasyonunun (IDF) 2019 verilerine göre dünyada diyabetes mellitus tanılı 463 milyon kişi bulunmakta ve bu sayının 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1).

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7.2 iken, 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ise tip 2 diyabet prevalansını oldukça arttığı ve %13.7'ye ulaştığı görülmüştür (2).

Diyabetes mellitus; tip 1, tip 2, spesifik nedenlere bağlı diyabet ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olmak üzere başlıca dört gruba ayrılır. Hastaların çoğunluğunu ise tip 1 ve daha fazla olmak üzere tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Tip 1 DM, bilinen diğer adıyla insüline bağımlı DM, pankreas adacık hücrelerinin otoimmün hasarına bağlı olarak insülinin üretilmeyişi ile karakterize DM tipidir. Çocukluk çağından başlayarak hastalar insülin tedavisi almak zorundadır. Tüm diyabetlilerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Tip 2 DM, diyabetes mellitusun daha çok erişkinlerde görülen tipidir. Tüm DM hastalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Hastalıkta genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle giderek artan insülin direnci mevcudiyeti vardır. Spesifik nedenlere bağlı olan diyabet tipi ise oldukça nadirdir. Cushing sendromu, hipertiroidi, pankreatit, steroid tedavisi, bazı viral enfeksiyonlar, bazı nadir sendromlar (örneğin DIDMOAD sendromu) gibi patolojilere sekonder gelişen tipidir. Gestasyonel diyabetes mellitus gebelik sırasında ortaya çıkan insülin direnci ve hiperglisemi ile karakterizedir. Genellikle gebelik sonrası bu durum düzelmekle birlikte bazı hastalarda kalıcı glukoz tolerans bozukluğu gelişebilmektedir (3).

Diyabetes mellitusun komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar;

diyabetik retinopati, diyabetik nöropati ve diyabetik nefropatidir. Makrovasküler komplikasyonlar ise serebrovasküler, kardiyovasküler ve periferik vasküler komplikasyonlardır (4).

Diyabetik retinopati (DRP), diyabetes mellitusun (DM) en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve çalışan yaş grubundaki en sık körlük nedenidir (5).

Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik hastalardaki en sık görme kaybı nedenidir. Hastalığın süresi arttıkça DMÖ prevalansı artmakta, 20 yılın sonunda %60'lara kadar yükselmektedir (6,7).

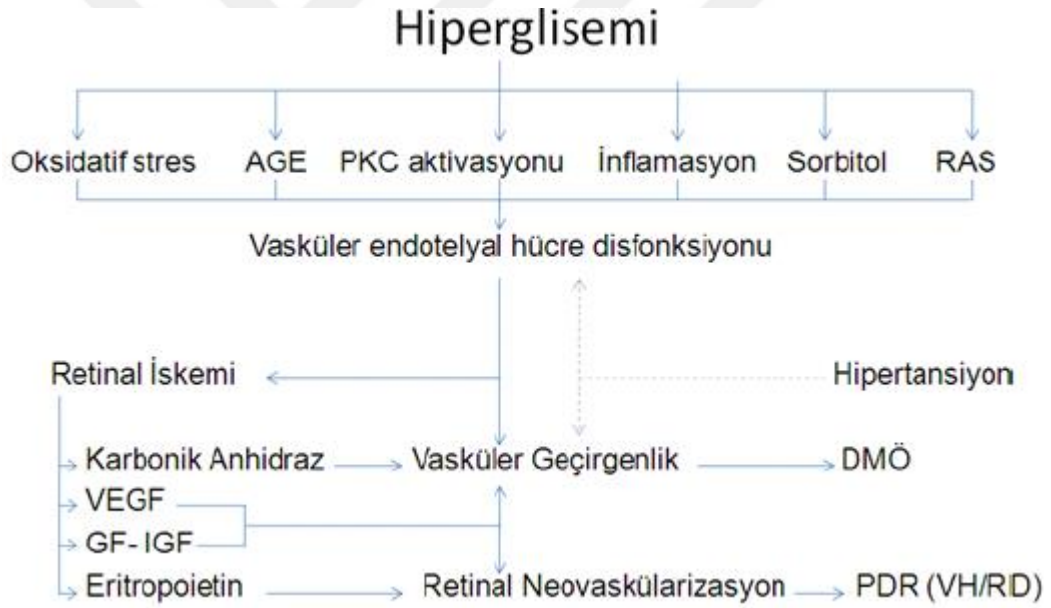
DMÖ patogenezi kompleks ve multifaktöryeldir. DMÖ, özellikle kan-retina bariyeri (KRB) hasarına bağlı olarak makulanın intraretinal tabakalarında sıvı birikmesi sonucu oluşur.

Çalışmamızın amacı, diyabetik makula ödemi tedavisinde uygulanan intravitreal bevacizumab tedavisi sonrası sırasıyla OKT, mikroperimetri ve OKTA görüntüleme yöntemleri ile gösterilen retinal anatomik, fonksiyonel ve vasküler değişiklikleri tespit etmek ve bu değişikliklerin görme keskinliği artışı ile korele olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, başlıca kronik hipergliseminin sebebiyet verdiği kronik inflamasyon ile beraber kompleks biyokimyasal mekanizmalar ile inflamatuvar mediatörlerin patogenezinde rol aldığı bir anjiopati ve nöropati olarak tanımlanabilir. Son yıllarda hem diyabet insidansındaki artışın hem de diyabetik hastaların ortalama yaşam sürelerinin uzamasının etkisiyle diyabetin diğer komplikasyonları gibi diyabetik retinopati sıklığında da büyük bir artış ortaya çıkmıştır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde çalışan yaş grubunda, DRP en sık körlük nedenidir (5).



Şekil 1. Retinal neovaskülerizasyon patogenezinin şematik görünümü, AGE; İleri Glikasyon Son Ürünleri, PKC; Protein Kinaz C, RAS; Renin-Angiotensin Sistemi, GH-IGF; Büyüme Hormonu-Insulin Benzeri Büyüme Faktörü.,VH; Vitreus Hemorajisi, RD; Retina Dekolmanı(Kadayıfçılar S. Diyabetik Retinopati: Etiopatogenezi.Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:39-4

Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması ve evrelendirilmesi, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışması ile ortaya konmuştur. Daha sonra da bu sınıflandırma International Council of Ophthalmology (ICO) tarafından 'ICO Diabetic Eye Care' çalışması ile güncellenmiştir (8,9).

Diyabetik retinopati iki ana grup altında sınıflandırılır:

1-Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

2-Proliferatif diyabetik retinopati (PDR)

Diyabetik maküler ödem, NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilir

1. Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

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

1.1. Hafif NPDR:

Retinopatinin oftalmoskopik olarak izlenebilen en erken dönemidir. Bu aşamada arka kutupta sadece mikroanevrizmalar izlenir.

1.2. Orta NPDR:

Mikroanevrizmalara ek olarak retinal nokta veya leke hemorajiler ve/veya eksüdasyonlar izlenir.

1.3. Ağır NPDR:

Orta NPDR bulguları ile beraber aşağıdakilerden herhangi birisi izlenir

-4 kadranda retinal hemoraji ve mikroanevrizmalar,

-en az 2 kadranda venöz boncuklanma ve

-en az 1 kadranda intraretinal mikrovasküler anomali (IRMA)

Neovaskülarizasyonlar henüz gelişmemiştir.

2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Ağır NPDR bulgularına ek olarak, retinal veya iris neovaskularizasyonları ya da preretinal veya vitre içi hemoraji bulgularından birinin eklenmesi ile karakterizedir. PDR, yoğun retinal iskeminin sebebiyet verdiği anormal yeni damar oluşumlarının izlendiği evredir. Bu anormal damarlar retinada, arka hyaloid boyunca, ya da iriste izlenebilir. Bu anormal vasküler yapıların fibrotik komponentlerinin olmasından dolayı büzüşme ve traksiyon oluşturma gibi komplikasyonlar da hastalığın ilerleyen safhalarında görülebilmektedir.

2. Diyabetik Makula Ödemi

2.1. Diyabetik Makula Ödeminde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Diyabetik makula ödemi, diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir. Erken NPDR'li hastalarda görme kaybının en sık nedeni olup hastalığın süresi ve şiddeti DMÖ riskini arttırmaktadır. Yeni tanı diyabetik hastalarda DMÖ prevalansı %0 ila %0.8 arasında değişirken (10,11), 10 yıldan uzun süreli Tip 1 Dm hastalarında %20 10 yıldan uzun süreli Tip2 DM hastalarında %14 olarak görülmüştür (12).

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında hastalar; 30 yaş altı başlangıçlı insüline bağımlı diyabetes mellituslu hastalar, geç başlangıçlı insüline bağımlı diyabetes mellituslu hastalar ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellituslu hastalar olarak gruplandırılmıştır. Bu grupların 15 yıldan uzun süreli hastalık tanısı olanlarda DMÖ prevalansları sırasıyla %18, %25 ve %12 olarak bildirilmiştir (13,14).

DMÖ epidemiyolojisinin araştırıldığı farklı ülkelerden farklı çalışmalarda Tip 1 DM tanılı hastalarda DMÖ oranı %4.2 ila %7.9 arasında değişmektedir. Tip 2 DM tanılı hastalarda ise %1.4 ila %12.8 arasında değişen sonuçlar elde edilmiştir. Bu oranlar tüm dünyada artış trendindedir (15).

Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada 30 yaş altı insüline bağımlı diyabetes mellitus hastalarında DMÖ oranı %11.2, insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus hastalarında DMÖ oranı %17.1 olarak saptanmıştır. 30 yaş üstü insüline bağımlı diyabetes mellitus hastalarında DMÖ oranı %27, insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus hastalarında DMÖ oranı %9.7 olarak izlenmiştir (16).

Yine ülkemizden yapılan bir başka çalışmada DMÖ prevalansı DM tanılı hastalarda %15.3 olarak saptanmıştır (17).

Diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödeminde risk faktörleri lokal, sistemik ve genetik risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir. Lokal risk faktörleri olarak oküler cerrahi öyküsü, panretinal fotokoagülasyon ve üveit gösterilebilir. Sistemik risk faktörleri başta diyabetes mellitusun süresi ve şiddeti olmak üzere, anemi, hipertansiyon, dislipidemi, kronik böbrek yetmezliği, obezite, kronik alkolizm, obstrüktif uyku apne sendromu ve sedanter yaşamdır (17,18,19,20).

En önemli genetik risk faktörü aile öyküsünün varlığıdır. Genetik çalışmalar başlıca 4 gen üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu genler VEGF, RAGE, eNOS ve aldoz redüktaz enzimini kodlayan genlerdir. Bu genlerdeki bazı polimorfizmlerin DRP şiddetini arttırdığı veya azalttığı gösterilmiştir. Bu ve başka genlere ait epigenetik ve polimorfizm çalışmalarının artarak devam edeceği öngörülmektedir (21).

2.2. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi

Diyabetik makula ödemi, diyabetik retinopati nedeniyle intraretinal ve subretinal alanda sıvı birikimidir. İç ve dış kan retina bariyerlerinin bozulması sonucu dokuya giriş ve çıkış yapan sıvı miktarı arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşur. Starling yasasına göre kapiller ağın arteriyel kısmından filtre edilen sıvı

miktarı ile venöz kısımdan emilen sıvı miktarı birbirine eşit olmalıdır. Bu hemodinamiğin bozulması maküler ödeme sebebiyet vermektedir. Maküler ödem, ışınların fotoreseptörlere ulaşmasında güçlük oluşturması ve kronikleştiğinde hücre hasarı oluşturması nedeniyle önemli bir görme kaybı nedenidir.

Diyabetik makula ödeminde patogeneizde rol alan kompleks mekanizmalar ve retinal değişiklikler dört alt başlık altında irdelenebilir: Mikrovasküler değişiklikler, moleküler değişiklikler, vitreoretinal arayüz ve nöral mekanizmalar.

2.2.1.Retinada Mikrovasküler Değişiklikler

a. Mikrovasküler perisit kaybı:

Perisitler, retinal bazal membranda bulunan, özelleşmiş hücrelerdir. Kontraktil özellikleri ile retinal kan akımının otoregulasyonunda rol alırlar. Bu otoregülasyonda perisitlerin adrenerjik ve kolinerjik reseptörleri görev alır. Bununla birlikte perisitler, kan anjiyotensin, endotelin-1 ve oksijen seviyelerine yanıt verir (22,23). Ayrıca perisitler FOXO1, Ang2 ve VEGFR2 gibi genlerin ekspresyonunu düzenleyerek retinal vasküler yapıların hasar ve stres durumlarında korunmasında görev alır (24). Diyabetik retinopatili gözlerde histolojik olarak gözlemlenebilen ilk bulgu perisit kaybıdır (25).

DRP sürecinde meydana gelen perisit kaybı venöz boncuklanma ve aselüler mikroanevrizmaların nedenini oluşturur. Oluşan bu mikroanevrizmalar DMÖ sürecinde retinal sızıntı odakları haline gelir.

PDGF-B genleri ablate edilen farelerin beyin ve retina hücrelerinde perisitlerin gelişmediği gösterilmiştir. Bu nedenle PDGF-B düzeylerindeki değişikliklerin perisit kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (26).

b. Kapiller bazal membran kalınlaşması:

Retinal kapiller bazal membran, endotel ve perisit arasında bulunur. Seçici geçirgen bariyer yapısına sahiptir ve etrafındaki hücrelerin tutunması için kollojenden zengin iskelet oluşturur. Deneysel olarak diyabetik hale getirilmiş domuzlarda, kalınlaşmış olan kapiller bazal membran, elektron mikroskopisi kullanılarak gösterilmiştir (27).

Bazal membranın kalınlaşmasında polyol yolağının etkili olduğu düşünülmektedir. Aldoz redüktaz inhibitörleri ile retinal bazal membranın kalınlaşmasının önlendiğini gösteren çalışmalar bunu desteklemektedir (28).

Bazal membran kalınlaşması endotel-perisit etkileşimini bozarak perisitlerin otoregulasiyon özelliğini yitirmesine sebep olur. Bu nedenle DMÖ sürecine katkıda bulunduğı düşünülmektedir (29).

c. Mikroanevrizmalar

Retinal mikroanevrizmalar, diyabetik retinopatide gözlemlenen ilk klinik bulgudur. Kapillerlerin etrafındaki perisitlerin ve endotel hücrelerinin apoptozu ile avasküler mikroanevrizma, perisitlerin kaybı sonucu endotel proliferasyonu ile de hiperselüler mikroanevrizmalar oluşmaktadır (30).

Mikroanevrizmalar, iç kan retina bariyerinin bozuk olduğu alanlar olup fokal makula ödemi ve lipoprotein kaçağı oluşturmaları yönüyle sert eksüda gelişimine sebep olmaktadır.

d.Kapiller asellülerite:

Diyabetik retinopatinin çalışıldığı hayvan modelleri ve post mortem çalışmalarda, endotel ve perisitlerin apoptozisi ile hücre çekirdeklerinden yoksun, küçük çaplı hayalet vasküler bölgeler izlenmiştir. Etiyopatogenezinde reaktif

oksijen radikallerinin rol aldığı düşünülmektedir. Retinal iskemik alanların histopatolojik bulgularından biri olarak kabul edilir (31).

e. Kan-Retina Bariyeri (KRB):

Kan retina bariyeri kavramı, ilk kez 1965 yılında Ashton ve ark. tarafından, kan beyin bariyerinden ilham alınarak ortaya atılmıştır. Retinal dolaşımı sistemik dolaşımdan izole eden bu bariyer iki komponentten oluşur: İç kan-retina bariyeri ve dış kan-retina bariyeri. İç kan retina bariyeri, fenestrasyonsuz endotel hücreleri ve bu endoteller arasındaki sıkı bağlantılar, endotel bazal mebranı ile endotel çevresindeki perisit ve glial hücreler tarafından oluşturulur. Dış KRB ise komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar olan zonula okludens ve zonula adherensler aracılığı ile meydana gelmektedir. İç kan retina bariyeri retinaya kan akışını ve retinal homeostasisi düzenlerken, dış kan retina bariyeri koroidden retinal dış segmentler makromoleküllerin geçişini engelleyen filtre vazifesi görür (32).

Diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödeminde başlıca ve öncelikle bozulan komponent iç kan retina bariyeri olmakla birlikte zamanla dış kan retina bariyeri hasarlanabilmektedir (33,34).

DMÖ patogenezindeki temel aktör kan retina bariyeri hasarıdır. Bu hasarın oluşmasında başlıca rol alanlar VEGF, PIGF, TGF-B, hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi büyüme faktörleridir. Ayrıca TNF, IGF-1, IL-6, MCP-1 gibi sitokinler ve hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1) ile bunun aracılık ettiği lökostaz da KRB'nin yıkımından sorumludurlar (30,35).

KRB'nin harabiyetinde ortaya çıkan retinaya anormal içe akımda artış ve aktif dışa akım pompasının azalması DMÖ patogenezinde temel olarak sorumlu tutulmaktadır (36,37).

Tıpkı serebral ödemde olduğu gibi maküler ödemde de kavramsal olarak sitotoksik ve vazojenik ödem tanımlaması yapılabilir. Sitotoksik ödem hücre içi

iyon dengesizliği nedeniyle oluşurken, vazojenik ödem ise kan retina bariyerinin harabiyeti ile başlangıçta ve özellikle ekstraselüler alanda ödem oluşmasıdır. KRB'nin yıkımı sonrası gelişen onkotik ve hidrostatik basınçtaki değişimler, Starling kanunu gereğince maküler ödemin daha da artmasına sebep olmaktadır (37).

2.2.2.Moleküler Değişiklikler

2.2.2.1. Enflamasyon ve DRP

Diyabetik retinopati düşük evreli bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir (38).

Hipergliseminin sebep olduğu inflamatuvar ortamın endotelial disfonksiyonla ilişkisi gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda aközde, vitrede ve periferik kanda proinflamatuvar belirteçlerden TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8, Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1), IFN gamma, VEGF,PIGF ve GFAP'ın artışı gösterilmiş ve bu moleküllerden örneğin IL-6'nın intravitreal konsatrasyonu ile seröz makula dekolmanı arasında korelasyon bulunduğu ortaya konmuştur (39,40). Yine bir başka çalışmada aköz IL-6 seviyesi ile santral maküler kalınlık arasında korelasyon gösterilmiştir (41). Yine diyabetik hastalarda periferik kanda lökosit sayısının ve C-Reaktif Proteininin arttığı gösterilmiştir (42,43).

Powell ve arkadaşlarının 1964 yılında yaptıkları çalışmalarında aynı zamanda RA tanısı da bulunan DM hastalarında daha az sıklıkla DRP izlendiğini ve DRP'nin daha hızlı regrese olduğunu gözlemlemişlerdir. Bunun sebebinin de bu hastaların aldığı antiinflamatuvar tedavi olabileceğini ifade etmişlerdir (44).

Lökostaz, aktive lökositlerin damar lümenine yaklaşarak endotelde staz oluşturmalarıdır. Doğal immün yanıtın gereği olarak eksojen veya endojen bir tehditte organizmanın oluşturduğu ilk yanıtlardan biridir. Fakat kronik hipergliseminin sebep olduğu inflamatuvar yanıt ile başta ICAM-1 olmak üzere, VCAM-1, platelet endotelial hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ve P-

Selektin gibi endoteyal adhezyon moleküllerinin sekresyonunun artması lökositlerin retinal kapiller endoteline yapışması artırır ve aktive olan bu lökositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen ürünleri, kapiller permeabilite artışı ve bunun sonucu olarak da makula ödeminden sorumludur (45).

2.2.2.2. Glukoz Metabolizmasında Polyol Yolağı

Bu yolak artmış hücre içi glukozun glikoliz ve oksidatif fosforalisyon ile parçalandığı diğer enzimatik yolakların doyumluğa ulaşması sonrası aktive olur. Retinada başlıca peristlerde ve az miktarda da endotel hücreleri ile müller hücrelerinde gerçekleşmektedir.

Glukoz önce aldoz redüktaz enzimi ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) koenzimi aracılığıyla sorbitole indirgenir. Ardından sorbitol de sorbitol dehidrogenaz ile früktoza dönüştürülür. Bu yolağın hız kısıtlayıcı basamağı sorbitol dehidrogenazdır. Bu nedenle artmış hücre içi glukoz, osmolaritesi oldukça yüksek olan sorbitol birikimine ve osmotik hasara neden olur. Yine hücre içi azalan NADPH, hücre içi en önemli antioksidan maddelerden biri olan glutatyonun azalmasına neden olur ve hücre içi oksidatif stres artar. Ayrıca bu yolağın son ürünü olan fruktoz da İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGE) oluşumuna katkıda bulunur (46).

Aldoz redüktaz inhibitörlerinden sorbinil ve fidarestat'ın kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir. (47,48).

2.2.2.3. İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGE)

Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemi; glukoz, fruktoz, protein, lipid ve nükleik asitlerin nonenzimatik (Maillard reaksiyonu) kompleksler oluşturmalarına sebep olur. Bu oluşan ürünlerden en bilineni, diyabetik regülasyon takibi amacıyla kullanılan HbA1C'dir. HbA1C ve diğer AGE ürünleri, AGE reseptörlerini (RAGE) uyararak proinflamatuvar özellikteki VEGF, IL-1, IGF 1, TNF- α , TGF- β ,

MCSF, GMCSF ve PDGF üretimini artırır. Ayrıca Nükleer faktör-B (NF-kB) aktivasyonu ile hücre içi oksidatif hasar oluşumu ve perisit apoptozisine sebep olur. Hayvan modellerinde AGE inhibitörlerinin kullanımının diyabetik retinopatiye karşı protektif özellikler taşıyabileceği gösterilmiştir (49,50).

2.2.2.4. Diğer Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Kronik hiperglisemi nedeniyle yukarıda anılan biyokimyasal yolların aktivasyonu, retinada vasküler, fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere yol açan çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırır. Bunlardan DRP ve DMÖ patogenezinde önemli yer tutanları VEGF, PDGF, Eritropoitin (EPO) ve Protein Kinaz C'dir.

a. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, anjiogenez ve vaskülogenezi düzenleyen en önemli büyüme faktörüdür. 36-46 kDa ağırlığında dimerik bir glikoprotein yapısında olup, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve PlGF 'ten oluşan alt gruplar içerir (51).

En önemli uyaranları hipoksi, kronik hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri, insülin, IGF-1, FGF, PDGF'dir. Bu uyarılara yanıt olarak müller hücreleri, endotel hücreleri, astrositler perisitler, retina pigment epitel hücreleri ve ganglion hücrelerinden salınır (52).

VEGF-A, VEGF ailesinin en potent üyesidir. Anjiogenez ve vaskülogenezi en çok uyaran alt gruptur. VEGF-A ekzomunda alternatif kırılma (alternative splicing) ile aminoasit içeriği ve miktarı farklı olan 16 izoform sentezlenir. Bu izoformlar arasında en çok bilinenleri VEGF-111, VEGF-121, VEGF-145, VEGF-165, VEGF-189 ve VEGF-206'dır. VEGF-A165, insanda en çok bulunan ve anjiogeneze en çok katkıda bulunan izoformudur (53).

VEGF'in tirozin kinaz bağımlı 3 reseptörü bulunmaktadır: VEGFR-1, VEGFR-2 VEGFR-3. VEGF-A ve VEGF-B, VEGFR-1 ve VEGFR-2 üzerinden, VEGF-C ve VEGF-D VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 üzerinden, VEGF-E VEGFR-2 üzerinden, PIGF de VEGFR-1 üzerinden hücre içi etkilerini gösterir (54,55).

VEGF anjiogenez ve vaskülogenezin yanı sıra nöronların, endotel hücrelerinin ve astrositlerin hücre çoğalması, diferansiasyonu ve sağ kalımında görev alır. Patolojik artışı, endotel hücrelerinde okludin ve klaudinlerin fosforilasyonunu sağlayarak; endotelyal sıkı bağlantıların harabiyeti, vasküler sızıntının artışı ve makula ödemine neden olmaktadır.

VEGF'in kan retina bariyerini bozucu diğer bir etkisi de endoteldeki fenestrasyonları arttırması ve caveolin aracılı vezikül transportunu arttırmasıdır (56). Ayrıca endotel hücrelerinde ICAM-1 ve MCP-1 ekspresyonunu arttırarak lökostazisi tetikler (57,58).

Nitrik oksit, VEGF ilişkili anjiogenez ve vasküler geçirgenlik artışında kritik bir rol üstlenmektedir. Endotelyal nitrik oksit sentaz (e-NOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (i-NOS) enzimleri olmayan farelerde VEGF'in anjiogenez, vasküler geçirgenlik artışı ve damar çaplarındaki artış gibi etkilerinin azaldığı gösterilmiştir (59).

Yine NOS inhibitörlerinin kullanıldığı ratlarda DRP bulgularının azaldığı gösterilmiştir (60). PDR hastalarının vitreuslarında VEGF konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir (61,62).

VEGF, serin proteaz, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve metalloproteinazların ekspresyonu uyarak ve doku metalloproteinaz inhibitörlerini (TIMP-1 ve TIMP-2) azaltarak endotel bazal membranında proteolizise neden olmaktadır. Bu, PDR oluşumunda angiogenezin ilk basamağı olarak kabul edilmektedir (55).

Bütün bu bulgular, araştırmacıları diyabetik makula ödemi ve diyabetik retinal neovaskülarizasyonun tedavisinde VEGF inhibitörlerinin kullanımını araştırmaya yöneltmiş ve oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (63,64,65).

b. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

PDGF, PDGF-A ve PDGF-B genlerinin ürünlerinden oluşan bir dimer olup AA, AB, BB, CC ve DD şeklinde beş izoformu vardır. PDGF reseptörleri (PDGFR) tirozin kinaz bağımlı olup $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\beta$ tipindedirler. PDGF BB genel bağlayıcı olup reseptörlerin tüm homo-dimerlerini bağlarken PDGF AA ve PDGF CC sadece alfa alfa homo-dimerlerini, PDGF DD sadece beta beta dimerlerini birleştirir. Reseptör dimerizasyonu ile reseptör tirozin kinaz aktivitesi gerçekleşir.

PDR'li hastaların vitreuslarında VEGF'e ek olarak PDGF'ün de artmış olduğu ve vitre içi PDGF düzeylerinin hastalığın şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (66,67). Jo ve ark. yaptığı bir çalışmada, anti VEGF'e yanıtız hastalarda anti-VEGF ve anti-PDGF-B'nin sinerjik kombinasyonu ile anjiogenezin azaldığını göstermişlerdir. Bu anti-PDGF-B'nin gelecekte PDR'nin terapötik tedavisinde yeri olabileceğini göstermektedir (68).

c. Eritropoetin

Eritropoetin (EPO) esas olarak, hipoksi durumunda böbreklerde peritübüler intertisyel hücreler tarafından salgılanan ve eritropoezi düzenleyen glikoprotein yapısında bir hormondur. Erişkinlerde, karaciğer parankiminde, dalakta, akciğerlerde, testislerde ve beyinde az miktarda EPO mRNA tespit edilmiştir. Ayrıca astrositler, nöronlar, kadın genital sistemi, meme bezleri, plental trofoblastlar, kemik iliği makrofajları ve eritroid pregenitör hücrelerinde ve retinada görülmüştür (69).

Retina, vücutta metabolik aktivitenin en yüksek olduğu dokulardan biri olması nedeniyle oksijen ihtiyacı fazladır. Hipoksi, hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1) ve hipoksiyle indüklenen faktör-2 (HIF-2) metabolik

yolaklarının aracılığıyla VEGF ve EPO'nun transkripsiyonunu arttırarak lokal ve sistemik adaptasyon mekanizmalarını stimüle eder (70,71).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda da retinal iskemi, kronik hiperglisemi, oksidatif stres ve çeşitli inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak artan EPO'nun vasküler endotel hücrelerde VEGF'ten bağımsız olarak proliferasyon, migrasyon ve anjiogenezi uyardığı gösterilmiştir (72).

PDR'li gözlerde vitre içi EPO'nun arttığı ortaya konulmuş ve EPO inhibisyonunun hipoksiye sekonder retinal neovaskülarizasyonları azalttığı gösterilmiştir (50).

Diyabetik retinopatili gözlerin post mortem çalışmalarında nöroretina ve RPE'de artmış EPO ve EPOR ekspresyonları izlenmiştir. Yine deneysel hayvan modellerinde endotel hücrelerinde, müller hücrelerinde ve ganglion hücrelerinde artmış EPOR ekspresyonu gösterilmiştir (73).

Takagi ve ark. yaptığı çalışmada, vitreus EPO düzeylerinin diyabetik retinopati şiddeti ile vitreus VEGF düzeylerinden daha fazla korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Ayrıca bu hastalarda serum EPO düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olmasının, vitre içi EPO artışının kan retina bariyeri yıkımından dolayı değil, retinadaki sentez artışından kaynaklandığının göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (72).

d. Protein Kinaz C (PKC):

Hiperglisemi ve artmış hücre içi serbest yağ asitlerinin metabolizması sonucu diacil gliserol (DAG) seviyesi artar. Artmış olan DAG, protein kinaz C'nin üretimini tetikler. Protein kinaz C, VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunu arttırarak lökostazi, okludin fosforilasyonu yaparak iç kan-retina bariyer hasarı ve vasküler permeabilite artışını, NF-kB ekspresyonunu arttırarak ve NADPH oksidaz aktivasyonu yaparak hücre içi oksidatif stres artışını indükler (30,74,75).

PKC'nin β izoformunun spesifik bir inhibitörü olan ruboksitaurinin, diyabetik retinopatili hastalarda vasküler sızıntıyı, retinal nöropatiyi ve ciddi görme kaybına gidişi azalttığı gösterilmiştir (76,77,78).

2.2.3. Vitreoretinal Arayüz

Vitreoretinal arayüz, arka hyaloid, internal limitan membran ile bunların arasındaki sıkı bağlantıyı oluşturan, kollajen, fibronektin ve lamininden zengin ekstraselüler matriksten oluşur (79,80).

Yaşla beraber vitreus morfolojik olarak yeniden şekillenir ve vitreus içi kollajen kondansasyonları oluşur. Zamanla büzülen vitreus, retinadan ayrılmaya başlar. Bu süreç, genellikle olağan seyrinde tamamlanarak normal arka vitre dekolmanı (AVD) gelişir. Diyabetik hastalarda vitreusta AGE birikimi sonucu vitreoretinal arayüzde kollajen birikimi meydana gelir. Bu durum anormal AVD gelişimi açısından risk faktörüdür (81).

Klinik ve anatomik bulgular vitreoretinal arayüzün DMÖ patogenezinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Normal AVD gelişen olgularda DMÖ gelişme riski AVD gelişmeyen olgulara göre 3 kat daha azdır (82).

Ayrıca arka hyaloidin normal olarak ayrıldığı hastalarda yapılan intravitreal tedavilerin etkinliğinin daha fazla olduğu görülürken; VMA, VMT ve ERM olgularında tedavi yanıtı daha fazladır (83). Normal AVD'yi takiben DMÖ'nün spontan gerileyebildiği de gösterilmiştir. Bir olgu serisinde bu oran %55 olarak bildirilmiştir (84).

Vitreoretinal ara yüzle ilgili bir diğer sorun da gergin(taut) arka hyaloiddir. Gergin ve kalın arka hyaloid varlığı tanjansiyel ve anteroposterior traksiyonlara sebebiyet vererek DMÖ ve hatta seröz makula dekolmanı dahi oluşturabilmektedir. Bu tür hastalar, vitreoretinal cerrahiden fayda görebilir (85,86).

2.2.4. Nöral Mekanizmalar

Günümüzde diyabetik nöropatinin sadece mikrovasküler bir hastalık olmadığı, beraberinde glial ve nöronal hücrelerin de etkilendiği kompleks bir hastalık olduğu yönündeki bulgular giderek artmaktadır (87). Hatta, nörodejeneratif proseslerin mikrovasküler değişikliklerden bile daha önce gerçekleştiğini gösteren insan çalışmaları ve hayvan modelleri mevcuttur (88,89).

Verma ve ark. tarafında yapılan bir çalışmada, fundus muayenesinde klasik DRP bulguları göstermeyen diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre mikropometri ile tespit edilebilen fonksiyonel değişiklikler olabileceği gösterilmiştir (90).

Nörodejenerasyon, OKT’de retinal iç katmanlarda incelme olarak izlenebilir. Ayrıca nöroretinal kısmı oluşturan RNFL, GCL ve IPL’nin toplam kalınlığında 10 yılda 5.4 mikrondan fazla incelme de yine nörodejenerasyon lehinedir (91). Bir başka çalışmada da iç nükleer tabaka değişikliklerinin nörodejenerasyon ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (92).

Klinik olarak gözlemlenebilen bu nörodejeneratif sürecin patogenezinin ait çalışmalar devam etmektedir. Somatostatin, kortistatin, GLP-1, PEDF, nörotrofin gibi nöroprotektif faktörlerin azalması (91), oksidatif stres (93), glutamat toksisitesi (94), inflamasyon (95), retinal renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) (96) ve bunların vasküler patolojilerle kompleks etkileşiminin nöronal atrofi ve reaktif gliozise sebep olduğu düşünülmektedir (97). Bu nedenlerle DRP tedavisinde vasküler patolojilerin tedavisine ek olarak nörodejenerasyona yönelik tedaviler de araştırılmaktadır. Nöroprotektif etkileri olduğu düşünülen somatostatin (98), pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) (99), glukagon benzeri peptid (GLP-1) analogları (100) ve dipeptidil peptidaz IV inhibitörlerinin (101) topikal ve sistemik kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

2.3. Diyabetik Makula Ödemi Tanısı

Diyabetik makula ödeminin tanısı direkt ya da indirekt olarak retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konulur. Günümüzde diyabetik makula ödemi tanı ve takibinde stereoskopik olarak fundus bakışı, FFA ve OKT kullanılmaktadır. Ayrıca 2014 yılından itibaren kullanımda olan optik koherens tomografi anjiyografi de mikroanevrizmaları, intraretinal mikrovasküler anomalileri, retinal kapiller nonperfüzyon alanlarını, retinadaki yüzeyel ve derin vasküler pleksuslardaki patolojileri noninvazif ve tekrarlanabilir bir şekilde göstermesi nedeniyle DRP ve DMÖ tanı ve takibinde kullanılabilmektedir.

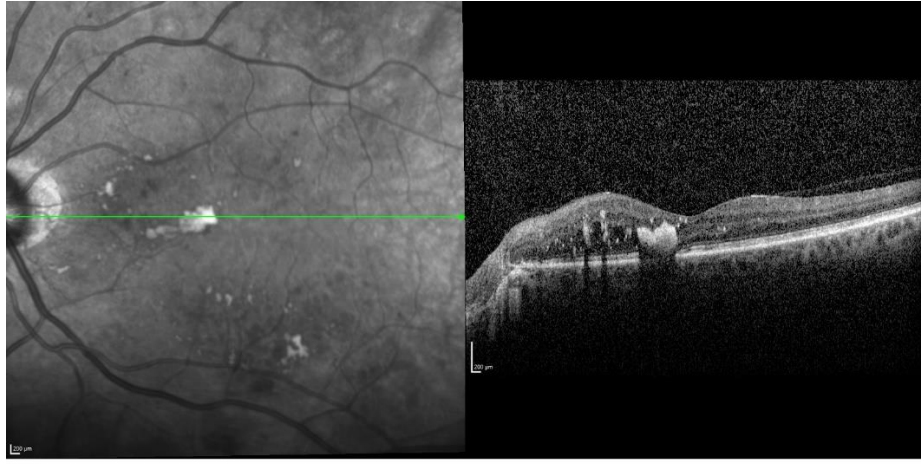
2.3.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

FFA; retinal, koroidal ve optik disk patolojilerini göstermekte kullanılan invazif bir yöntemdir. Diyabetik retinopatide özellikle diyabetik retinopatinin ilk bulgusu olan mikroanevrizmaları göstermesi, perifer retinadaki iskemiye, FAZ'daki değişiklikleri, retinal neovaskülarizasyonları ve makula ödemi göstermesi açısından diyabetik retinopatinin başlangıç tanısında altın standart görüntüleme yöntemidir. İç ve dış kan retina bariyerindeki bozulmalar FFA'da erken ve/veya geç dönem sızıntıların görülmesi ile karakterizedir.

FFA ayrıca koroidal dolum ve kol retina zamanı gibi diyabetik retinopati için önem arz eden veriler sunmaktadır (102).

FFA'nın bu olumlu özelliklerinin yanında en önemli sorunu invazif bir işlem oluşudur. Yan etkileri arasında hafif bir kaşıntı oluşumuna sebebiyet veren alerjik reaksiyonların yanında bulantı-kusma, ürtiker, anjioödem ve hatta bronkospazm gibi ciddi alerjik reaksiyonlar bulunmaktadır. Uygulama yerinde ilacın damar dışına kaçağı sonucu lokal doku nekrozu oluşabilmektedir. Ayrıca baş dönmesi ve hipotansiyon, şok, akut miyokard infarktüsü gibi istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle işlem öncesi muhakkak aydınlatılmış onam alınması tavsiye edilmektedir (103,104).

2.3.2. Optik Kohorens Tomografi (OKT)



Şekil 2. DMÖ’de OKT görüntüsü

Diyabetik makula ödeminin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok faydalı yeni bir görüntüleme yöntemidir. OKT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü yeni bir metoddur. OKT’de dokuların yansıticılık farkından faydalanılarak adeta retinanın noninazif bir biyopsisi yapılmaktadır (105).

Makula ödeminin OKT’ye göre tiplendirilmesi yapılabilmektedir. Bunlar diffüz makula ödemi, kistoid makula ödemi (KMÖ) ve mikst tip makula ödemidir. Diffüz diyabetik makula ödemi genelde bir epiretinal membranın eşlik ettiği diffüz retinal kalınlık artışıdır. Kistik makula ödemi daha çok retinanın dış katmanlarında retina içi kistlerle karakterizedir (106).

OKT ile makula ödeminin yanı sıra görsel prognozu etkileyen vitreomakuler traksiyon, vitreomakuler adezyon, maküler hol, psödohol, lameller hol tanıları da konulabilmektedir. Ayrıca yine prognostik açıdan önemli olan fotoreseptör elipsoid zon selahiyeti ve DRIL (disorganisation of retinal inner layers) ve eksternal limitan membran (ELM) bütünlüğü de OKT ile gösterilebilmektedir. Elipsoid zon, OKT’de eksternal limitan membran ve myoid zon ile interdigitation

zon arasında yer almakta olup, fotoreseptörlerin IS/OS bileşkesinin mitokondriden zengin kısmına denk gelmektedir. Bozulmuş IS/OS bandının olduğu gözlerde prognoz daha kötü olmaktadır (107).

DRIL, retinanın iç katmanlarının arasındaki yansıtıcılık farkının azalması ve GCL, IPL, INL ve OPL tabakalarının birbirinden ayrılamaması ile karakterizedir. Varlığı kötü prognostiktir (108).

Eksternal limitan membran, müller hücrelerinin uzantılarından oluşan yalancı bir membrandır. OKT'de dış nükleer tabaka ile myoid zon arasında hiperreflektif bir bant olarak izlenir. ELM tabakasının bütünlüğünün bozulduğu diyabetik maküler ödemli hastalarda görme final görme keskinliğinin daha az olduğu gösterilmiştir (109).

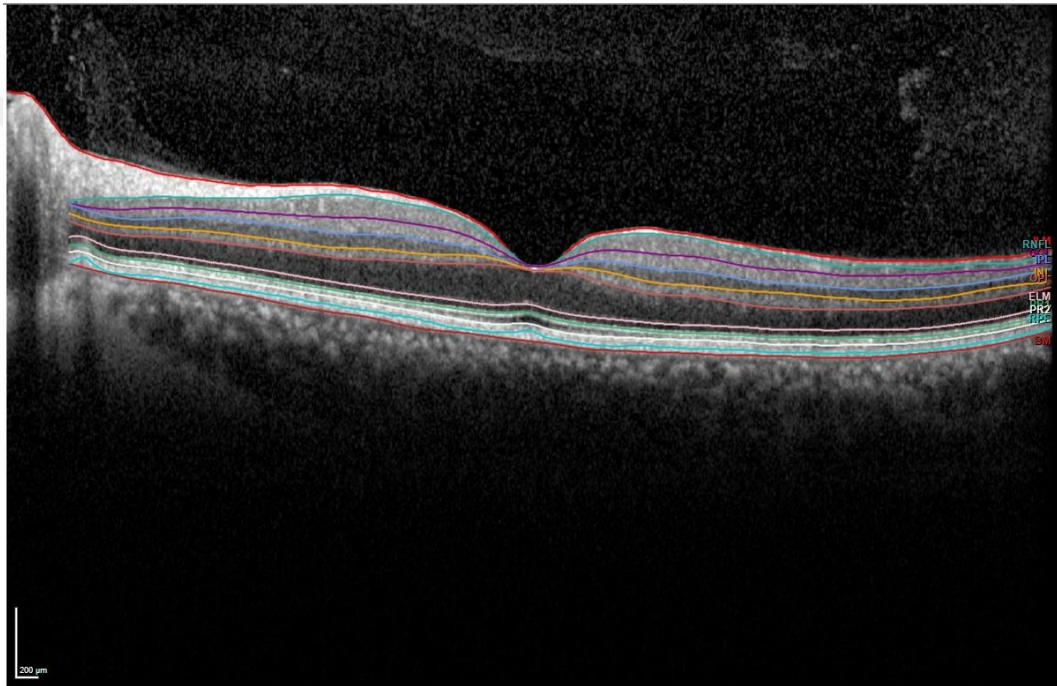
Seröz makula dekolmanı (SMD) son yıllarda tanımlanmış bir antitedir. Subfoveal alanda tepesi fovayı gösteren, tabanı RPE'ye oturmuş durumda olan üçgen şeklinde hiporeflektif alan olarak tanımlanmıştır. Retinal inflamasyonun önemli bir göstergesidir. FFA ile gösterilememesi OKT'nin FFA'ya göre üstünlüklerinden biridir (110).

Hiperreflektif noktalar, daha çok retinanın dış katmanlarında izlenen, küçük, yuvarlak OKT'de yüksek yansıtıcılığı olan noktalardır. Sert eksüdasyonların öncülleridir. Başta mikroglialar olmak üzere inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu düşünülmektedir. Bu yönüyle aynen seröz makula dekolmanında olduğu gibi retinal inflamasyonun habercisi olabilir (111,112).

OKT'nin yüksek çözünürlüğünün getirdiği bir diğer avantaj DMÖ ve diğer retinal patolojilerde retinal katman analizi yapılmasına imkan vermesidir. Xu ve ark. intravitreal conbercept ile tedavi ettikleri diyabetik maküler ödemli gözlerde, 3. ay sonunda GCL ve IPL kalınlığındaki azalmanın görme keskinliğindeki artış ile korele olduğunu göstermişlerdir (113). Bandello ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik makula ödemli gözlerde en çok retinal kalınlık artışının INL tabakasında

olduğu gösterilmiştir (114). Bir başka çalışmada iskemik tip diyabetik retinopatili hastalarda GCL tabakasının daha ince olduğu gösterilmiştir (115).

Carbonell ve arkadaşlarının Tip 1 DM tanılı hastalarla yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunun katman analizlerini karşılaştırdıkları çok merkezli bir çalışmada Tip 1 DM hastalarında kontrol grubuna göre nazal RNFL'nin ve GCL tabakasının kontrol grubuna göre daha ince olduğunu gözlemlemişlerdir (116).

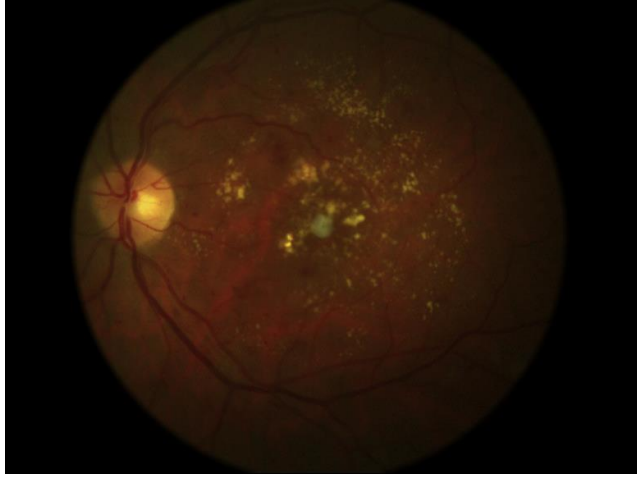


Şekil 3. SD OKT segmentasyon analizinde katmanların görünümü

2.3.3. Fundus Fotoğraflama

Renkli fundus fotoğraflaması diyabetik retinopatili hastalarda, retinal hemoraji ve eksüdasyonların takibinde çok önemlidir. Diyabetik makula ödemi tanısında ise klinisyene yardımcı olmakla birlikte özellikle monoküler fundus fotoğraflama yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik gösterebilmektedir (117).

Stereoskopik renkli fundus fotoğraflamayla ise OKT ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilebilmektedir (118).



Şekil 4. DRP’li hasta fundus fotoğrafı

2.4. Diyabetik Makula Ödemi Sınıflandırılması

Diyabetik makula ödeminin 3 farklı klinik şekli vardır:

- I. Diffüz ödem
- II. Fokal ödem
- III. Mikst tip ödem

2.4.1. Diffüz Diyabetik Makula Ödemi

Diffüz diyabetik makula ödemi, FFA’da yaygın sızıntı ile karakterizedir. Diffüz DMÖ, yaygın kapiller ve arteriolar hasar ile multipl mikroanevrizmaların göstergesi olup generalize olarak iç ve dış kan retina bariyerinin bozulduğunu gösterir. Diffüz makula ödeminde sızıntıların bir diğer kaynağı ise intraretinal mikrovasküler anomalilerdir (İRMA). İRMA’lar diyabetik retinopatili gözlerde iskemik alanların perfüzyonunu sağlamak amacıyla oluşan retinal kapillerlerin anormal dilatasyonu veya dallanması ile karakterize retina içi anormal vasküler yapılardır. Her ne kadar textbook’larda intraretinal mikrovasküler anomalilerin retinal neovaskülarizasyondan ayrımında; sadece intraretinal alanda bulunmaları, damar çaplarının NV’lerden daha fazla olması, FFA’da NV’lerin aksine sızıntı oluşturmamaları olarak ifade edilse de (119), İRMA’ların diffüz makula ödeminde katkıda bulunduğu ETDRS’nin çalışması ile ortaya konmuştur (120).

Diffüz makula ödemi değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken bir diğer nokta da retina pigment epitelidir. Retina pigment epiteli, retinal interselüler ve subretinal alanın normal sıvı dinamiklerini düzenleyerek dış kan retina bariyerini oluşturur. Bu nedenle retina pigment epitelindeki disfonksiyonların da diffüz makula ödeme katkıda bulunduğu düşünülmektedir (121).

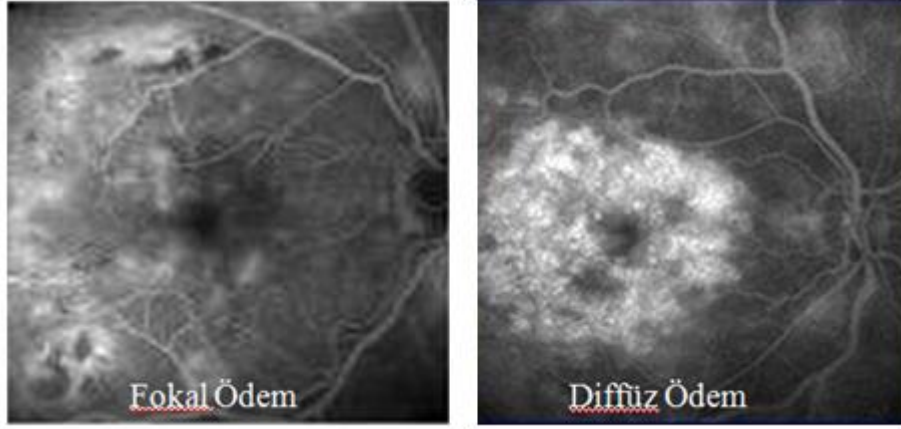
Diffüz diyabetik makula ödeminde oküler risk faktörleri artmış mikroanevrizma sayısı, genişlemiş FAZ, ileri diyabetik retinopati varlığı ve vitreomakuler traksiyondur. Sistemik risk faktörleri ise bozulmuş kan şekeri regülasyonu, ağır ve kontolsüz hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğidir (122).

2.4.2. Fokal Diyabetik Makula Ödemi

Fovea merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal diyabetik makula ödemi olarak isimlendirilir (Şekil 5).

Fokal makula ödemi FFA'da lokalize sızıntı ile karakterizedir. Fokal mikroanevrizma kümesinden kaynaklı sızıntı nedeniyle oluşur. Genellikle bu fokal sızıntı alanları sirsinat görünümde intraretinal lipoprotein birikimlerinden oluşan sert eksudasyonlar ile çevrelidir.

Makula ödemindeki fokal-diffüz ayrımının en önemli nedenlerinden birisi günümüzde artık daha az uygulanan fokal lazer tedavisinin fovea merkezinden 300 mikrondan daha uzakta bulunan fokal diyabetik makula ödemi tedavisinde etkili ve kullanılabilir oluşudur (123,124).



Şekil 5. Fokal ödem ve Diffüz Ödem

ETDRS'nin makula ödemi sınıflamasında ise diyabetik makula ödemi, tedavi gerektirmesine göre klinik anlamlı olmayan ve klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) olarak sınıflandırılmıştır. Bu ayrım günümüz modern görüntüleme cihazlarının olmadığı ve makula ödemi yönetiminin fundus bakışı ve fundus fotoğraflama ile yapıldığı zamanlarda önemli bir yol gösterici yöntem idi.

Bu tanımlamada fokal bir makula ödeminin KAMÖ olarak değerlendirilip tedavi edilmesi için 3 kriter vardır:

- 1) Fovea merkezine 500 mikron mesafede retinal kalınlık artışı ve/veya,
- 2) Fovea merkezinin 500 mikron içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlık artışı ve/veya,
- 3) Fovea merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma (125).

2.5. Diyabetik Makula Ödemi Tedavisi

Günümüzde DMÖ'nün tedavisi lazer fotokoagulasyon, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır.

2.5.1. Lazer Fotokoagülasyon

1984 yılında yayınlanan ETDRS çalışması sonrası klinik anlamlı makula ödeminin klasik tedavisi fokal/grid makula lazeri olmuştur (126). Yine 1985 yılında yayınlanan ETDRS çalışmasında erken lazer tedavisi yapılan hastalarda ertelenmiş lazer tedavisi yapılan hastalara göre 15 harften fazla kayıp yaşayanların oranı anlamlı derecede düşüktür. 1. yılın sonunda bu oranlar erken lazer yapılan grupta 5%, erteleniş lazer tedavisi uygulanan grupta 8%, 2. yılın sonunda erken lazer yapılan grupta 7% erteleniş lazer tedavisi uygulanan grupta 16%, 3. yılın sonunda erken lazer yapılan grupta 12%, erteleniş lazer tedavisi uygulanan grupta 24% olarak bulunmuştur (124).

Lazer tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte retinal dokunun oksijen ihtiyacının azalması ve oksijenin koroid dokusundan retinaya daha rahat ulaşması sayesinde retinanın hipoksik durumunun düzeltilmesinin makula ödeminin azaltılmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lazer yapılan bölgeye komşu alanlarda doku oksijenasyonunun artması ile müller hücreleri ve RPE'den proanjiogenetik büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınımının azaltılmasının da makula ödeminin gerilemesinde etkili olduğu gösterilmiştir (127,128).

Lazer fotokoagülasyon amacıyla Mavi (488 nm) Argon yeşili (514 nm), sarı (577nm), kripton kırmızısı (647 nm), kızılötesi diyot lazer (810 nm) ve ayarlanabilir lazer (560-640 nm) kullanılmaktadır. Günümüzde en çok 514 mikron dalga boyunda Argon yeşili kullanılmaktadır. Dalga boyu arttıkça lazerin doku penetrasyonu artmakta böylece daha az saydam ortamlardan daha iyi geçebilmektedir.

Lazer ışını makulada 3 farklı pigment tarafından absorbe edilir. Bunlar absorpsiyon kapasitelerine göre çoktan aza doğru sıralı olarak melanin, hemoglobin ve ksantofildir. Makula lutea, adını burada yoğun olarak bulunan sarı renkli ksantofil pigmentinden alır. Ksantofil özellikle düşük dalga boylu ışınları absorbe eder. Bu nedenle dalga boyu yeşil lazere göre daha fazla olan sarı lazer,

makula bölgesinde daha güvenli olarak kullanılabilir. Ayrıca yeşil lazere göre daha az saçılma uğramakta ve ara medya saydamlığının azaldığı durumlarda retinal geçişi daha fazla olmaktadır (129).

Maküler lazerler fokal ve grid lazer olarak sınıflandırılabilir. Fokal lazer mikroanevrizmal kaçaklara sekonder oluşan fokal makula ödeminde kullanılırken, grid lazer ise yaygın kapiller kaçaklardan oluşan diffüz makula ödemi tedavisinde kullanılır (124).

Her ne kadar günümüzde intravitreal ajanların kullanımı oldukça artmış olsa da protokol T çalışması göstermiştir ki intravitreal aflibercept yapılan hastaların yüzde 37'sinde, intravitreal bevacizumab yapılan hastaların yüzde 56'sında ve intravitreal ranibizumab yapılan hastaların yüzde 46'sında ilave fokal-grid lazer tedavisine ihtiyaç duymaktadır (130).

Diyabetik makula ödemi tedavisinde kullanılan konvansiyonel lazerlerin yan etkileri olarak ağrı, inflamasyona sekonder makula ödemi, renkli görme ve kontrast duyarlılıkta azalma, görme alanında skotom oluşması, koroidal efüzyon ve oldukça nadir olarak da bruch membranında çatlaklar ile lens hasarı olarak gösterilebilir.

Mikropulse (subliminal) lazer

Bu lazer türünde konvansiyonel lazerden farklı olarak, amaç doku hasarı değil, retina pigment epitelinin nonletal dozda uyarılarak aktive edilmesi, bu sayede dış kan retina bariyerinin pompa fonksiyonunun artırılması ile maküler ödemi azaltan sitokinlerin salınımını sağlamaktır (131,132).

Mikropulse lazerler, lazerin dokuya kesintisiz olarak uygulandığı konvansiyonel lazerlerin aksine, çok küçük aralıklarla kesintili olarak uygulanır. Bu sayede dokuların soğumasına olanak tanınır ve termal doku hasarının önüne geçilmiş olunur. Lazerin uygulandığı aralığa 'on' zamanı, uygulanmadığı aralığa ise 'off' zamanı adı verilir. Genellikle 'on' zamanı 100-300 ms arasında iken 'off'

zamanı 1700-1900 ms arasındadır. ‘On’ ve ‘off’ zamanlarının birbirine oranına çalışma döngüsü (duty cycle) adı verilir (129).

Mikropulse lazer, diyabetik makula ödemeine ek olarak santral seröz koryoretinopati, retinal ven tıkanıklıklarına sekonder makula ödemi gibi retinal hastalıkların da tedavisinde kullanılabilmektedir (133).

Diyabetik makula ödemi tedavisinde günümüzde birinci seçenek olarak kullanılan anti VEGF ajanlarla mikropulse lazerin etkinliğini randomize kontrollü olarak karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte Akhlaghi ve ark. intravitreal bevacizumab tedavisine dirençli diyabetik makula ödemli hastalarda mikropulse lazerin görme keskinliğini arttırdığını ve santral makula kalınlığını azalttığını göstermişlerdir (134).

Vesela ve ark. yaptığı çalışmada ise tek başına mikropulse lazer ile tedavi olan diyabetik makula ödemli hastalarında, makula ödeminde istatistiksel olarak anlamlı azalma ve görme keskinliğinde stabilizasyon sağlandığını göstermişlerdir (135).

2.5.2. Kortikosteroidler

Diyabetik retinopati, patogenezinde inflamatuvar yolakların da etkili olduğu, düşük evreli bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir (40). Diyabetes mellitus hastalarında kronik hiperglisemi, inflamatuvar yanıtın başlıca sebebidir. Hiperglisemi, plazma ve/veya serumda TNF alfa, VEGF, IL-6, ICAM-1, MCP-1, PIGF, IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin artmasına sebep olur. Ayrıca diyabetik hastalarda periferik kanda artmış lökosit sayısı ve lökostaza eğilim mevcuttur. Lökostaz, başta monosit ve nötrofiller olmak üzere, lökositlerin damar çeperine yaklaşması ve ICAM-1 molekülü ile etkileşerek aktive hale gelmeleridir. Aktive lökositler reaktif oksijen ürünleri salarak endotel hasarı ve vasküler okluziyona sebep olur. Vasküler okluzyon ve proinflamatuvar sitokinler permeabilite artışından sorumlu tutulmaktadır (30,136).

Diyabetik retinopatinin inflamatuvar patogenezi göz önünde bulundurulduğunda araştırmacılar, anti inflamatuvar tedavi arayışına girmişlerdir. Bu anlamda steroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, etanercept ve infliximab gibi TNF alfa blokerleri, vitamin C ve vitamin E, statinler, kaptopril ve enalapril gibi ACE inhibitörleri, telmisartan ve olmesartan gibi anjiotensin reseptör blokerleri gibi ajanların sistemik inflamasyonu azalttığını gözlemlemişlerdir. Diyabetik retinopati tedavisinde bu ajanlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (137).

Steroidlerin sistemik kullanımı diyabetik regülasyonu bozduğundan bu ajanların antiinflamatuvar etkisinden faydalanmak amacıyla intravitreal kullanımı gündeme gelmiştir. 2001 yılında ilk defa Jonas ve ark. diyabetik makula ödemi tedavisi amacıyla intravitreal kristalin kortizon uyguladıkları bir hastalarında görme keskinliğinin arttığını göstermişlerdir (138).

Steroidler, hücre zarında bulunan glukokortikoid reseptörleri aracılığıyla fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek fosfolipidlerden araşidonik asit üretimini engeller. Bu sayede inflamatuvar özellikteki prostoglandinler ve lökotrienlerin üretimi de azaltılır. Ayrıca steroidler ICAM-1 ekspresyonunu, lökostazi ve vasküler sızıntıyı azaltır. İç kan retina bariyerini stabilize eder.

Jonas ve arkadaşlarının 2001 yılındaki çalışmalarından bugüne en sık uygulanan intravitreal steroid triamsinolon asetenoiddir. Bunun temel sebebi triamsinolonun göz içindeki yarı ömrünün diğer steroidlere nazaran daha uzun olmasıdır. Triamsinolonun intravitreal yarı ömrü 18,6 gün, deksametazonun ise 3 saattir (139,140). Fakat günümüzde yavaş salınımlı implantlarla bu handikap büyük oranda aşılmıştır. Tek bir Ozurdex Deksametazon implant (Allergan, Dublin, İrlanda) ile 3 ila 5 ay arasında göz içi etkinlik sağlanırken, İluvien Fluosinolon implant (Alimera Sciences, Atalanta, ABD) ve Retisert Fluosinolon implant (Bausch and Lomb, Rochester, ABD) ile sırasıyla 36 ay ve 48 aya varan göz içi etkinlik sağlanmaktadır (141,142,143).

DRCR.net protokol B çalışması diyabetik makula ödeminin tedavisinde intravitreal triamsinolon asetenoid ile fokal/grid lazerin karşılaştırıldığı 693 hasta ve 840 gözün dahil edildiği çok merkezli randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışma sonucunda 1. yılın sonunda steroid ve lazer grubu arasında anlamlı bir fark izlenmezken, ikinci yılın sonunda görme keskinliği lazer grubunda TA gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca katarakt ve göz içi basınç artış oranları TA gruplarında lazer grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek izlenmiştir (144).

Peribulber steroid uygulamalarından en önemli olanı ise subtenon steroid enjeksiyonudur. Qamar ve arkadaşlarının diffüz diyabetik makula ödemi olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında subtenon triamsinolon asetenoidin intravitreal triamsinolon asetenoid ile benzer etkinliğe sahip olduğu, yan etki açısından ise subtenon uygulama ile daha az göz içi basıncı artışı olduğu gösterilmiştir (145).

2.5.3. Anti-VEGF Tedavisi

VEGF'in DMÖ fizyopatolojisinde vasküler geçirgenlikten sorumlu başlıca ödematöz faktör olduğu, vasküler endotel hücre büyümesi ve neovaskularizasyonda rol aldığı bilinmektedir (146).

Son yıllarda intravitreal anti-VEGF ajanların geliştirilmesiyle birlikte oftalmoloji pratiğinde DMÖ tedavisinde ilk seçenek ajan haline gelmişlerdir (147).

2.5.3.1. VEGF aptamerleri

Aptamer, spesifik hedef moleküle bağlanabilen oligonükleik asit ya da peptidlerdir. Retina hastalıklarında kullanılan tek aptamer, VEGF aptameri olan Pegaptanib (Macugen, Pfizer)'dir. Pegaptanib, VEGF165 izoformuna seçici olarak bağlanır. Pegaptanib ilk olarak yaşa bağlı makula dejenerasansı tedavisinde FDA onayı aldıktan sonra diyabetik makula ödemi tedavisinde de kullanılmaya

başlamıştır. Pacella ve ark. yaptıkları çalışmada bir yılın sonunda 6 haftada 1 intravitreal pegaptanib yapılan hastaların kontrol grubuna göre görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve santral makula kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlemişlerdir (148). Dünya genelinde intravitreal pegaptanib kullanımı diğer anti VEGF antikörlerin yaygınlaşması ile son yıllarda giderek azalma eğilimindedir (149).

2.5.3.2. VEGF antikörleri

Bevacizumab ve ranibizumab, VEGF A'nın bütün izoformlarını inhibe eden rekombinant humanize monoklonal IgG1 antikördür. Yeni rekombinant füzyon proteini olan Aflibercept, VEGF A, VEGF B'ye ek olarak plansental büyüme faktörünü de inhibe eder.

a. Ranizumab:

Ranibizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Escherichia coli hücrelerinde üretilmiş bir monoklonal antikördür. IgG1'in yalnızca Fab parçasından oluşur, Fc kısmını içermez. 48 kDa ağırlığındadır. 0.3 mg'lık dozu 2012 yılında FDA onayı almıştır. DMÖ tedavisinde FDA onayı alan ilk ajandır. Restore ve Resolve çalışmaları sonrası 2012 yılında 0.5 mg'lık dozu EMA onayı almıştır. Ülkemizde de 0.5 mg'lık pozoloji kullanılmaktadır.

Diyabetik maküler ödeme bağlı görme bozukluğu olan hastalarda ranibizumabın klinik güvenlik ve etkinliği randomize kontrollü, çift kör çalışmalar olan Resolve ve Restore çalışmaları ile değerlendirilmiştir.

Resolve çalışması Faz II bir çalışma olup, çalışmaya 151 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan 49 hasta sham grubu, 51 hasta 0.3 mg ranibizumab grubu, 51 hasta da 0.5 mg ranibizumab grubu olarak randomize edilmiştir. 1. yılın sonunda ranibizumab gruplarında 10,3 harf kazanımı izlenirken, sham grubunda 1,4 harf kaybı izlenmiştir ($p<0,0001$). 10 harften fazla görme kazanımı sağlayan

hasta oranı ranibizumab grubunda %60,8 iken, sham grubunda %18,4 olarak bulunmuştur ($p<0,0001$) (150).

Restore çalışması Faz III bir çalışma olup, maküler lazer ile tek başına ranibizumab ve ranibizumab ile kombine maküler lazer tedavisi karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 345 hastadan 115'i tek başına ranibizumab, 118'i ranibizumab ile kombine maküler lazer, 110'u maküler lazer tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir. 1. yıl sonunda harf kazanımı sırasıyla 6,1, 5,9, 0,8 harf idi. 1. yılın sonunda santral makula kalınlığındaki azalma sırasıyla 118,7, 128,3 ve 61,3 μm olarak izlenmiştir($p<0,001$) (151).

RIDE ve RISE çalışmaları benzer şekilde tasarlanan, çok merkezli, randomize kontrollü, çift kör faz 3 çalışmalardır. Ranibizumab tedavisi ile sham grubu karşılaştırılmıştır. RIDE çalışmasında 382 hastadan 130'u sham grubu, 125'i 0.3 mg ranibizumab grubu, 127'si 0.5 mg ranibizumab grubu olarak randomize edilmiştir. 24. ayda, 15 harften fazla vizyon artışı sağlanan hastaların oranı sırasıyla %12,3, %33,6 ve %45,7 olarak bulunmuştur. 24. ayda harf kazanımları sırasıyla 2,3, 10,9 ve 12 harf idi. Santral makula kalınlığındaki azalmalar sırasıyla 125,8, 259,8, ve 270,7 μm olarak izlenmiştir ($p<0,001$). RISE çalışmasında ise 377 hastadan 127'si sham grubu, 125'i 0.3 mg ranibizumab grubu, 125'i 0.5 mg ranibizumab grubu olarak randomize edilmiştir. 24. ayda, 15 harften fazla vizyon artışı sağlanan hastaların oranı sırasıyla %18,1, %44,8 ve %39,2 olarak bulunmuştur. 24. ayda harf kazanımları sırasıyla 2,6, 12,5 ve 11,9 harf idi. Santral makula kalınlığındaki azalmalar sırasıyla 133,4, 250,6, ve 253,1 μm olarak izlenmiştir($p<0,001$) (152).

Çalışma sonucunda ranibizumabın diyabetik makula ödemi tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu gözlenince çalışma 36 aya uzatılmıştır. Bu süre zarfında sham grubundaki hastalara da aylık ranibizumab enjeksiyonları yapılmıştır. DMÖ'lü hastalarda ranibizumabın etkinliğinin 3. yılda da devam ettiği izlenmiştir (153).

b. Bevacizumab:

Bevacizumab (Avastin®; Genentech) (Altuzan®; Roche), Çin hamster'i over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen 149 kilo dalton (kDa) ağırlığında, yüzde 93'ünün insan yüzde 7'sinin fare genetik sekansından oluşturulduğu bir rekombinant monoklonal IgG1 antikorudur (154,155).

Metastatik kolorektal kanserlerin tedavisi için onay almış olsa da faz 3 çalışması olmaması nedeniyle intravitreal olarak off-label kullanılmaktadır. DMÖ, retinal ven okluzyonlarında, YBMD ve diğer hastalıklara sekonder gelişen koroidal neovasküler membran tedavisinde kullanılır. Etkinliği 4-6 hafta arasında devam eder. Genel olarak tercih edilen dozu 1.25 mg'dır. Göz için üretilmiş bir preparatının olmaması nedeniyle flakonun 1.25 mg'lık dozlara bölünmesi gerekmektedir. Bu da ilaç etken maddesinin eşit dağılamamasına ve endoftalmi riskinin artmasına sebep olabilmektedir (156).

Sivaprasad ve ark.'nın yaptığı çalışmada 42 göze 1.25 mg intravitreal bevacizumab uygulanmış, 38 göze maküler lazer tedavisi uygulanarak sonuçları karşılaştırılmıştır. Birinci grupta 6 hafta aralıklarla 3 yükleme dozu sonrasında gerektiğinde tekrar intravitreal enjeksiyon uygulanırken ikinci grupta hastalara gerekli görüldüğünde tekrar fokal/grid lazer uygulaması yapılmıştır. İkinci yılın sonunda birinci grupta 8.6 harf kazanımı olurken ikinci grupta 0.5 harf kaybı olmuştur (157).

DRCR.net'in 660 hastanın dahil edildiği Protokol T çalışmasında bevacizumab (1.25 mg), ranibizumab (0.3mg) ve aflibercept (2.0mg) tedavileri birebir karşılaştırılmıştır. 2 yılın sonunda görme kazanımı aflibercept grubunda 12.8 harf, ranibizumab grubunda 12.3 harf ve bevacizumab grubunda 10 harf olarak bulunmuştur. Aflibercept ile Ranibizumab arasında ve Ranibizumab ile Bevacizumab arasında klinik olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0.18$), Aflibercept ile Bevacizumab arasında Aflibercept lehine anlamlı bir fark saptanmıştır($p=0.02$). Ayrıca Aflibercept grubu daha az lazere ihtiyaç göstermiştir (158,159).

c. Aflibercept:

Aflibercept (EYLEA®; Bayer), VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü inhibe eden 115 kDa ağırlığında, VEGFR1 ve VEGFR2'nin ekstraselüler kısmı ile IgG1'in Fc parçasının füzyonu ile elde edilen bir proteindir. Aflibercept, Çin hamsteri over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. Aflibercept, VEGF-A'ya bevacizumab ve ranibizumabdan çok daha yüksek bir afinite ile bağlanır (160). Böylece daha düşük dozlarda daha uzun süreli etki sağlamaktadır (51).

2012 yılında Avrupa'da EMA tarafından, 2014'te ise ABD'de FDA tarafından DMÖ için onay almıştır.

Aflibercept'in etkinliğinin değerlendirildiği en önemli çalışmalardan ikisi DaVinci çalışması ile VIVID/VISTA çalışmalarıdır. DaVinci çalışması, afliberceptin DMÖ'deki etkinlik ve güvenilirliğinin maküler lazer ile karşılaştırıldığı çalışmadır. DMÖ'lü 221 gözün dahil edildiği randomize, çift-kör, çok merkezli, bir faz 2 klinik araştırmadır. Aflibercept tedavisi alanlar 4 gruba ayrılmıştır. 1. grupta her 4 haftada bir 0,5 mg aflibercept yapılanlar (0.5q4), 2. grupta her 4 haftada bir 2 mg aflibercept yapılanlar (2q4), 3. grupta ilk 3 ay ayda bir, sonra her 2 ayda bir 2mg aflibercept yapılanlar (2q8), 4. grupta ise ilk 3 ay ayda bir, daha sonra ihtiyaç halinde aflibercept yapılanlar (PRN) bulunmaktadır. Kontrol grubunda ise maküler lazer yapılan hastalar yer almıştır. 52. haftanın sonunda harf kazanımı 0.5q4, 2q4, 2q8, PRN grupları için sırasıyla 11, 13,1, 9,7, 12 harfti. Lazer grubunda ise 1,3 harf kaybı izlenmiştir. 15 harften fazla görme keskinliği artışı olan hasta oranları sırası ile %40,9, %45,5, %23,8 ve %42,2 idi. Maküler lazer grubunda hastaların %11,4 'ünde 15 harften fazla görme keskinliği artışı izlendi (161).

VIVID ve VISTA çalışmaları, afliberceptin DMÖ'deki etkinlik ve güvenilirliğini maküler lazerle karşılaştıran benzer şekilde dizayn edilmiş faz 3, çok merkezli, randomize çift kör çalışmalardır. VIVID çalışması Avrupa, Japonya ve Avusturalya'da yapılırken VISTA çalışması ise Amerika Birleşik

Devletleri'nde yürütülmüştür. Çalışmaya 872 DMÖ olan göz dahil edildi. Hastalar her 4 haftada bir 2.0 mg aflibercept yapılanlar(2q4), ilk 5 ay ayda bir sonra her 2 ayda bir 2.0 mg aflibercept yapılanlar(2q8) ve maküler lazer yapılan hastalar olarak 3 gruba ayrıldı. 148. haftanın sonunda harf kazanımı VIVID çalışmasında sırası ile 10,3, 11,7, 1,6 harfti ($p<0.0001$). VISTA çalışmasında sırası ile 10,4, 10,5, 1,4 harfti ($p <0.0001$). 15 harften fazla görme keskinliği artışı olan hasta oranları VIVID çalışmasında sırası ile %41,2, %42,2 ve %18,9 idi ($p <0.0001$). VISTA çalışmasında ise sırası ile %42,9, %35,8 ve %13,6 idi ($p <0.0001$). Sistemik advers olayların görülme sıklığı tüm tedavi gruplarında benzerdi (162).

2.5.4. Cerrahi Tedavi

Günümüzde DMÖ tedavisinde intravitreal anti VEGF ve steroid tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen bir kısım hasta bu tedavilere yeterince yanıt verememektedir. Bu hastalarda vitre içindeki AGE'lerin, inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin cerrahi olarak uzaklaştırılması, bu hastalarda makula ödemi azaltabilmektedir (163).

PPV'nin diğer avantajları arka vitre dekolmanı oluşturması, epiretinal ve internal limitan membranın soyulabilmesi (164), retinal oksijenasyonun artması, retinal vazokonstrüksiyonun indüklenmesi (165) ve vitreomaküler traksiyonların azaltılması olarak sıralanabilir (166). Sonuç olarak diyabetik makula ödeminde intravitreal tedavilere yanıtı olmayan hastalarda, vitreomaküler traksiyon, ayrılmamış ya da gergin arka hyaloid varlığında PPV düşünülebilir. Fakat vitrektominin cerrahi risklerini göz önünde bulundurmak gerekir. Ayrıca, PPV'nin bazı intravitreal ajanların eliminasyon süresini kısaltabileceğini ifade eden yayınlar olmakla birlikte (167,168) bunun aksini ifade eden çalışmalar da mevcuttur (169,170).

2.5.5. DMÖ Tedavisinde Gelecekteki Tedavi Seçenekleri

Abicipar pegol

Ranibizumaba benzer şekilde VEGF-A'nın tüm izoformlarına ranibizumab'tan daha yüksek bir afinite ile bağlanır. İntravitreal yarı ömrü ranibizumab'tan belirgin olarak fazladır (sırasıyla 13 gün ve 7,2 gün) (171).

18 diyabetik makula ödemi olan hastanın dahil edildiği FAZ I/II çalışmasında tek doz abicipar pegol ile 3. ayın sonunda 10 harfe kadar görme keskinliğinde artış izlenmiştir (172).

Abicipar pegol'ün FAZ III çalışması olan REACH çalışmasında neovasküler yaşa bağlı makula dejeneresansı olan hastalarda ranibizumab ile etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Abicipar pegol ile daha fazla harf kazanımı izlenmiştir. Ayrıca abicipar pegol'ün etkinliğinin 3 aya kadar devam edebildiği ifade edilmiştir (173).

Conbercept

Conbercept, Çin hamsteri over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. 143 kDa ağırlığındadır. Yapısal olarak aflibercept'e çok benzemektedir. Tıpkı aflibercept'te olduğu gibi VEGF-A'nın yanı sıra VEGF-B ve PlGF-1'i inhibe eder.

Diyabetik makula ödemindeki etkinliğinin ranibizumab ile karşılaştırıldığı bir derlemede, her iki ajan ile benzer sonuçlar elde edildiği ifade edilmiştir (174).

Brolucizumab

Brolucizumab, tek zincirli antikor frangmanı yapısında olup VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe etmektedir. Yaşa bağlı makula dejeneresansı tedavisinde FDA onayı almıştır. 26 kDa ağırlığında olması nedeniyle hayvan çalışmalarında

retinal penetrasyonunun daha iyi olduğu ve sistemik eliminasyonunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir (175). Brolucizumab'ın diyabetik makula ödemi tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliğini aflibercept ile karşılaştıran FAZ III çalışması olan KESTREL çalışmasının 2020 yılındaki sonuçları beklenmektedir (176).

2.6. Mikroperimetri

Oftalmolojide hasta takibinde santral görme keskinliği çok önemli bir yer tutsa da hastanın görme fonksiyonunu tam olarak yansıtmamaktadır. Hastaların hayat kaliteleri açısından merkezi görme keskinliğinin yanı sıra görme alanının ne kadarını görebildiği ve varsa skotomların yaygınlığı ve durumu önemlidir.

Örneğin glokom hastalarında merkezi görme keskinliği uzun bir süre korunabilmektedir fakat hastalar ciddi bir perifer görme alan kaybı yaşayabilmektedirler. Bu nedenle oftalmoloji pratiğine görme alanını değerlendirmek üzere standart otomatize perimetre (SAP) cihazları girmiştir. Goldmann kinetik perimetrisi ile Humphrey ve Octopus statik perimetreleri bu cihazlara örnektir.

Standart otomatize perimetre (SAP) cihazları hastanın özellikle perifer görme alanını değerlendirmekte oldukça başarılı olsa da maküler patolojili düşük görme keskinliği olan, santral görme alanında ciddi harabiyet olan ve nistagmusu olan hastalarda kullanımı oldukça sınırlı olmaktadır (177). Bu hastaların makula patolojilerinin değerlendirilmesinde psikofizyolojik testlerden biri olan mikroperimetri kullanılabilmektedir (178).

Mikroperimetri cihazları makula üzerinde önceden belirlenmiş olan noktalara değişken şiddette uyarılar vererek ilgili anatomik noktanın fonksiyonel durumunu ortaya koyar ve bu noktaların retinal sensitivitelerinin değerlendirilmesini sağlar. Böylece hızlı, güvenilir ve noninvazif bir yöntem ile retinanın anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesi kombine edilmiş olur (179).

İlk mikroperimetri cihazı 1982 yılında Rodenstock firması tarafından üretilen Tarayıcı Lazer Oftalmoskop (Scanning Laser Ophthalmoscop, SLO 101, Münih, Almanya) 'tur (180). Sonraki yıllarda MP-1 (Nidek Inc., Padova, İtalya), OPKO/OTI (OPKO Instrumentation, Miami, FL, ABD), MAIA (CenterVue Inc., Padova, İtalya) gibi çeşitli mikroperimetri cihazları oftalmoloji pratiğine girmiştir.

Mikroperimetri cihazları görme alanın değerlendirilmesinde standart otomatize perimetre (SAP) 'ye göre daha üstün bir yöntemdir (181).

Mikroperimetri cihazları gerçek zamanlı göz takip sistemi sayesinde fiksasyon kayıplarını düzeltmekte ve hastanın fiksasyon yeri ve stabilitesi hakkında bilgi vermektedir. Hastanın test sırasında fiksasyon noktasını görmek için kullandığı odak Preferred Retinal Locus (PRL) 'Tercih Edilen Retinal Loküs' olarak adlandırılmaktadır. PRL foveolar olduğu zaman fiksasyon santral, ektrafoveolar olduğu zaman eksantrik fiksasyon tanımlaması yapılır. Genellikle bir adet PRL oluşurken bazı hastalarda birden fazla PRL de mevcut olabilmektedir (182).

Mikroperimetri cihazlarında uyaranlar arasındaki mesafe standart otomatize perimetre (SAP) cihazlarındaki uyaranlar arasındaki mesafeden daha düşüktür. Böylece daha küçük bir alan değerlendirilmekte ve daha spesifik sonuçlar elde edilmektedir (183).

Özellikle düşük görme seviyesindeki hastalarda, Standart Otomatize Perimetre (SAP) cihazları ile 5 dereceden küçük skotomlar gösterilemeyebilmekte ve ayrıca skotomların tam yeri, şekli ve yoğunluğu hakkında eksik veriler elde edilebilmektedir (184).

Standart otomatize perimetre (SAP) cihazlarında uyaranlar gözün önünde okuma mesafesinde bulunan bir perdeye aktarılırlar, bu nedenle presbiyopik hastalarda yakın tashih gerekmektedir. Mikroperimetride ise uyaranlar doğrudan retina üzerine düşürülmektedir. Bu nedenle yakın düzeltme gerekmez, sadece hastanın mevcut refraksiyon kusurunun düzeltilmesi yeterlidir. Mikroperimetri 1

cihazı (MP-1, Nidek Instruments, Padova, İtalya) -15D ile +15D arasındaki refraksiyon kusurlarını düzeltebilmektedir.

MP-1 cihazı 2003 yılında Nidek firması tarafından tanıtılmıştır. SLO cihazında bulunmayan göz takip sisteminin bulunduğu bu cihaz mikropereometri tarihi açısından önemli bir sıçrama noktasıdır. MP-1 cihazı uyarılar için likit-kristal bir ekran kullanmaktadır. Bu ekrandan infrared kamera ile yüksek çözünürlüklü (768×576) fundus görüntüleri elde edilmektedir.

Mikropereometri cihazları ile 2 temel veri elde edilmektedir: Retinal sensitivite değerleri ve fiksasyon değerleri. Fiksasyonun lokalizasyonunun ve stabilizasyonunun değerlendirilmesi Fujii ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışma ile standardize edilmiş ve literatürde kabul görmüştür. Cihaz yazılımları da bu standardizasyona göre sonuç vermektedir (185).

Fiksasyon lokalizasyonu:

Fiksasyonun lokalizasyonu, merkezi fovea olan 700 mikron çaplı yani yaklaşık 2 derece çapındaki hayali daireye göre kategorize edilmektedir. ‘Tercih Edilen Retinal lokus’ (PRL)’u tarifler.

1)Ağırlıklı olarak merkezi fiksasyon (L1): Fiksasyon noktalarının yüzde 50’sinden fazlası santral 2 derece içindedir.

2)Zayıf merkezi fiksasyon (L2): Fiksasyon noktalarının yüzde 25’inden fazlası ve yüzde 50’sinden azı santral 2 derece içindedir.

3)Eksantrik fiksasyon (L3): Fiksasyon noktalarının yüzde 75’inden fazlası santral 2 derece dışındadır.

Fiksasyon stabilitesi

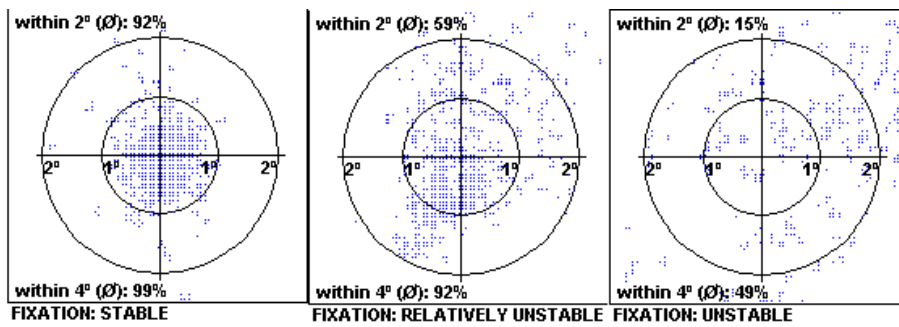
Fiksasyon stabilitesi hastanın ‘Tercih Edilen Retinal Lokus’ (PRL)’unun lokalizasyonundan bağımsız olarak fiksasyon noktalarının birbirine ne kadar yakın olduğunun değerlendirilmesidir. Yani eksantrik fiksasyona sahip bir hastanın fiksasyonu stabil fiksasyon olarak değerlendirilebilir.

Fiksasyon stabilitesi 3 kategoriye ayrılır;

1) Stabil fiksasyon (S1): Fiksasyon noktalarının yüzde 75’inden fazlasının, merkezi tüm fiksasyon noktalarının ağırlıklı merkezi olan 2 derecelik dairesel alan içinde olmasıdır.

2) Rölatif stabil olmayan fiksasyon (S2): Fiksasyon noktalarının yüzde 75’inden azının, merkezi tüm fiksasyon noktalarının ağırlıklı merkezi olan 2 derecelik dairesel alan içinde ve yüzde 75’inden fazlasının merkezi tüm fiksasyon noktalarının ağırlıklı merkezi olan 4 derecelik dairesel alan içinde olmasıdır.

3) Stabil olmayan fiksasyon (S3): Fiksasyon noktalarının yüzde 75’inden azının, merkezi tüm fiksasyon noktalarının ağırlıklı merkezi olan 4 derecelik dairesel alan içinde olmasıdır.



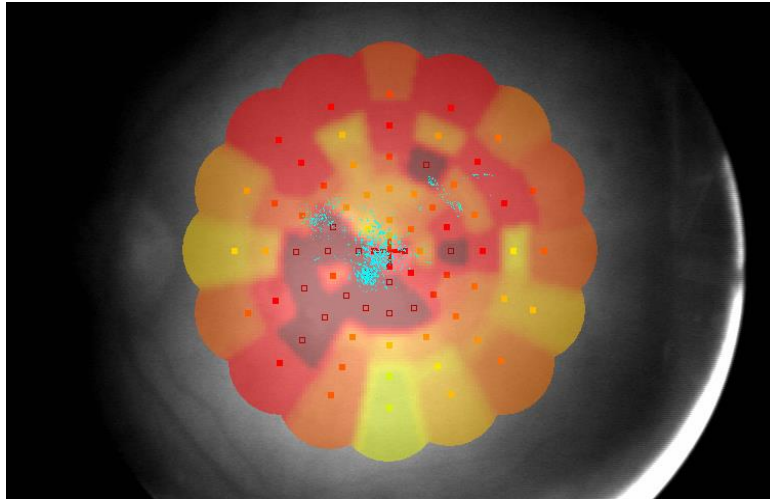
Şekil 6. Mikroperimetri testi sonucunda fiksasyon stabilite analiz örnekleri.

Retinal duyarlılık:

MP-1 testi 45 derecelik görüş alanına kadar genişletilebilen bölgede retinal duyarlılık analizi yapar. Cihazın arka plan parlaklığı 1.27 cd / m²'dir.

Programlanabilir bir yansıtım sistemi makuler alanda modüle uyarıların verilmesini sağlar. Uyarılar, 640x480 piksel çözünürlüklü bir sıvı kristal ekran üzerinde sunulur. Sunulabilecek en yüksek uyarın yoğunluğu 127 cd / m²'dir. Stimulus uayaranları 0 ila 20 dB arasında değişir. Tıpkı standart otomatize perimetre (SAP) cihazlarında olduğu gibi stimulusun büyüklüğü Goldmann I ile V arasında değiştirilebilmektedir. Stimulusun süresi ise 100ms ile 2000ms arasında değiştirilebilmektedir. Test için 4-2, 4-2-1, Raw ve Fast merdiven stratejileri kullanılabilir.

Bir mikropereometri için çeşitli desenler yapılandırabilir veya önceden belirlenmiş paternlerden birini seçebilir. Fiksasyon hedefinin sayısı, şekli, boyutu, kalınlığı, rengi ve konumu da değiştirilebilmektedir. Her ne kadar cihaz, bu parametrelerin değiştirilmesine olanak sağlasa sadece 4-2, 4-2-1, raw stratejilerinde; stimulus boyutunun Goldmann III boyutunda ve stimulus süresinin 200 ms olduğu durumlarda 'Lokal defekt haritası' çıktısı vermektedir. İzleme fonksiyonu (follow up), aynı hastanın aynı lokasyonda ve daha önceki herhangi bir mikropereometri muayenesinde tanımlanan koşullarla otomatik olarak yeniden test edilmesini sağlar.



Şekil 7. DMÖ'lü olguda MP-1 mikropereometri görüntüsü

2.7. Optik Koherens Tomografi Anjiografi

Günümüzde retina ve optik disk incelemelerinin ayrılmaz bir parçası olarak yer eden OKT, 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından tanıtılmasından sonra (186), yazılım ile teknoloji ve tasarımdaki ilerlemeler neticesinde sadece yapısal değil aynı zamanda retina ve optik diske ait fonksiyonel ve vasküler bilgiler de sağlamaya başlamıştır. Bu teknolojik gelişmelerden birisi de Optik Koherens Tomografi Anjiografi'nin (OKTA) geliştirilmesidir (187).

OKTA'nın gelişiminde ilk basamak olarak 1997 yılında Chen ve ark.'nın yapmış olduğu, civciv koryoallantoyik membranında ve kemirgen cildinde kan akımını in vivo olarak gösterdikleri çalışma örnek gösterilebilir. Optical Doppler Tomography (ODT) adını verdikleri bu yöntem, doppler ve OKT'nin kombine edilmesi prensibine dayanıyordu. Fakat elde edilen görüntü kalitesi kalitesi ve çözünürlük oldukça düşüktü (188).

2007 yılında Fingler ve arkadaşları (SD-OKT) ile elde edilen iki bitişik B-tarama arasındaki faz farkını ölçerek, bir zebra balığında vasküler yapıları in vivo noninvazif olarak göstermeyi başardı (189).

2011 yılında Jonathan ve arkadaşları, OKT ile B tarama kesitlerinde yansıyan benek paterninin vasküler yapılarda statik dokulara göre daha kuvvetli olduğunu ve kan akımına bağlı olarak zamanla değiştiğini gözlemlediler. Aynı noktadan yapılan ardışık B-taramalarda statik dokularda korelasyon değeri yüksekken, akımın olduğu alanlarda korelasyon değeri düşüktü. B-taramalar arasındaki amplitüd dekorelasyonunu değerlendiren yazılımla akım, mikrosirkülasyona da duyarlı bir biçimde değerlendirilmiş oldu (190).

2012 yılında Jia ve arkadaşları, preperimetrik glokom hastalarında yaptıkları çalışmalarında OKT spektrumunu daha dar bantlara bölerek, dekorelasyon haritasında kitlesel hareketin oluşturduğu gürültüyü azalttılar. Split Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography (SSADA) adını verdikleri bu yöntemle

OKTA görüntülerinde önemli bir problem olan pulsatil gürültünün azaltılmasında önemli bir basamak atlanmıştır (191).

OKTA, retina koroid ve ön segmentin vasküler yapılarını kontrast madde kullanmadan gösteren noninvazif bir tekniktir. Aynı bölgeden aldığı ardışık taramalar ile damar içindeki eritrositlerin neden olduğu hareket kontrastını (dekorelasyon) elde ederek damar ağının görülmesini sağlar. YBMD (192), DRP (193), mactel (194), RVO (195), RAO (196), başta pakikoroid neovaskülopati olmak üzere pakikoroid spektrum (197), PAMM (198) yanısıra optik sinir hastalıkları glokom ve iskemik optik nöropati tanı ve takibinde kullanılabilmektedir (199,200,201).

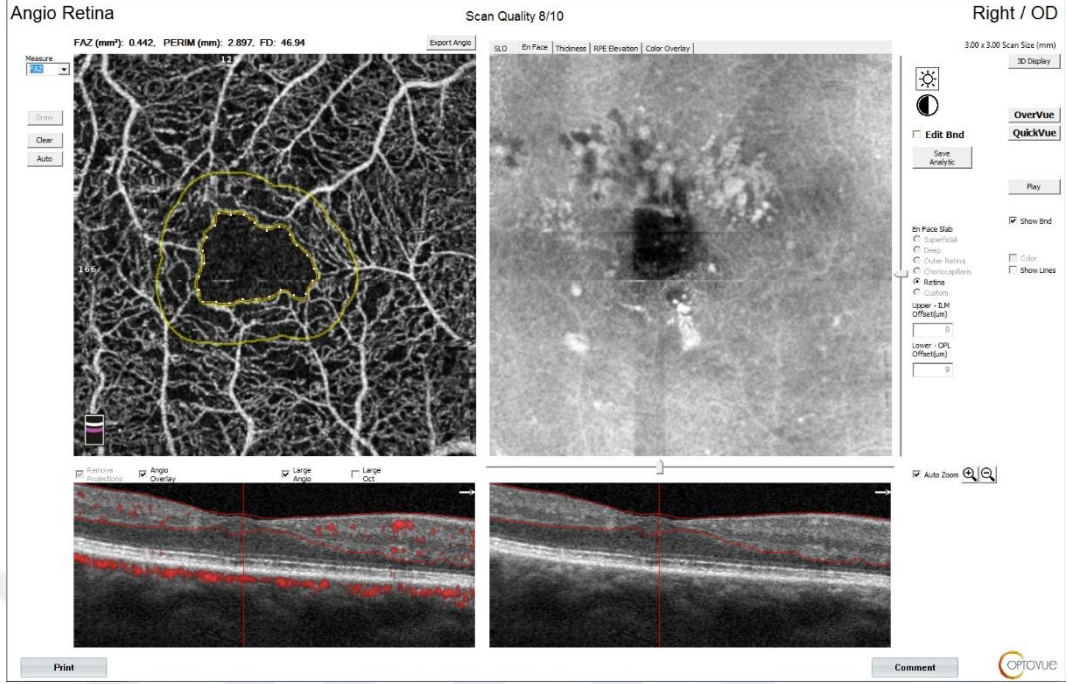
OKTA cihazları yalnızca arka segmenti değil, aynı zamanda ön segment modülleri ile ön segment patolojileri açısından da oldukça kıymetli bilgiler sağlamaktadır.

DRP, RAO, RVO, oküler iskemik sendrom ve üveite sekonder iris neovaskülarizasyonlarının tanı ve takibinde klinisyene yardımcı olabilmektedir. Ayrıca iris tümörlerinin vaskülarizasyonun artışının takibinde kullanılabilmektedir. Yine kornea-refraktif cerrahide OKTA, yardımcı görüntüleme tekniği olarak kullanılabilmektedir. Korneal vaskülarizasyonların takibi, limbal kök hücre yetmezliğinin erken öngörülebilmesi, alıcı yatağın vasküler durumu hakkında klinisyene kıymetli veriler sağlamaktadır (202,203).

OKTA cihazları ile görüntü elde edilirken OKT cihazlarına benzer bir şekilde önce A-taramaları alınır. Cihazlar arasında değişkenlik gösterecek şekilde saniyede 68.000 ile 200.000 arasında A-taramaları alınır. Ardından bu A-taramaları birleştirilerek B-taramalar oluşturulur. Aynı kesitten art arda alınan B-taramalar arasındaki dekorelasyon ile flow imaj veya akım sinyali adı verilen OKTA kesitleri oluşturulur. Bu kesitlerin birleştirilmesi ile 3 boyutlu görüntüler elde edilir.

Cihaz tarafından elde edilen en face görüntüleme, renklendirme sayesinde derinlik bilgisi verecek hale gelebilir. Örneğin yüzeyel damarlar kırmızı derin damarlar yeşile boyanırsa derinlik hakkında fikir elde edilebilir. Ya da segmentasyon özelliği kullanılarak her vasküler pleksus ayrı olarak değerlendirilebilir.

Retinada bugüne kadar tespit edilen 4 vasküler pleksus bulunmaktadır. Bunlar içten dışa sırasıyla; radyal peripapiller kapiller pleksus, yüzeyel vasküler pleksus, intermediyer kapiller pleksus ve derin kapiller pleksus'tur. Radyal peripapiller kapiller pleksus ve yüzeyel vasküler pleksus beraberce superfisyel vasküler kompleksi oluştururken, intermediyer kapiller pleksus ve derin kapiller pleksus derin vasküler kompleksi oluşturur. Bununla birlikte, cihaz yazılımlarında retinal vasküler yapılar segmentasyon ve kantifikasyon hatalarından sakınmak amacıyla sadece yüzeyel ve derin kapiller pleksus olarak ayrılmıştır. Bu 2 vasküler pleksusa ek olarak OKTA cihazları, avasküler dış retina ve koryokapillaris görüntülemeleri ile toplamda 4 en face görüntüleme yapar. Bu 4 görüntüden ETDRS halkasında ilgili retinal bölgenin damar dansite verileri, foveal avasküler alanın (FAZ) genişliği, çevresi ve sirkülaritesinin rakamsal karşılığı olarak 'acircularity index' verileri, FAZ'ın 300 mikron çevresindeki alanda damar dansitesi (FD-300), akım oluşmayan 'nonflow alan'ların genişliği, koroidal neovaskülarizasyonlara ait akım indeksi ve neovaskülarizasyon alanı gibi kantitatif veriler elde edilmektedir.



Şekil 8. DMÖ'lü olguda genişlemiş ve irregüler sınırlara sahip FAZ'ın OKTA görüntüsü

OKTA'nın vasküler yapıyı gösteren diğer bir yöntem olan FFA'ya üstünlükleri olarak daha fazla kantitatif veri sağlaması, kontrast madde kullanılmadığından kontrast madde ilişkili advers olaylar izlenmemesi, gebelere ve nefropatili hastalara rahatlıkla uygulanabilmesi, hızlı ve sınırsız sayıda tekrarlanabilir görüntüler elde edebilmesi, 2 boyutlu görüntü veren FFA'nın aksine 3 boyutlu bilgi verebilmesidir. Ayrıca FFA sadece yüzeysel kapiller pleksus hakkında bilgi verirken OCTA derin kapiller pleksus hakkında da bilgi verir (204).

FFA'nın aksine pupil dilatasyonu gerektirmez. Özellikle diyabetik retinopatili hastalarda erken dönemde kapiller mikrosirkülasyon bozukluğunun geliştiği ve OKTA ile izlenebilen ve fakat FFA'da doğrudan gösterilemeyen bu mikrosirkülasyon bozukluğunun derin kapiller pleksusda daha fazla olduğu gösterilmiştir (205).

FFA'nın OKTA'ya üstünlükleri ise iç ve dış kan retina bariyerlerinin sağlamlığını göstermesi, sızıntıları göstermesi, daha az artefakt oluşturmasıdır.

FFA, çok küçük akımlı mikroanevrizmaları göstermeyen OKTA'nın aksine tüm mikroanevrizmaları gösterir. Ayrıca perifer retina iskemisini göstermede FFA tartışmasız üstündür.

Bugün dünyada klinik ve araştırma amacıyla birçok farklı firmaya ait OKTA cihazları kullanılmaktadır. Bu cihazlar arasında en bilinenler olarak AngioVue (Optovue, Inc., Fremont, California, ABD), Angioscan (Nidek Co Ltd., Gamagori, Aichi, Japonya), VASCAN (MOPTIM Imaging Technique Co. Ltd., Shenzhen, Çin), Triton DRI-OCT (Topcon Corporation, Tokyo, Japonya) ve Angioplex (Carl Zeiss, California, ABD) gösterilebilir.

Kliniğimizde kullanılmakta olan AngioVue (Optovue, Inc., Fremont, California, ABD) cihazı 840 nm dalga boyuna sahip ışık kaynağı ile saniyede 70.000 A-tarama yapar. Bu taramalar sırasında da fundus infrared kamera ile görüntülenmektedir. Elde edilen B-taramalarda cihaz yazılımı ile ILM ile IPL'nin 10 mikron altı arası kapiller doku yüzeysel kapiller pleksus olarak değerlendirilirdir. ILM'nin 10 mikron altı ile OPL'nin 10 mikron üstü arasındaki kapiller doku da derin kapiller pleksusu oluşturur.

Cihazda göz takip sistemi bulunmaktadır. Angio Retina modunda OKTA görüntüleri alınırken önce x eksenini boyunca 304 adet eşit aralıklarla yerleştirilmiş kesitlerde B-tarama yapılır: 'Fast-X scan'. Ardından y eksenini boyunca 304 adet eşit aralıklarla yerleştirilmiş kesitlerde B-tarama yapılır: 'Fast-Y scan'. Bu, cihazın 'Motion Correction Technology' (MCT) yazılımının gereği olarak hareket artefaktlarını azaltmak için yapılır. Her B-tarama 304 A-taramadan oluşur. Angio Retina modunda 3×3 veya 8×8 mm boyutlarında görüntü alınabilmektedir. HD Angio Retina modunda ise OKTA görüntüleri alınırken önce x eksenini boyunca 400 adet eşit aralıklarla yerleştirilmiş kesitlerde B-tarama yapılır: 'Fast-X scan'. Ardından y eksenini boyunca 400 adet eşit aralıklarla yerleştirilmiş kesitlerde B-tarama yapılır: 'Fast-Y scan'. HD Angio Retina modunda her B-tarama 400 A-taramadan oluşmaktadır. HD Angio Retina modunda 6×6 mm'lik görüntüler elde edilmektedir.

Optik disk görüntülemesinde kullanılan HD Angio Disc modunda OKTA görüntüleri alınırken önce x eksenı boyunca 400 adet eşit aralıklarla yerleştirilmiş kesitlerde B-tarama yapılır: 'Fast-X scan'. Ardından y eksenı boyunca 400 adet eşit aralıklarla yerleştirilmiş kesitlerde B-tarama yapılır: 'Fast-Y scan'. HD Angio Disc modunda her B-tarama 400 A-taramadan oluşmaktadır. 4.5×4.5 mm veya 6×6 mm'lik görüntüler elde edilebilir.

Cihaz sadece 3×3 mm ve 6×6 mm'lik retina ve 4.5×4.5 mm'lik optik disk görüntülemelerinde kantitatif veri verebilmektedir. Optik disk ile retina görüntülemeleri ise sadece 6×6 mm'lik görüntüleme seçeneklerinde montajlanabilmektedir.

Hasta kaydı sırasında hastanın göz rengi açık renk veya kuru renk olarak işaretlenir, böylece cihaz otomatik olarak parlaklık ve kontrast ayarlamasını yapar.

Görüntü alınması sırasında; 'Auto Z' butonu aksiyal mesafeyi, 'Auto F' butonu hastanın refraksiyon düzeltilmesini, 'Auto P' butonu polarizasyonu otomatik olarak ayarlar. 'Auto Adjust' butonu ise bu üç fonksiyonun otomatik olarak kombine edilmesini sağlar. Cihaz, -15.00D ile +12.00D arasındaki refraksiyon kusurlarını düzeltebilir.

Signal Strength Index (Sinyal Gücü İndeksi) (SSI): Her çekimin sonunda cihaz tarafından optik koherens tomografi görüntülerinin çekim kalitesine verilen skorlamadır. SSI'nın retina çekimlerinde 39'dan fazla olması, optik disk çekimlerinde 28'den fazla olması önerilir.

Scan Quality Indicator (Tarama Kalite Göstergesi) (SQ): Her çekimin sonunda cihaz tarafından sinyal gücü, göz hareketleri ve görüntü odaklanmasının birlikte değerlendirilmesi ile optik koherens tomografi anjiyografi görüntülemelerine verilen skorlamadır. 1-10 arasında skorlama yapılmaktadır. SQ>6 görüntülerin alınması önerilir.

Cihazın normotif veritabanı 18-82 yaş arasını içermektedir. Fakat 30 yaşın altında sadece 3 sağlıklı hastanın verisi bulunduğundan 18-30 yaş arası dikkatli kullanımı önerilmektedir.

Cihaz glokom ve nörooftalmoloji hastalarının takibinde optik sinir başı (ONH) retina sinir lifi tabakası analizi ve maküler ganglion hücre kompleks (GCC) analizi de yapmaktadır. GCC; ganglion hücrelerinin dendritleri (İç Pleksiform Tabaka) (IPL), hücre gövdeleri (Ganglion Hücre Tabakası) (GCL) ve aksonları (Retina Sinir Lifi Tabakası) (RNFL)'ndan oluşur. Glokom ile nörolojik ve nörooftalmolojik hastaların takibinde RNFL'nin yanısıra GCC'nin de kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (206,207,208).

Optik sinir başı RNFL değerlerinin sağlıklı değerlendirilemediği yüksek miyopili hastalarda GCC takibinin önemi artmaktadır (209).

OKTA cihazları görece yeni bir teknoloji olması nedeniyle yukarıda sayılan avantajlarına ek olarak görüntülemeye bazı kısıtlılıklar oluşturabilmektedir. Özellikle artefaktların OKT cihazlarına göre OKTA cihazlarında daha fazla izlenmesi, kantitatif değerler oluşturulurken hatalı sonuçların oluşabilmesine neden olabilmektedir. Bu artefaktlardan başlıcaları lokalize sinyal kayıpları nedeniyle oluşan artefaktlar, hareket artefaktları ve projeksiyon artefaktlarıdır. Cihaz üreticileri yeni yazılım ve donanımlarla bu artefaktları azaltmayı başarmışlardır.

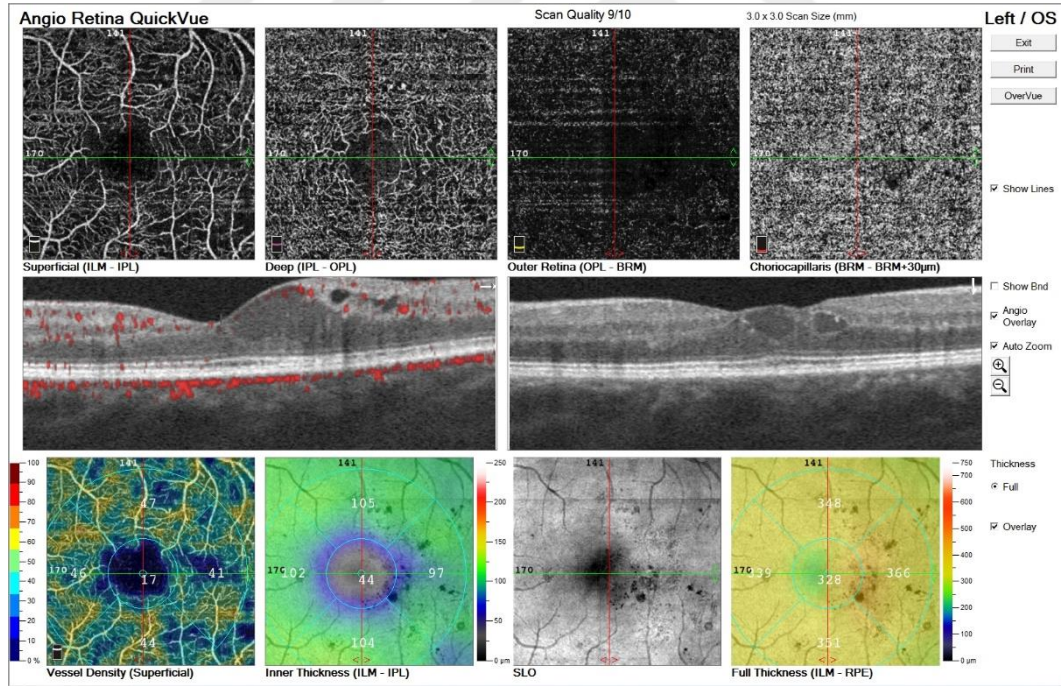
Lokalize sinyal kaybı oluşturan artefaktlara örnek olarak, katarakt, vitre içi hemoraji, vitreus opasiteleri ve kornea opasiteleri gösterilebilir. SSI ve SQ'de önemli düşüslere sebep olan bu artefaktları düzeltmek her zaman mümkün olamayabilmektedir.

Hareket artefaktı; göz, baş ve gövde hareketleri ve kardiyak siklusun koroidde oluşturduğu pulsatil değişiklikler nedeniyle olur. Göz takip sistemi bu artefaktların azaltılmasında önemlidir. Artefaktlı bölgeler yeniden taranarak montajlanır. Transvers hareket beyaz çizgi ve kayma artefaktı yapar, beyaz

çizginin olduğu kesitin taraması sırasındaki göz hareketi yüksek dekorelasyon sinyali nedeniyle beyaz çizgi oluşur. Artefakt düzeltme yazılımları ile bunların çoğu düzeltilebilir.

Aksiyel hareket artefaktları koroiddeki pulsasyona bağlı olarak meydana gelir. Lipid eksüdalar ve PED sınırları aksiyel hareket sırasında yalancı pozitif dekorelasyon sinyali verir. Kesitsel OKT ile anjiyografi karşılaştırılarak bu artefaktlardan kaçınılabılır.

Projeksiyon artefaktı, ışığın vasküler yapılar arasından geçerken RPE'den yansiyarak yalancı bir dekorelasyon sinyali oluşturması nedeniyle oluşur. Kesitsel OKT'de retinanın iç katmanlarından dış katmanlarına uzanan gölgelenmeler olarak izlenir. Optovue cihazında bulunan 'projection artefact removal' (PAR) sistemi ile bu artefaktlar büyük oranda giderilir (210,211).



Şekil 9. DMÖ'lü olguda OKTA görüntüsü

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine görsel bulanıklık şikayetleri ile başvuran ve diyabetik maküler ödem tanısı konularak retina biriminde takibe alınan 31 hastanın 31 gözü çalışmaya dahil edildi. Diyabetik maküler ödem tanısı, binoküler stereoskopik göz dibi muayenesi, makulanın optik koherens tomografi (OKT) incelemesi ve fundus floresein anjiyografi (FFA) özellikleri ile konuldu. Diyabetik maküler ödemli hastalardan yeni tanı konmuş ve daha önce hiç tedavi almamış olgulara anti-VEGF tedavisi önerildi; hastalık ve tedavisi ile ilgili bilgi verildikten sonra hastaların hastalık ve tedavilerini anlayıp anlamadıkları değerlendirilip tedaviye uyum göstereceği öngörülen hastalar çalışmaya alındı.

Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışma onayı alındı. Çalışmaya katılan her hasta ile birebir görüşme yapıldı. Yapılacak uygulamalar ve testler hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Etik kurul tarafından onaylanan onam belgesi beraber okundu ve çalışmadan çıkarılma kriterleri hakkında açıklamalarda bulunularak onamları alındı.

Tüm olgulara çalışmaya başlamadan önce rutin oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinliği, ETDRS eşeli yardımı ile ölçüldü ve okunan harf sayısı kaydedildi. Biyomikroskopik muayeneyi takiben aplanasyon tonometresi yardımı ile göz içi basıncı ölçülerek kaydedildi. Pupilla dilatasyonu sonrası fundus muayenesi 90 diyoptri indirekt non kontakt fundus lensi kullanılarak yapıldı. Bazal muayenelerinde renkli fundus fotoğrafı ile FFA (Model, Zeiss, Vısucam 5000, Almanya) çekimleri yapılarak anjiyografik özellikleri ve lezyon sınıflamaları belirlendi.

Çekilen OKT (Spectralis HRA OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) görüntülemesi ile santral makula kalınlığı ve makula hacmi, eşlik eden vitreoretinal ara yüzey bozuklukları tespit edilerek kaydedildi. Santral makula kalınlığı ve makula hacmi ölçülürken cihazın belirlediği segmentasyon hataları saptandığında, manuel olarak referans çizgileri internal limitan mambran ve Bruch

membranı üzerine getirilerek segmentasyon hataları düzeltildi ve yeni referans çizgileri arasında kalan kalınlık cihazın otomatik merkezileştirme programı kullanıldıktan sonra ölçülerek yeni değerler esas alındı.

Tüm MP-1 (Nidek Inc., Padova, İtalya) çekimleri aynı teknisyen tarafından aynı cihaz yardımı ile yapıldı. MP-1, göz hareketleri için otomatik düzeltmeyle fundusun 45 derecelik görünümünü sağlar. Pupilla dilatasyonu ve karanlık adaptasyonunu takiben her bir denekle ön test eğitimi yapıldı. Kontralateral göz çekim sırasında kapatıldı. Goldmann III beyaz uyaran ile, 4-2 merdiven stratejisi kullanıldı. Rastgele sunulan 68 uyaran bir ızgara ile, merkezi 20 derecelik retinal bölgelere uygulandı. Fiksasyon hedefi 2 derece çaplı kırmızı çarpı olarak ayarlandı. Enstrümanın arka plan parlaklığı 1.27 cd / m² iken, en yüksek uyaran yoğunluğunun parlaklığı 127cd / m²'dir. 200 milisaniye (ms) uyaran sunum süresi ile beyaz bir arka plan üzerinde yansıtıldı. 4-2 merdiven stratejisi seçilerek 0 ila 20 dB arasında değişen şiddetlerde uyaranlar verildi. Cihaz tarafından her uyarılan noktanın son eşik değeri belirlendi. Tüm uyarılan retinal noktaların duyarlılığının ortalaması alınarak 'mean sensitivity' (ortalama retinal duyarlılık değeri) hesaplandı. Her uyarılan noktanın cihaz hafızasında bulunan normotif dataya göre duyarlılık farkı 'lokal defisit' olarak cihaz tarafından haritalandırıldı. Tüm uyarılan noktaların lokal defisit değerlerinin ortalaması alınarak 'mean defect' (ortalama lokal defisit) değeri hesaplandı.

Fiksasyonu değerlendirmek için, hastanın fiksasyon hedefine bakarken muayene sırasında fundus hareketleri izlenir. Otomatik izleme sistemi bir referans karesine göre yatay ve dikey kaymaları hesaplar ve inceleme sırasında hastanın göz hareketlerinin haritasını çıkarır. Kaydedilen tespit noktaları fiksasyon stabilite analizi için üç kategoride sınıflandırıldı (Stabil fiksasyon (S1), Rölatif stabil olmayan fiksasyon (S2) ve Stabil olmayan fiksasyon (S3)). Fiksasyon noktalarının %75'inden fazlası, tüm fiksasyon noktalarının merkezini merkez alan 2 derecelik çaplı bir daire çemberinde ise stabil fiksasyon (S1), fiksasyon noktalarının %75'inden azı 2 derecelik çaplı çember içinde, %75'inden fazlası 4 derecelik çaplı daire içindeyse rölatif stabil olmayan fiksasyon (S2), fiksasyon noktalarının

%75'inden azı 4 derecelik çaplı çemberin içindeyse stabil olmayan fiksasyon (S3) olarak kaydedildi.

Tüm OKTA (Optovue, Inc., Fremont, California, ABD) çekimleri aynı teknisyen tarafından aynı cihaz yardımı ile yapıldı.

Angio Retina modunda 3×3 mm'lik retinal alanda önce x eksenı boyunca 304 adet eşit aralıklarla yerleştirilmiş kesitlerde B-tarama yapıldı. Ardından y eksenı boyunca 304 adet eşit aralıklarla yerleştirilmiş kesitlerde B-tarama yapıldı. Bu kesitler birleştirilerek 3×3 mm'lik OKTA görüntüleri elde edildi.

Görüntü alınması sırasında; 'Auto Adjust' modu kullanılarak hastanın otomatik olarak aksiyal mesafe ve refraksiyon düzeltilmesi ile görüntü polarizasyonunun ayarlanması sağlandı.

Scan Quality Indicator (Tarama Kalite Göstergesi) (SQ): Her çekimin sonunda cihaz tarafından sinyal gücü, göz hareketleri ve görüntü odaklanmasının birlikte değerlendirilmesi ile optik koherens tomografi anjiyografi görüntülemelerine verilen skorlamadır. 1-10 arasında skorlama yapılmaktadır. SQ'nin yetersiz olduğu görüntüler (SQ 6 ve altı) çalışmaya dahil edilmedi. Çekim kalitesi yeterli düzeye gelinceye kadar çekimler tekrarlandı. Uygun olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Cihazda bulunan göz takip sistemi ile hareket artefaktları minimize edildi. Projection Artefact Removal System (PAR) kullanılarak artefaktlar elimine edildi. ETDRS'nin belirlediği santral 1 mm çaplı halkada foveal dansite değeri ile 1-3 mm arası dış halkanın (parafoveal alan); süperior, nazal, inferior ve temporal alandaki yüzeyel ve derin kapiller pleksusların ortalama vasküler dansite değeri not edildi. Ayrıca foveal avasküler alan (FAZ)'ın genişliği ile FAZ etrafındaki 300 mikronluk alandaki damar dansite değeri (FD-300) kaydedildi. Hastalara ilk 3 ay ardışık olarak 1 ay ara ile aylık 1,25 mg intravitreal bevacizumab (Altuzan®; Roche) enjeksiyonu yapıldı.

Hastalara aylık takip randevuları verilerek kontrol muayeneleri yapıldı. Her ay kontrol muayenesinde rutin oftalmolojik muayene yapıldı ve OKT çekildi. İlk enjeksiyon sonrasında 3.ay muayenelerinde mikropereometri ve OKTA çekimleri tekrarlandı.

Tedavi sonrası görme keskinliğinde 10 harf üzerinde artış olanlar grup 1, 5'in altında artış olanlar grup 2 ve 5-10 arası artış olanlar grup 3 olarak belirlendi. Bu gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) Diyabetik maküler ödem tanısının yeni alınmış olması
- 2) Daha önce DMÖ nedeniyle herhangi bir tedavi alınmamış olması
- 3) Çalışmaya alınan göze DRP nedeniyle daha önce lazer fotokoagülasyon işleminin uygulanmamış olması
- 4) OKT ve MP-1 çekimini engelleyecek kornea ve/veya lens üzerinde opasite bulunmaması
- 5) DMÖ dışında damarsal başka bir retinal hastalığının olmaması (YBMD, hipertansif retinopati, ven oklüzyonu gibi)
- 6) Arka segment cerrahisi geçirilmemiş olması (pars plana vitrektomi vb.)
- 7) Daha önce veya yeni enflamatuvar bir göz patolojisinin bulunmaması (üveit vb.)

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- 1) Kontrol muayenelerinin aksatılması
- 2) MP ve OKTA çekimine koopere olunmaması
- 3) Tedaviye devam edilemeyeceğinin beyan edilmesi
- 4) Endoftalmi, retina dekolmanı, vitreiçi kanama vb intravitreal enjeksiyona bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmesi
- 5) Nedeni tedavi ajanına bağlanan sistemik bir komplikasyon gelişmesi

Üçüncü ayda elde edilen EİDGK, göziçi basıncı değerleri, OKT ölçümleri, mikroperimetri ve OKTA ile elde edilen ölçümler başlangıç değerleri ile karşılaştırıldı. Başlangıç mikroperimetri ve OKTA ölçümleri ile başlangıç OKT ve görme keskinliği arasındaki korelasyon istatistiksel testler yardımı ile değerlendirildi. Ayrıca, hastalar görme keskinliğindeki artışa göre gruplandırıldı. Tedavi sonrası görme keskinliğinde 10 harf üzerinde artış olanlar grup 1, 5'in altında artış olanlar grup 2 ve 5-10 arası artış olanlar grup 3 olarak belirlendi. Bu gruplar kendi aralarında OKT, OKTA ve mikroperimetride elde edilen veriler açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz:

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, 18.0 Worldwide Headquarters SPSS Inc.) programı kullanıldı. Görme keskinliği, göziçi basıncı, OKT verileri, OKTA bulguları, mikroperimetri fiksasyon stabilite ve retinal duyarlılık verileri başlangıç değerleri ile karşılaştırılırken ki-kare testi, paired sample t-test ve Wilcoxon testi uygulandı. Hastalar görme keskinliğindeki artışa göre gruplandırıldı. Bu gruplar Kruskal Wallis ve ANOVA testleri ile karşılaştırıldı. Veriler arasında korelasyon değerlendirilirken Pearson bivariate korelasyon analizi kullanıldı. P değeri 0,05 alınarak bu değerin altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalardan bir tanesi miyokard enfarktüsü geçirmesi nedeniyle, 1 tanesi vitre içi hemoraji gelişmesi nedeniyle, 2 tanesi de kontrol muayenelerini aksatma, mikropereometri çekimine uyum gösterememe gibi çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkarıldı. Kalan 31 hastanın tümünde tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki muayenede tetkik ve kontroller eksiksiz olarak yapılabildi. Hastaların 17'si (%54,8) erkek, 14'ü (%45,1) kadındı (Tablo1). Ortalama yaş 57,7 (aralık= 45 ile 71 yaş) yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan gözlerin 13'ü (%41,9) sağ göz, 18'i (%58,1) sol göz idi. Olgular yapılan intravitreal enjeksiyon sonrası 3 ay boyunca takip edildiler. Hastaların 11 tanesinde diyabetes mellitusu ek olarak hipertansiyon eşlik ediyordu. Yapılan muayenelerde hastaların 10'u (%32,2) psödo fakik, 21'i (%67,7) fakik olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalaması 34,2 harfti, 3 aylık tedavi ve takip sonrası EİDGK ortalaması 39,9 harfe ulaştı.

İntravitreal enjeksiyonlar sonrası göz içi basınç yüksekliği izlenmedi. Bir hastada takip sırasında miyokard enfarktüsü, bir hastada da vitre içi hemoraji gelişti. Takip boyunca hastaların hiçbirinde, retinal yırtık, retina dekolmanı ve endoftalmi gibi komplikasyonlar görülmedi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet (erkek/kadın)	17 / 14
Ortalama Yaş (min-maks) (yıl)	57,7 (45-71)
Lateralite (sağ/sol)	13/18
Lensin Durumu (Psödo fakik/fakik)	10/21
Eşlik eden hipertansiyon (var/yok)	11/20

Tedavi sonrası görme keskinliğinde 10 harf üzerinde artış olanlar grup 1, 5'in altında artış olanlar grup 2 ve 5-10 arası artış olanlar grup 3 olarak belirlendi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, lensin durumu, HT varlığı, HbA1C değerleri

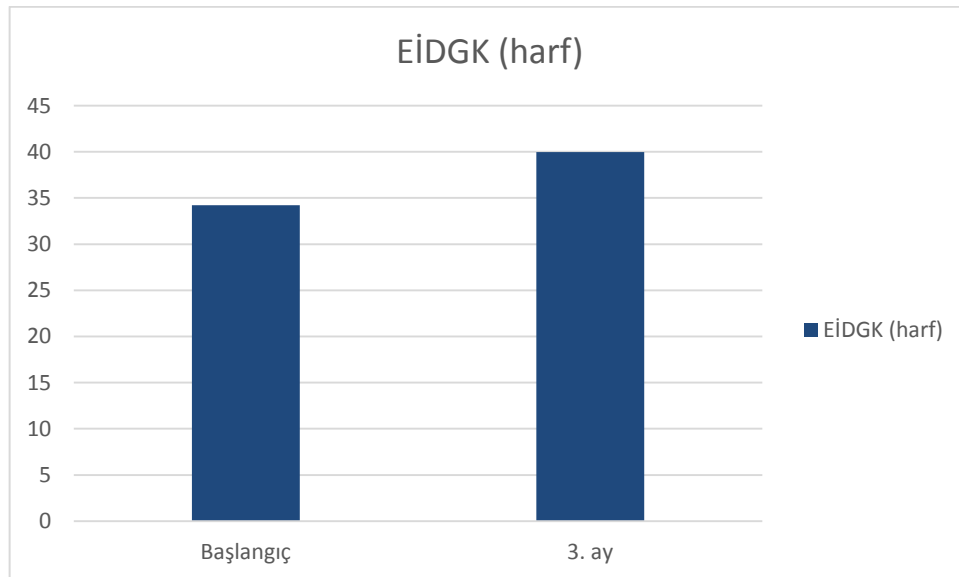
açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,518$, $p=0,261$, $p=0,344$ ve $p=0,405$, $p=0,879$).

Görme Keskinliği Bulguları:

Başlangıçta hastalar arasında saptanan en yüksek EİDGK 43 harf, en düşük EİDGK 16 harf iken 3 aylık takip sonucunda hastalar arasında saptanan en yüksek EİDGK 54 harf, en düşük EİDGK 20 harfe yükseldi. Başlangıçtaki ortalama EİDGK 34,2 harf iken tedavi sonrası 3.ayda ortalama EİDGK'nin 39,9 harf sayısına yükseldiği saptandı (Şekil 10). Başlangıçtaki EİDGK ile 3.ay EİDGK karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo2).

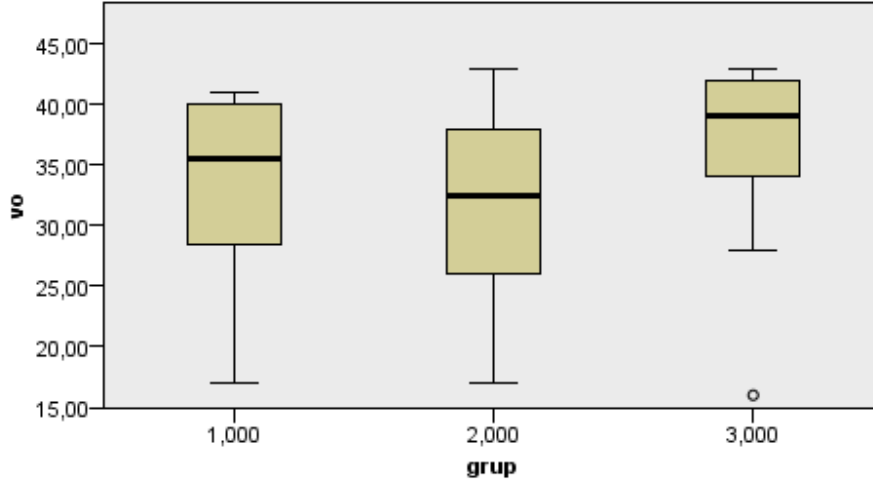
Tablo 2. Olguların tedavi seyri boyunca EİDGK değişimleri

Zaman	Görme Keskinliği	%95 CI (Güven Aralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	34,22±8,09			
3. ay	39,96±10,22	31,25	44,34	<0.001



Şekil 10. EİDGK'nin tedavi seyri boyunca değişimi

Gruplar başlangıç EİDGK açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı izlendi ($p=0,244$).



Şekil 11. Başlangıç EİDGK açısından grupların karşılaştırılması.

Göz İçi Basınç Bulguları:

Tedavi öncesi hastaların ortalama göz içi basıncı 15,51 mmHg, 3.ayda ise 15,67 mmHg idi. Göz içi basıncı değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,665$). Yine benzer şekilde gruplar arasında göz içi basınç değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,392$).

Optik Koherens Tomografi Bulguları:

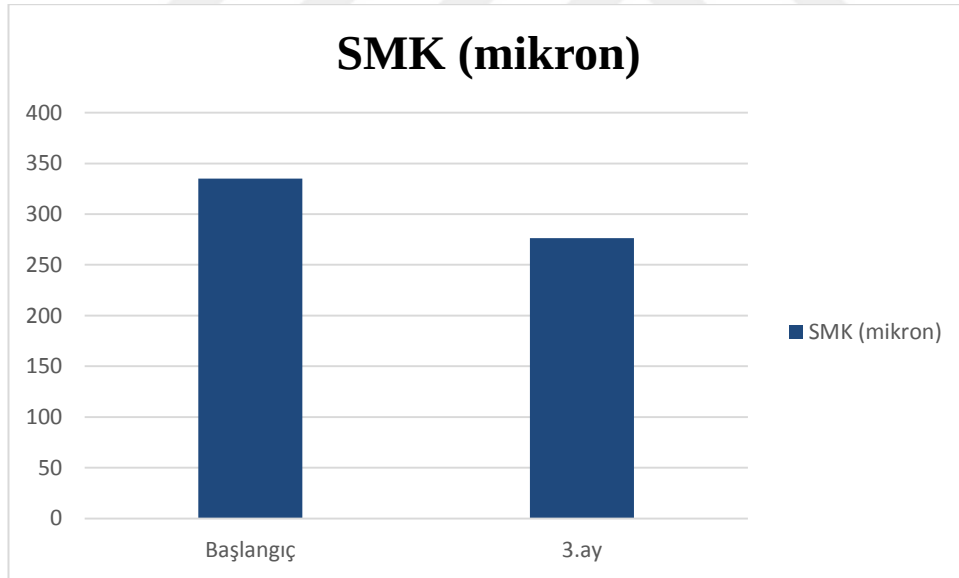
Başlangıç santral makula kalınlığı (SMK) ortalaması 335,2 μm (242-526 μm) iken 3. ayda 276,4 μm (164-455) μm olarak ölçüldü (Şekil 12). SMK'da başlangıç değerlerine göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo3). Başlangıç ortalama makula hacmi 10,21 mm^3 (8,7-13 mm^3) iken 3. ayda 9,63 mm^3 (7,6-12,2 mm^3) olarak ölçüldü (Şekil 13). Makula hacmi 3. ay değerlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 3. Olguların tedavi seyri boyunca santral makula kalınlığı ölçüm değişimleri

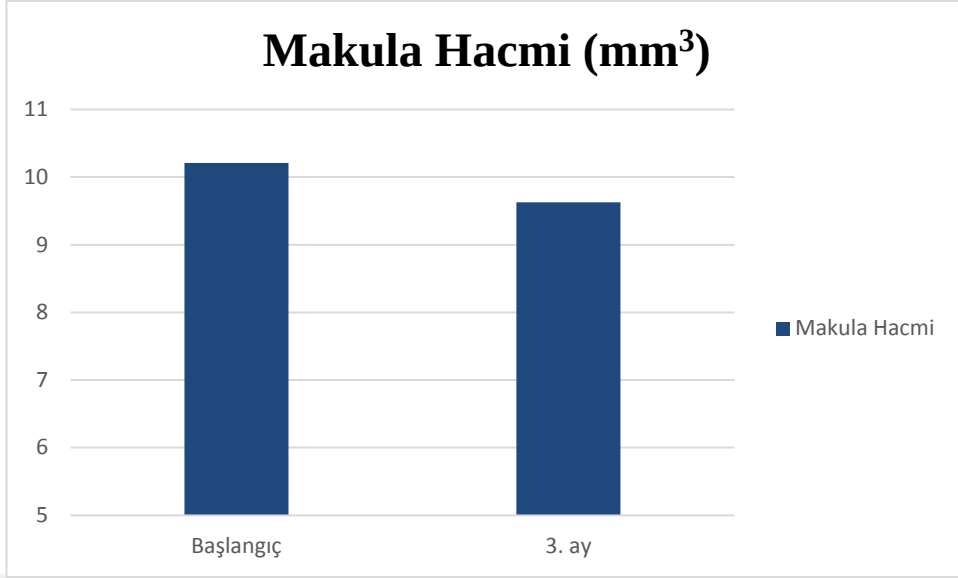
Zaman	Makula kalınlığı (μm)	%95 CI (Güven Aralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	335,2 $\pm$ 85,3			
3. ay	276,4 $\pm$ 79,7	220,8	320,7	<0.001

Tablo 4. Olguların tedavi seyri boyunca makula hacmi ölçüm değişimleri

Zaman	Makula hacmi (mm^3)	%95 CI (Güven Aralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	10,21 $\pm$ 1,25			
3. ay	9,63 $\pm$ 1,18	8,7	10,5	<0.001

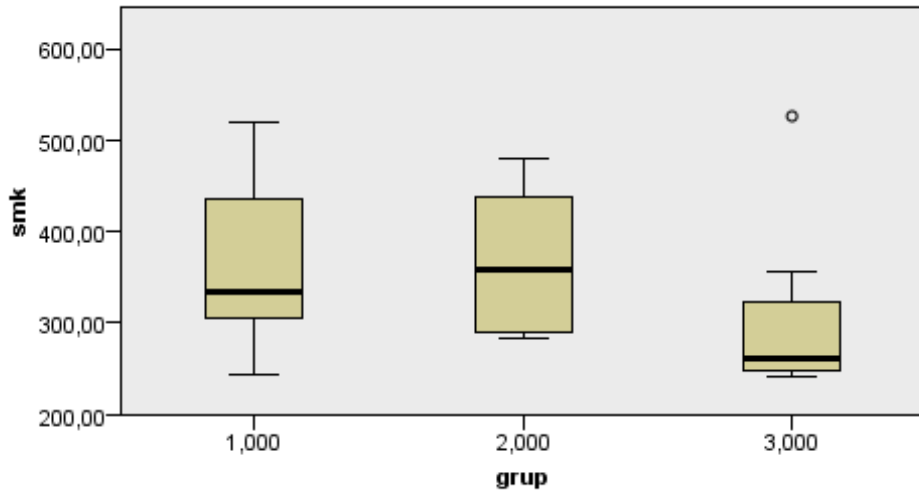


Şekil 12. Santral makula kalınlığı ortalamasının tedavi seyri boyunca değişimi



Şekil 13. Makula hacmi ortalamasının tedavi seyri boyunca değişimi.

Gruplar başlangıç SMK değerleri açısından karşılaştırıldıklarında grup 3'ün başlangıç SMK değerlerinin, grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu izlendi ($p=0,48$). Grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 1 ile grup 3 arasında başlangıç SMK açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 14. Başlangıç SMK açısından grupların karşılaştırılması.

Gruplar başlangıç makula hacmine göre karşılaştırıldıklarında, başlangıç SMK bulgularına benzer bir şekilde grup 3'ün başlangıç MH değerlerinin grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi ($p=0,007$).

Grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 1 ile grup 3 arasında başlangıç SMK açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 14).

Mikroperimetri Bulguları:

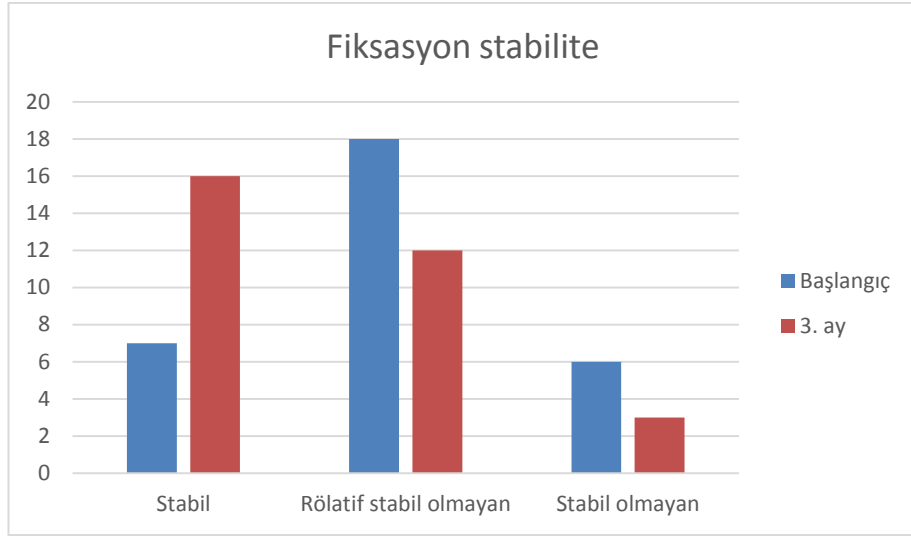
Tüm olguların fiksasyon stabilite analizi ile retinal duyarlılık ve lokal defisit analizleri yapıldı.

Fiksasyon stabilite analizi:

MP1 cihazından elde edilen verilerde hastaların fiksasyon stabilite analizlerine bakıldığında tedavi öncesi 7 hastada (%22,5) stabil fiksasyon, 18 hastada (%58) rölatif stabil olmayan fiksasyon, 6 hastada (%19,3) stabil olmayan fiksasyon olduğu görüldü. Tedavi sonrası 3. ay çekimlerinde 16 hastada (51,6) stabil fiksasyon, 12 hastada (%38,7) rölatif stabil olmayan fiksasyon, 3 hastada (%9,6) stabil olmayan fiksasyon olduğu görüldü (Tablo 5) (Şekil 15). Başlangıç ve 3.ay fiksasyon stabilite analizi verileri ki-kare testi ile karşılaştırıldı ve fiksasyon stabilitesindeki düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$).

Tablo 5. Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç ve tedavi sonrası değişimi

Fiksasyon stabilitesi	Başlangıç(n=31)	3.ay (n=31)
Stabil	7 (%22,5)	16 (%51,6)
Rölatif stabil olmayan	18 (%58)	12 (%38,7)
Stabil olmayan	6 (%19,3)	3 (%9,6)



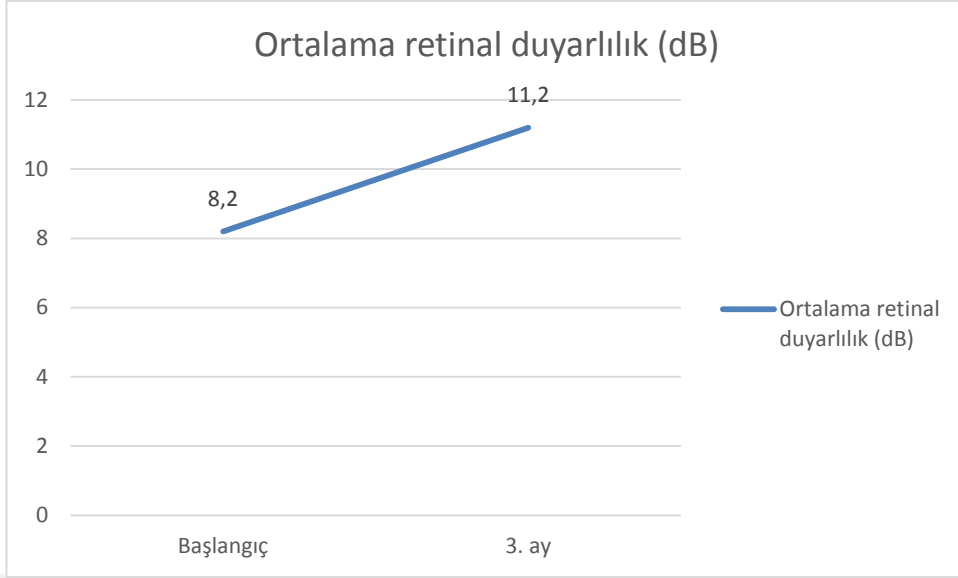
Şekil 15. Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç ve tedavi sonrası değişimi

Retinal duyarlılık analizi:

MP1 cihazından elde edilen verilerde tedavi öncesi ortalama retinal duyarlılık 8,2 dB iken tedavi sonrası 3.ayda 11,2 dB olarak bulundu (Tablo 6) (Şekil 16). Ortalama retinal duyarlılıkta tedavi sonrası 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,001$). Retinal duyarlılık analizlerine göre tedavi öncesi ortalama lokal defisit -10,7 dB iken tedavi sonrası 3.ayda -7,9 dB olarak bulundu (Tablo 7) (Şekil 17). Ortalama lokal defisitte tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu görüldü ($p<0,001$).

Tablo 6. Retinal duyarlılık başlangıç verileri ve tedavi sonrası 3. ay değişimi

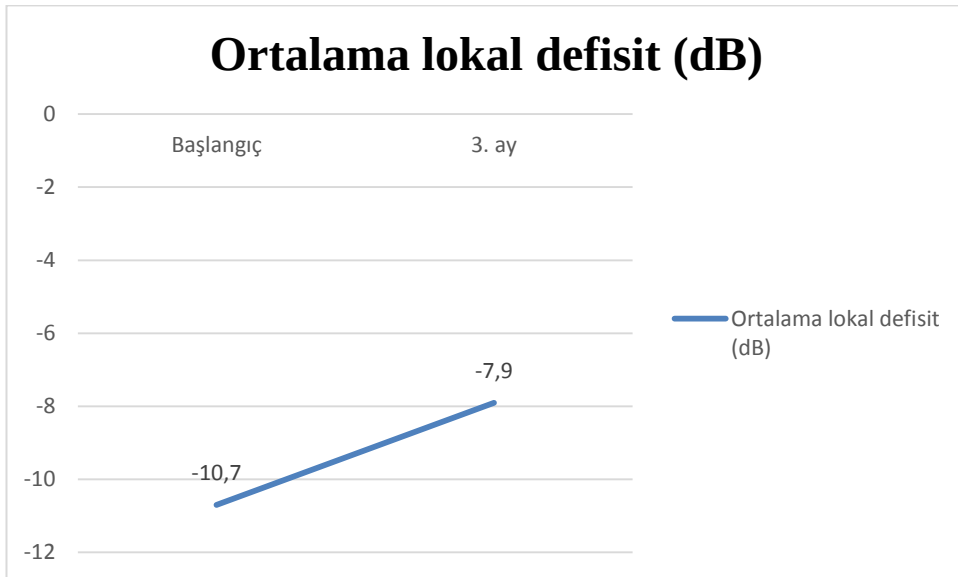
Zaman	Retinal duyarlılık (dB)	%95 CI (Güven Aralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	8,2±2,5			
3. ay	11,2±2,9	9,4	13,1	<0,001



Şekil 16. Ortalama retinal duyarlılık başlangıç verileri ve tedavi sonrası 3. ay değişimi

Tablo 7. Lokal defisit başlangıç verileri ve tedavi sonrası 3. ay değişimi

Zaman	Lokal defisit (dB)	%95 CI (Güven Aralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	-10,7±2,5			
3. ay	-7,9±3,2	-5,1	-8,9	<0,001



Şekil 17. Ortalama lokal defisit başlangıç verileri ve tedavi sonrası 3. ay değişimi

OKTA Bulguları:

OKTA cihazından elde edilen verilerde tedavi öncesi ortalama FAZ alanı $0,35 \text{ mm}^2$, tedavi sonrası $0,34 \text{ mm}^2$ olarak bulundu. FD-300 değerleri tedavi öncesi 46,3 iken tedavi sonrası 45,75 olarak bulundu. Her iki ölçümde de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,73$, $p=0,31$). Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında, grup 2 hastalarının ortalama FAZ alanının grup 1'den istatistiksel anlamlı olarak daha geniş olduğu görüldü ($p=0,006$). Grup 1 ile grup 3 arasında ve grup 2 ile grup 3 arasında ise FAZ alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,09$ ve $p=0,7$). FD-300 değerleri açısından ise grup 1'in ortalama FD-300 değerinin grup 2 ve grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulundu (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,016$). Yine grup 3'ün ortalama FD-300 değerinin grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ($p=0,12$).

Yüzeyel kapiller pleksusun foveal, temporal parafoveal, superior parafoveal, nazal parafoveal ve inferior parafoveal alanlarındaki kapiller pleksus dansite değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,921$, $p=0,869$, $p=0,789$, $p=0,923$, $p=0,941$). Yine gruplar arasında yüzeyel kapiller pleksusun foveal, temporal parafoveal, superior parafoveal, nazal parafoveal ve inferior parafoveal dansite değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,407$, $p=0,3$, $p=0,07$, $p=0,443$, $p=0,539$).

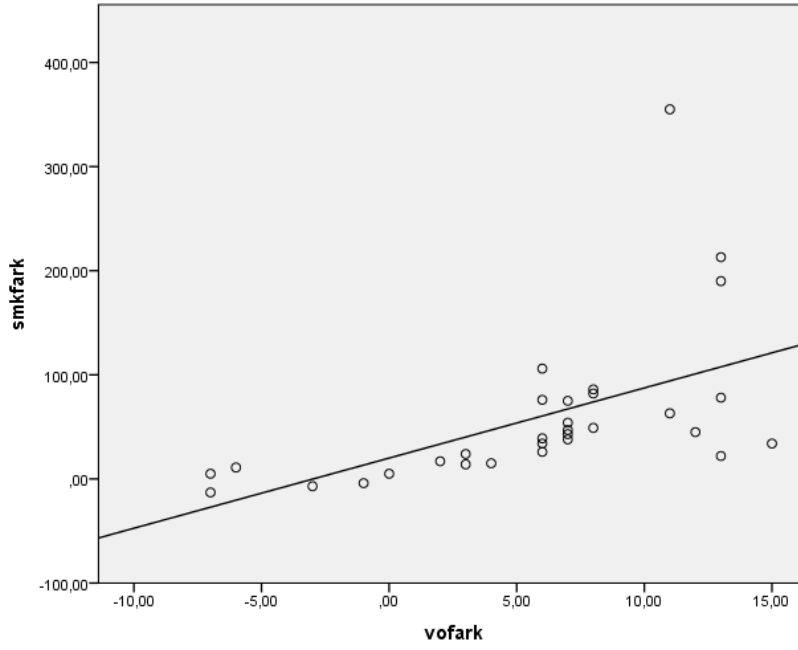
Derin kapiller pleksusun foveal, temporal parafoveal, superior parafoveal, nazal parafoveal ve inferior parafoveal alanlarındaki kapiller pleksus dansite değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,555$, $p=0,408$, $p=0,536$, $p=0,339$, $p=0,354$).

Derin kapiller pleksus dansite değerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar izlendi. Derin kapiller pleksusun foveal alandaki damar dansite değerleri birinci grupta 2. gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p=0,004$). Birinci grup ile 3. grup arasında ve 2. grup ile 3. grup arasında ise istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,053$ ve $p=0,53$). Derin kapiller pleksus

temporal parafoveal bölgede damar dansite değerleri 1. grupta 2. ve 3. gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). Benzer şekilde 3. grupta 2. gruba göre bu bölgenin damar dansite değerleri istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Derin kapiller pleksus superior parafoveal bölgede damar dansite değerleri 1. grupta 2. ve 3. gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$ ve $p=0.019$). 2. grup ile 3. grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.095$). Derin kapiller pleksus nazal parafoveal bölgede damar dansite değerleri 1. grupta 2. ve 3. gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). Benzer şekilde aynı bölgenin damar dansite değerleri 3. grupta 2. gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.002$). Derin kapiller pleksus inferior parafoveal bölgede damar dansite değerleri 2. ve 3. gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). 2. grup ile 3. grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.078$).

1. Optik Koherens Tomografi Bulguları İle Görme Keskinliği Bulguları Arasındaki Korelasyon

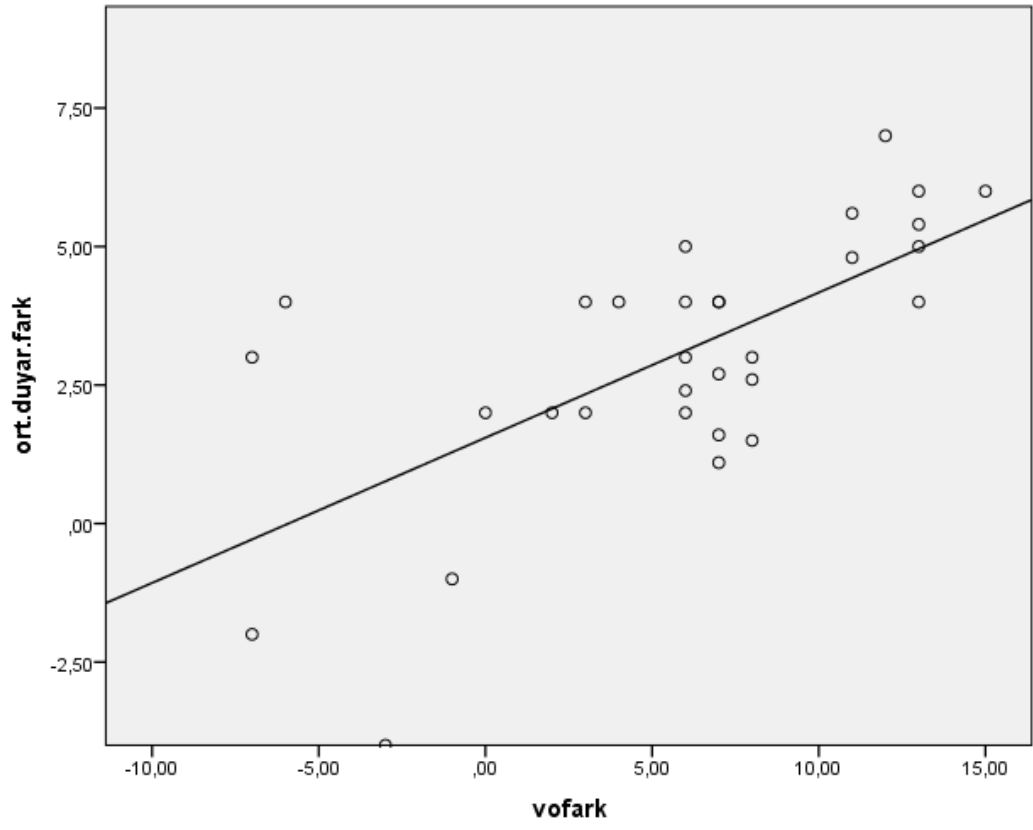
EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 3.ay değerleri arasındaki fark ile santral makula kalınlığı ve makula hacmi başlangıç ve 3.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile SMK'deki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p<0.001$ $r=0.743$) (Şekil18). Fakat, tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile MH'deki azalma arasında korelasyon bulunmamıştır ($p=0.117$).



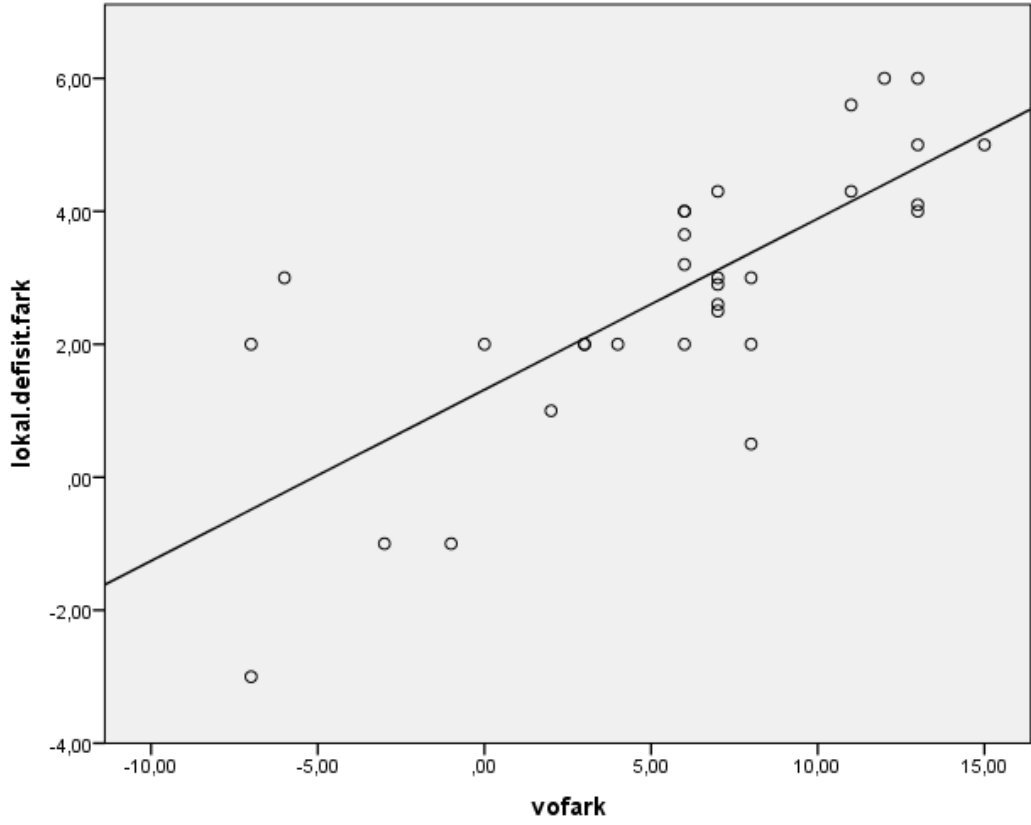
Şekil 18. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile SMK'deki azalma arasındaki korelasyon grafiği

2. Tetkikler ve Bulgular Arasında Korelasyon Analizi

EİDGK başlangıç değerleri ile 3.ay değerleri arasındaki fark ve MP1 retinal duyarlılık ve lokal defisit başlangıç ile 3.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile retinal duyarlılıktaki artış arasında anlamlı korelasyon izlendi ($p<0.001$, $r=0,623$) (Şekil 19). Benzer şekilde tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile lokal defisitteki düzelme arasında anlamlı korelasyon izlendi ($p<0.001$, $r=0,731$) (Şekil 20).



Şekil 19. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile ortalama retinal duyarlılık artışı arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 20. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile ortalama lokal defisitteki iyileşme arasındaki korelasyon grafiği

EİDGK başlangıç değerleri ile 3.ay değerleri arasındaki fark ile OKTA'da elde edilen FAZ, FD-300 ve yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansite değerleri ile derin kapiller pleksus vasküler dansite değerleri başlangıç ve 3.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile OKTA değerlerindeki değişimler arasında anlamlı korelasyon izlenmedi ($p>0.05$).

MP-1 ile elde edilen ortalama retinal duyarlılık ve lokal defisit değerlerindeki değişim ile SMK, MH ve OKTA ile elde edilen vasküler dansite değerlerindeki değişim korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası ortalama retinal duyarlılıktaki artış ile SMK'da ve MH'deki azalma arasında anlamlı korelasyon izlendi ($p=0,004$, $r=0,501$ ve $p=0,004$, $r=0,498$). Yine lokal defisitteki düzelme ile SMK'da ve MH'deki azalma arasında anlamlı korelasyon

saptandı ($p=0,001$, $r=0,624$ ve $p=0,09$, $r=0,31$). MP-1 ile elde edilen veriler ile OKTA bulgularındaki değişimler arasında ise istatistiksel anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Tablo 8. Grupların demografik özelliklerinin ve EİDGK, OKT, MP ve OKTA bulgularının karşılaştırması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Yaş	56,3	60,4	56,6
Cinsiyet (E/K)	5/3	4/6	8/5
HbA1c	9,61	10,1	9,91
Eşlik eden HT (var/yok)	3/5	5/5	3/10
Ortalama GİB (mmHg)	15,5	16,3	14,9
Lens (psödo-fakik/fakik)	2/6	5/5	3/10
Başlangıç vizyon (harf)	33,2	31,9	36,6
Vizyon değişimi (harf)	12,63	-1,2	6,85
Başlangıç ortalama SMK (mikron)	363,8	364,1	295,3
SMK değişimi (mikron)	-125	-6,7	-58,1
Başlangıç ortalama MH	10,15	11,1	9,56
MH değişimi	-1,03	-0,37	-0,47
Ortalama retinal duyarlılık değişimi (dB)	5,48	1,4	2,84
Ortalama lokal defisit değişimi (dB)	5	0,9	2,9
Ortalama FAZ	0,28	0,4	0,34
Ortalama FD-300	50,97	42,24	46,55

5. TARTIŞMA

Diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetik retinopatinin en sık rastlanan mikrovasküler komplikasyonudur ve çalışan yaş grubundaki en sık görme kaybı nedenidir (5). Uluslararası diyabet federasyonun (IDF) 2019 verilerine göre dünyada diyabetes mellitus tanılı 463 milyon kişi bulunmakta ve bu sayının 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1).

Dünyada diyabetik makula ödemi olan hasta sayısının 21 milyona ulaştığı tahmin edilmekte ve bu sayının diyabet prevalansının artması ve diyabetik hastaların beklenen yaşam sürelerinin uzaması nedeniyle giderek artacağı öngörülmektedir (212). Bu yönüyle DMÖ tedavisinin ve tedavi etkinliğinin önemi giderek artmaktadır.

ETDRS'nin ilk çalışmalarında da gösterildiği üzere DMÖ'nün standart tedavisi maküler lazer uygulaması iken (124,126), VEGF malekülünün DMÖ patogenezindeki yerinin anlaşılması ve anti-VEGF ajanların geliştirilmesi ile DMÖ tedavisinde ilk basamak olarak anti-VEGF ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (213). Günümüzde en sık kullanılan intravitreal anti-VEGF ajanlar bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept'tir. Ranibizumab ve aflibercept intravitreal kullanım için FDA onaylı iken, bevacizumab off-label olarak kullanılmaktadır.

Bevacizumab (Avastin®; Genentech) (Altuzan®; Roche), Çin hamster'i over hücresinde üretilen bir rekombinant monoklonal IgG1 antikordur (154,155).

DMÖ, retinal ven okluzyonları, YBMD ve diğer hastalıklara sekonder gelişen koroidal neovasküler membran tedavisinde kullanılır. Etkinliği 4-6 hafta arasında devam eder. Genel olarak tercih edilen dozu 1.25 mg'dır. Ranibizumab'a yapısal olarak ve etki olarak benzerliği ile ucuz maliyetinden dolayı tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (214).

Literatürde diyabetik makula ödeminin tedavisinde maküler lazer ve intravitreal bevacizumabın prospektif randomize olarak karşılaştırıldığı ilk çalışma 2007 yılında Soheilian ve ark. tarafından yapılmıştır (215). 97 hastanın 103 gözünün dahil edildiği bu çalışmada hastalar; intravitreal 1.25 mg bevacizumab, intravitreal 1.25mg bevacizumab ve intravitreal 2mg triamsinolon kombine edilen grup ve lazer grubu olarak üçe ayrılmıştır. İlk iki grupta lazer grubuna göre görme keskinliğinde anlamlı artış izlenmiştir ($p<0.0001$). İntravitreal bevacizumab tedavisine ek olarak triamsinolon ile anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab ile maküler lazerin prospektif randomize olarak karşılaştırıldığı bir diğer önemli çalışma BOLT çalışmasıdır. Seksen hastanın 80 gözünün dahil edildiği çalışmada hastalar 6 haftada bir intravitreal 1.25 mg bevacizumab alanlar ve 4 ayda bir maküler lazer tedavisi alanlar olarak randomize edilmiştir. On iki ayın sonunda bevacizumab grubunda ortalama 5.6 harf kazanımı olurken maküler lazer grubunda ortalama 4.6 harf kayıp meydana gelmiştir, 10'dan fazla harf kazanımı olan hasta oranı da bevacizumab grubunda lazer grubuna göre 5.1 kat daha fazladır (216).

OKT, günümüzde sadece DRP ve DMÖ'nün tanısında değil; takibinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognostik özellikler içermesi nedeniyle tedavinin planlamasındaki yeri dolayısıyla retina kliniklerinin çok önemli bir parçası haline gelmiştir. DMÖ'nün tiplendirilmesi, fotoreseptör iç ve dış segmentlerinin birleşim yeri olan ISOS bandının değerlendirilmesi, eksüdasyonların varlığı, seröz makula dekolmanı ve DRIL (Disorganization of retinal inner layers) varlığının değerlendirilmesi ve vitreoretinal ara yüzey bozukluklarının irdelenmesi açısından büyük öneme sahiptir (106). OKT cihazları bu nonkantitatif verilere ek olarak SMK ve MH gibi kantitatif veriler sağlar. Bu veriler hastaların longitudinal takiplerinde ve klinik araştırmaların karşılaştırılması amacıyla kullanılabilmektedir (217).

Campbell ve ark. yaptığı çalışmada klinik anlamlı makula ödeminin klinik anlamlı olmayan makula ödemi ile ayrımında SMK ve MH değerlerinin ikisinin

de kullanılabileceği gösterilmiş ve bunların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (218). DRCR.net'in 151 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların görme keskinliği ile santral maküler kalınlık değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Ayrıca maküler lazer tedavisi sonrası azalan SMK ile görme keskinliğinin değişimi arasında korelasyon gösterilmiştir (219). Başlangıç SMK değerlerinin intravitreal bevacizumab tedavisi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada tedaviden en çok fayda gören grubun SMK değerleri 350 mikrondan fazla olan grup olduğu gösterilmiştir (220). Benzer şekilde intravitreal ranibizumab tedavisi uygulanan DMÖ hastalarında tedavi sonucunu etkileyen faktörlerin değerlendirildiği bir başka çalışmada hastalar, tedaviye yanıt veren ve yanıtızlar olarak gruplandırılmış ve tedaviye yanıt veren grupta başlangıç SMK değerlerinin yanıtız gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada tedaviye yanıtın öngörülmesinde en kuvvetli prediktörün başlangıç SMK olduğu ifade edilmiştir (221). Mushtaq ve ark. yapmış oldukları DMÖ saptanan 142 hastanın 175 gözünün dahil edildiği çalışmalarında hastalar, SMK 400 mikronun altında olan (grup 1) ve 400 mikronun üzerinde olanlar (grup 2) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. İntravitreal bevacizumab ile tedavi edilen hastalar 12 ay boyunca takip edilmiş ve 12. Ayın sonunda 2. grupta daha fazla enjeksiyon ihtiyacı ($p=0.003$) gözlenmekle birlikte her iki grup arasında harf kazanımı açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (222).

Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası SMK ve MH'de görme artışı ile korelasyon gösteren istatistiksel anlamlı bir azalma olmasına rağmen başlangıç SMK ve makula hacminin, tedavi sonrası harf kazanımında istatistiksel anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

DRP hastalarının takiplerinde rutin olarak hastaların renkli fundus fotoğrafları, OKT ve EİDGK ölçümleri kullanılmaktadır. DMÖ, görme keskinliğinde düşüşe sebep olarak diyabetik hastaların göz hekimine başvurularında en önemli sebeplerden birini oluşturmaktadır. Bununla birlikte görme keskinliği tek başına hastaların görme fonksiyonunu tam olarak yansıtmamaktadır. Skotomların yaygınlığı ve derinliği de hastalarda ilave görsel semptomlara yol açar. Mikroperimetri cihazları makula üzerinde önceden

belirlenmiş olan noktalara değişken şiddette uyaranlar vererek ilgili anatomik noktanın fonksiyonel durumunu ortaya koyar ve bu noktaların retinal sensitivitelerinin değerlendirilmesini sağlar. Böylece retinanın anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesi kombine edilmiş olur. Bu nedenle mikroperimetri cihazları diyabetik retinopatili hastaların takibinde ilave katkıda bulunabilir.

Vujosevic ve ark.'nın yaptığı kesitsel çalışmada 32 diyabet hastasının 61 gözü, makula ödemi olmayan, klinik anlamlı olmayan makula ödemi olan ve klinik anlamlı makula ödemi olan 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların santral makula kalınlığının ve mikroperimetri ile değerlendirilen santral maküler sensitivitenin değerlendirildiği çalışmada, makula ödemi olmayan gruptan klinik anlamlı makula ödemi olan gruba gittikçe SMK'nın giderek arttığı ve santral maküler sensitivitenin giderek azaldığı ve bunların birbirleriyle korele olduğu gösterilmiştir ($r=-0.37$, $P<0.0001$) (219). Yine benzer bir çalışmada diyabetik maküler ödemli hastalarda retinal sensitivite ile görme keskinliği arasında korelasyon olduğu ve SMK arttıkça retinal sensitivitenin ve görme keskinliğinin azaldığı gösterilmiştir (220). Ülkemizden yapılan bir çalışmada da Küsbeci ve ark., diyabetik makula ödemi olan 22 hastanın 30 gözü ile 32 sağlıklı bireyin 32 gözünü karşılaştırılmış ve DMÖ olan hastalarda ortalama retinal duyarlılığın kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını bulunmuştur ($p=0.001$). DMÖ hastalarında ortalama retinal duyarlılık değerleri santral 4 derecelik alanda 7.1, santral 12 derecelik alanda 8.1, santral 20 derecelik alanda 8.2 dB iken kontrol grubunda bu değerler sırası ile 18.9, 19.1, 18.7 olarak bulunmuştur. Ortalama lokal defisit DMÖ grubunda -10.3, kontrol grubunda ise 0.84 olarak bulunmuştur ($p=0.001$). Yine aynı çalışmada DMÖ olan hastaların 8'inde stabil fiksasyon, 21'inde rölatif stabil olmayan fiksasyon ve 1'inde de stabil olmayan fiksasyon izlenirken kontrol grubunun tamamında stabil fiksasyon izlenmiştir ($p=0.001$) (221). Yine ülkemizden yapılan bir başka çalışmada Karaçorlu ve ark. DMÖ tanılı hastalarda intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) tedavisi sonrası görme keskinliği, SMK ve ortalama retinal duyarlılık değişimlerini incelemiş ve tek doz İVTA ile 1. ayda görme keskinliği ve ortalama retinal duyarlılıkta anlamlı artma (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.001$) ve SMK'da anlamlı azalma bildirmişlerdir ($p<0.001$)

(222). Malagola ve arkadaşlarının 4 hafta aralıklarla intravitreal 1 mg bevacizumab tedavisi uyguladıkları DMÖ hastalarında görme keskinliği, retinal duyarlılık, fiksasyon özellikleri ve SMK değerlerindeki değişimleri inceledikleri çalışmalarında hastaların %76.9'unda görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p=0.012$), ortalama retinal duyarlılıkta istatistiksel olarak anlamlı düzelme ($p=0.025$) ve SMK'da istatistiksel olarak anlamlı incelmeye görülmüştür ($p=0.003$). Tedavi öncesi hastaların ortalama retina duyarlılıkları 8.29 dB iken, tedavi sonrası 14.26 dB'e yükselmiştir. Tedavi öncesi 26 hastanın 6'sında rölatif stabil olmayan fiksasyon 20'sinde ise stabil olmayan fiksasyon varken tedavi sonrası 10 hastada rölatif stabil olmayan fiksasyon ve 16 hastada stabil olmayan fiksasyon izlenmiştir (223). Diyabetik retinopatili hastalarda retinal duyarlılığın irdelendiği diğer önemli bir çalışma Unoki ve ark. larının yaptığı 17 diyabetik hastanın 20 gözünün dahil edildiği çalışmadır. Bu çalışmada hastaların floresein anjiyografilerindeki kapiller perfüzyon durumunun mikropereimetrideki retinal duyarlılık üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hastaların kapiller nonperfüze alanlarında ortalama retinal duyarlılığının neredeyse tamamı 0 dB (tamamen yanıtsız) olmak üzere- 0 dB ile 1.7 dB arasında değiştiği gözlenmiştir. Kapiller nonperfüze alanlara en yakın noktanın retinal duyarlılığının da kapiller perfüze alanlara göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ($p<0.01$) (224).

Bizim çalışmamızda 3 doz intravitreal bevacizumab tedavisi sonrası hastaların fiksasyon stabilitesinde, ortalama retinal duyarlılık ve ortalama lokal defisit değerlerinde istatistiksel anlamlı düzelme izlenmiştir. Ortalama retinal duyarlılık ve lokal defisit değerlerindeki düzelme, görme keskinliği artışı ile korelasyon göstermektedir.

DRP'de OKTA

Günümüzde fundus floresein anjiyografi (FFA), DRP'nin tanısı amacıyla retinal ve koroidal dolaşımı göstermede altın standart görüntüleme yöntemidir (225).

FFA, mikroanevrizmaları, kapiller nonperfüze alanları, iç ve dış kan retina bariyerini, kapiller sızıntı ve kaçakları göstererek DRP tanısında çok önemli bir yer tutmaktadır. Bununla beraber invazif bir yöntem olması, kontrast madde ilişkili komplikasyonlar gelişebilmesi, gebelere ve nefropatili hastalara uygulanamaması gibi nedenlerle araştırmacılar alternatif görüntüleme yöntemleri arayışına girmişlerdir.

OKTA, vasküler yapıları kontrast madde kullanmadan gösteren noninvazif bir tekniktir. Aynı bölgeden aldığı ardışık taramalar ile damar içindeki eritrositlerin neden olduğu hareket kontrastı (dekorelasyon) sayesinde damar ağının görülmesini sağlar.

OKTA'nın vasküler yapıyı gösteren diğer bir yöntem olan FFA'ya üstünlükleri olarak daha fazla kantitatif veri sağlaması, kontrast madde kullanılmadığından kontrast madde ilişkili yan etkilerin izlenmemesi, gebelere ve nefropatili hastalara rahatlıkla uygulanabilmesi, hızlı ve sınırsız sayıda tekrarlanabilir görüntüler elde edebilmesi, 2 boyutlu görüntü veren FFA'nın aksine 3 boyutlu bilgi verebilmesi sayılabilir. Ayrıca FFA sadece yüzeysel kapiller pleksus hakkında bilgi verirken OKTA derin kapiller pleksus hakkında da bilgi verir (204). Bu yönüyle DRP tanı ve takibinde yardımcı görüntüleme yöntemi olarak OKTA kullanımı giderek yaygınlık kazanmaktadır.

FFA'nın aksine pupil dilatasyonu gerektirmez. Özellikle diyabetik retinopatili hastalarda erken dönemde kapiller mikrosirkülasyon bozukluğunun geliştiği ve OKTA ile izlenebilen, fakat FFA'da doğrudan gösterilemeyen bu mikrosirkülasyon bozukluğunun derin kapiller pleksusda daha fazla olduğu gösterilmiştir (205). Derin kapiller pleksusun DRP'deki önemini gösteren Lee ve ark. larının anti-VEGF ajanlarla tedavi edilen DMÖ hastalarının tedaviye yanıtlarına etkilerinin araştırıldığı çalışmalarında DMÖ hastaları, 3 doz anti-VEGF sonrası SMK'da 50 mikrondan fazla incelme olanlar anti-VEGF tedavisine yanıt veren grup olarak, SMK'da 50 mikrondan daha az incelme olanlar anti-VEGF tedavisine yanıtsız grup olarak değerlendirilmiş ve bu iki grubun OKTA ile değerlendirilen vasküler dansite değerleri ve FAZ genişlikleri karşılaştırılmıştır.

Anti-VEGF'lere yanıtız grupta derin kapiller pleksus vasküler dansite değeri anti-VEGF'lere iyi yanıt veren gruba göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca derin kapiller pleksusta daha fazla mikroanevrizma ve daha geniş FAZ alanı izlenmiştir ($p<0.001$). İki grubun yüzeysel kapiller pleksus vasküler dansite değeri, FAZ genişliği ve mikroanevrizma sayısı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (226).

FFA'nın OKTA'ya üstünlükleri ise iç ve dış kan retina bariyerlerinin sağlamlığını göstermesi, sızıntıları göstermesi, daha az artefakt oluşturmastır. FFA, çok küçük akımlı mikroanevrizmaları göstermeyen OKTA'nın aksine tüm mikroanevrizmaları gösterir. Ayrıca periferik retina iskemisini göstermede FFA'nın tartışmasız üstünlüğü vardır.

Dimitrova ve ark. ları yapmış oldukları çalışmada diyabetik retinopatisi olmayan 29 DM hastasının 29 gözü ile sağlıklı 33 normal olgunun 33 gözünün OKTA verileri karşılaştırılmıştır. Diyabetik hastalarda yüzeysel kapiller pleksus ve derin retinal kapiller dansite değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu ($p=0.04$ ve $p<0.01$), yüzeysel kapiller pleksus FAZ alanının kontrol grubuna göre anlamlı geniş olduğu ($p=0.02$) gösterilmiştir (227).

Sambhav ve ark. larının yapmış oldukları çalışmada NPDR'li 102 hastanın 102 gözü ile 60 normal olgunun 60 gözü karşılaştırılmıştır. DRP'li hastalarda kontrol grubuna göre yüzeysel ve derin kapiller pleksus dansitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca DRP grubunda derin kapiller pleksusta daha fazla olmak üzere her iki vasküler pleksus dansite değeri ile DRP'nin şiddeti arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yine benzer şekilde derin kapiller pleksus FAZ alanı ile DRP'nin şiddeti arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Yazarlar bu nedenle derin kapiller pleksusun diyabetik retinopatide daha erken ve öncelikle tutulduğu sonucuna varmıştır (228).

Sorour ve ark. ları intravitreal bevacizumab, aflibercept ve ranibizumab enjeksiyonları ile tedavi ve takip ettikleri 35 hastanın 55 gözünde (46'sı DMÖ ve 9'u PDR olmak üzere) enjeksiyon sonrası yüzeysel ve derin kapiller pleksus

dansite değerlerinde anlamlı değişiklikler izlenmemiş ve vasküler dansite değerleri ile tedaviye yanıt arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemişlerdir (229).

Diyabetik makula ödemi olan 45 hasta (grup 1) ile diyabetik makula ödemi olmayan 40 hastanın (grup 2) ve 40 sağlıklı olgunun (grup 3) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada grup 1'in derin kapiller pleksus retinal vasküler dansite değerlerinin grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Grup 1 hastalarında yüzeysel kapiller pleksus dansite değerleri ile LogMAR görme keskinliği arasında anlamlı negatif bir korelasyon izlenirken ($r = -0.313$, $P = 0.036$), yüzeysel kapiller pleksus FAZ alanı ve derin kapiller pleksus FAZ alanı ile LogMAR görme keskinliği arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon izlenmiştir ($p=0.005$ ve $p=0.016$) (230).

Çalışmamızda tedavi sonrası OKTA parametrelerinde istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmedi. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında, grup 2 hastalarının ortalama FAZ alanının grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geniş olduğu görüldü. Grup 1 ve grup 3 arasında, grup 2 ve grup 3 arasında ise FAZ alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. FD-300 değerleri açısından ise grup 1'in ortalama FD-300 değerinin grup 2 ve grup 3'ten istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Yine grup 3'ün ortalama FD-300 değerinin grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü. Buna karşın, gruplar arasında yüzeysel kapiller pleksus vasküler dansite değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

Derin kapiller pleksus foveal bölgede damar dansite değerleri birinci grupta 2. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Grup 1 ile 3 arasında ve Grup 2 ile 3 arasında ise istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Derin kapiller pleksus temporal parafoveal bölgede damar dansite değerleri 1. grupta 2. ve 3. gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Benzer şekilde 3. grupta 2. gruba göre bu bölgenin damar dansite değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Derin kapiller pleksus superior parafoveal bölgede damar dansite değerleri de 1. grupta 2. ve 3. gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, 2. grup ile 3. grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Derin kapiller

pleksus nazal parafoveal bölgede damar dansite değerleri 1. grupta 2. ve 3. gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Benzer şekilde aynı bölgenin damar dansite değerleri 3. grupta 2. gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Derin kapiller pleksus inferior parafoveal bölgede damar dansite değerleri 1. Grupta 2. ve 3. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. İkinci grup ile 3. grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi. Bu bulgular FAZ alanı küçük olan, FD-300 değeri ve derin kapiller pleksus vasküler dansite değerleri yüksek olan hastaların intravitreal anti-VEGF tedavisine daha iyi yanıt verebileceğini düşündürmektedir.

İspanya'dan Alonso-Plasencia ve ark. larının yaptığı çalışmada 25 diyabetik retinopatili hasta ile 25 sağlıklı olgunun görme keskinliği, makula santralinde 9 eşit parçaya bölünen 4.5*4.5 mm alandaki AngioScan OKTA (Nidek, Gamagori, Japonya) ile ölçülen vasküler dansite değerleri ve MP-3 Mikroperimetri (Nidek, Gamagori, Japonya) ile değerlendirilen retinal duyarlılık değerleri karşılaştırılmıştır. Diyabetik grupta ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/25, kontrol grubunda ise 20/20 olarak izlenmiş, ortalama retinal duyarlılık değerleri ise diyabetik grupta 27.68 ± 2.71 dB, kontrol grubunda 31.68 ± 1.46 dB olarak ölçülmüştür. DRP grubunda ortalama retinal duyarlılık değerlerinin 9 alanın tamamında kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir ($p < 0.05$). Vasküler dansite değerleri de 9 alanın 7'sinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$). OKTA ve MP-3 verileri arasındaki korelasyon incelendiğinde, sadece DRP grubunda 1 alanda vasküler dansite değerleri ile retina duyarlılık değerleri arasında orta derecede bir korelasyon izlenmiş ($r = 0.501$, $p = 0.01$), kalan 8 alanda anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir (231).

Pereira ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada iskemik diyabetik makula ödemi olan 5 hastaya 6 ay boyunca intravitreal bevacizumab tedavisi uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların tamamına OKT (Spectralis OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), OKTA (Triton; Topcon, Japonya), FFA ve mikroperimetri (MAIA; Centervue, Padova, İtalya) testleri yapılmıştır. Uygulanan bevacizumab dozunun belirtilmediği bu yayında tedavi sonrası hastaların ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin 20/180'den

20/74'e yükseldiği ($p=0.01$), ortalama retinal duyarlılığın 11.66 dB'den 16.26 dB'e yükseldiği ($p<0.007$) bildirilmiştir. Tedavi öncesi 1 hastada stabil fiksasyon, 3 hastada rölatif stabil olmayan fiksasyon ve 1 hastada stabil olmayan fiksasyon varken tedavi sonrası 2 hastada stabil fiksasyon 3 hastada da rölatif stabil olmayan fiksasyon izlendiği, tedavi sonrası mikropereimetrik değişikliklerin, görme keskinliği ve makula iskemisinin durumundan daha çok retinal kalınlık değişiklikleri ile korelasyon gösterdiği ve hastaların tedavi sonrası OKTA ile ölçülen FAZ alanlarında büyüme saptandığı bildirilmiştir ($p=0.02$) (232).

Bizim yaptığımız çalışmada ise tedavi sonrası FAZ genişliğinde istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Mikropereimetrik değişikliklerden ortalama retinal duyarlık ve lokal defisit değişimlerinin görme keskinliği, SMK ve MH değişiklikleri ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının az olmasıydı. Diyabetik maküler ödem tedavisinde vasküler durumun yapısal ve fonksiyonel iyileşme ile korelasyonunu inceleyen daha fazla olgu içeren ve daha uzun takip süreli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak DMÖ'de intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan hastalarda hem yapısal bütünlüğü gösteren OKT bulgularında hem de fonksiyonel düzelmeyi gösteren MP-1 bulgularında anlamlı düzelmeler olduğu görülmektedir. OKTA ile elde edilen FAZ, FD-300 ve derin kapiller pleksus vasküler dansite değerlerinin tedaviye yanıtın öngörülmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1. DMÖ tedavisinde kullanılan intravitreal bevacizumab tedavisi ile hastaların EİDGK, santral makula kalınlığı, makula hacmi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler izlendi.
2. DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulanan gözlerde 3.ayda mikropereimetri testinde fiksasyon stabilitesinde anlamlı düzeltilmeler izlendi.
3. DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulanan gözlerde 3.ayda mikropereimetri çekimlerinde ortalama retinal duyarlılık değerlerinde anlamlı artış saptandı.
4. DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulanan gözlerde 3.ayda mikropereimetri çekimlerinde lokal defisit değerlerinde anlamlı azalma saptandı.
5. DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulanan gözlerde EİDGK'deki kazancın SMK, ortalama retinal duyarlılık ve lokal defisit değişimi ile korelasyon gösterdiği saptandı.
6. DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab uygulanan gözlerde ortalama retinal duyarlılık ve lokal defisit değerlerindeki değişimlerin santral makula kalınlığı ve makula hacmi değişimleri ile korelasyon gösterdiği saptandı.
7. FAZ'ı küçük olan, FD-300 değeri ve derin kapiller pleksus vasküler dansite değeri yüksek olan hastaların intravitreal 3 doz bevacizumab tedavisi sonrası daha iyi fonksiyonel iyileşme gösterdiği saptandı.
8. Sonuç olarak DMÖ'de intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan hastalarda hem anatomik ve yapısal bütünlüğü gösteren OKT bulgularında hem de fonksiyonel düzeltilmeyi gösteren MP-1 bulgularında anlamlı düzeltilmeler olduğu görüldü. Fonksiyonel düzeltilmenin yapısal düzeltilme ile korele olduğu ve OKTA bulguları ile öngörülebildiği saptandı.

7. ÖZET

Diyabetik Makula Ödemi Olan Hastalarda İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Sonrası Retinal Anatomik, Fonksiyonel ve Vasküler Değişikliklerin İncelenmesi

Diyabetik retinopati (DRP), diyabetes mellitusun (DM) en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve çalışan yaş grubundaki en sık körlük nedenidir. Biz de çalışmamızda diyabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası sırasıyla optik koherens tomografi (OKT), mikroperimetri (MP) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntüleme yöntemleri ile gösterilen retinal anatomik, fonksiyonel ve vasküler değişiklikleri tespit etmeyi ve bu değişikliklerin görme keskinliği artışı ile korele olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Daha önce herhangi bir tedavi almamış diyabetik maküler ödem tanılı 31 hastanın 31 gözünün dahil edildiği çalışmamızda, hastalara birer ay arayla 3 doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kaydedildi; fundus floresin anjiyografi, optik koherens tomografi, mikroperimetri ve optik koherens tomografi anjiyografi tetkikleri yapıldı. Hastalar görme keskinliğindeki artışa göre gruplandırıldı. Üç ardışık enjeksiyondan sonra EİDGK 10 harften fazla artanlar grup 1, 5 harften az artanlar grup 2 ve 5-10 harf arası artanlar grup 3 olarak belirlendi.

Başlangıçtaki ortalama EİDGK 34,2 harf iken tedavi sonrası 3.ay ortalama EİDGK 39,9 harf değerlerine yükseldiği saptandı ($p<0,001$). Göz içi basıncı değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,665$). Başlangıç SMK ortalama 335,1 μm iken 3. ay SMK ortalama 276,4 μm olarak ölçüldü. SMK'da başlangıç değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,001$). Tedavi sonrası 3.ayda mikroperimetri testlerinde fiksasyon stabilitesinde anlamlı düzelmeler izlendi. Ortalama retinal duyarlılık 8,2 dB'den 11,2 dB'e yükseldi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Lokal defisit -10,7

dB'den -7,9 dB'e yükseldi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Tedavi sonrası OKTA ile elde edilen verilerde anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Gruplar arasında başlangıç yaşı, cinsiyet, başlangıç ortalama EİDGK, ortalama HbA1c, ortalama göz içi basıncı, fakik/psö dofakik lens oranı, eşlik eden HT varlığı, yüzeysel kapiller plexus vasküler dansite değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. OKTA ile elde edilen veriler incelendiğinde foveal avasküler zon (FAZ) genişliği az olan, FD-300 değeri ve derin plexus vasküler dansite değerleri fazla olan hastaların tedavi sonrası görme keskinliği, ortalama retinal duyarlılık ve lokal defisit değerlerinin daha fazla düzeldiğı izlendi.

Sonuç olarak, DMÖ'de intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan hastalarda görme keskinliğindeki artışla beraber, anatomik ve yapısal bütünlüğü gösteren OKT bulgularında ve retinanın fonksiyonel durumunu gösteren MP-1 bulgularında anlamlı düzelmeler olduğı görülmektedir. Fonksiyonel düzelmenin yapısal düzelme ile korele olduğı ve OKTA bulguları ile öngörülebildiğı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Bevacizumab, diyabetik makula ödemi, diyabetik retinopati, mikropereimetri, optik koherens tomografi anjiografi

8. SUMMARY

Evaluation of Retinal Anatomical, Functional and Vascular Changes After the Intravitreal Bevacizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema

Diabetic retinopathy (DRP) is the most common microvascular complication of diabetes mellitus (DM) and the most common cause of blindness in the working age group. In this study we aimed to determine the retinal anatomical, functional and vascular changes after the intravitreal bevacizumab treatment in patients with diabetic macular edema (DME), by optical coherence tomography (OCT), microperimetry (MP) and optical coherence tomography angiography (OCTA) respectively, whether or not this changes are correlated with the increment of the visual acuity.

A prospective interventional study was planned for 31 eyes of 31 patients with diabetic macular edema who had not received any treatment previously. Patients who met the criteria were given 3 doses of intravitreal bevacizumab injection one month apart. The best corrected visual acuity (BCVA) was recorded; fundus fluorescein angiography, optical coherence tomography, microperimetry and optical coherence tomography angiography were evaluated before and after treatment. The patients were grouped according to the increase in visual acuity after 3 consecutive injections as follows; group 1 with the patients whose BCVA increased more than 10 letters, group 2 with the patients whose BCVA increased less than 5 letters, group 3 with the patients whose BCVA increased between 5-10 letters.

While the mean initial BCVA was 34.2 letters, increased to 39.9 letters after treatment ($p < 0.001$). Intraocular pressure changes was not statistically significant ($p = 0.665$). Mean initial central macular thickness (CMT) was 335.1 μm , whereas mean CMT was measured as 276.4 μm after treatment. There was a statistically significant decrease in CMT between baseline and 3rd month values ($p < 0.001$). Significant improvements in fixation stability were observed in microperimetry

tests at 3rd month after treatment. The mean retinal sensitivity increased from 8.2 decibels (dB) to 11.2 dB and was statistically significant ($p < 0.001$). Mean local defect increased from -10.7 dB to -7.9 dB and was statistically significant ($p < 0.001$). No significant change was observed in the data obtained with OCTA after treatment.

There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, gender, on the baseline mean BCVA, mean HbA1c, mean intraocular pressure, phakic / pseudophakic lens ratio, presence of concomitant hypertension and superficial capillary plexus vascular density. When the data obtained with OCTA were examined, it was observed that the patients with low foveal avascular zone (FAZ) area, high FD-300 values and high deep plexus vascular density values ameliorated better in terms of visual acuity, mean retinal sensitivity and local defect values after the intravitreal bevacizumab treatment.

In patients with DME, intravitreal bevacizumab treatment provide significant increase in visual acuity, significant improvement in OCT findings which shows anatomical and structural integrity and MP-1 findings which is indicator of the functional state of the retina. It has been observed that functional improvement correlates with structural improvement and can be predicted with OCTA findings.

Keywords: Bevacizumab, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, microperimetry, optic coherence tomography angiography

9. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th edition, 2019.
<http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169-80.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye diyabet programı 2015-2020
https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR_D1_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf
4. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? Indian J Endocrinol Metab. 2016 Jul-Aug;20(4):546-51.
5. İnan S. Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. Kocatepe Tıp Dergisi, 15(2), 207-217.
6. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA. 2007 Aug 22;298(8):902-16.
7. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. J Diabetes Res. 2016; 2016:2156273.
8. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. Ophthalmology. 2018 Oct;125(10):1608-1622.
9. International Council of Ophthalmology. (2017). ICO Guidelines for Diabetic Eye Care
<http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare>
10. Raman R, Rani PK, Reddi Rachepalle S, Gnanamoorthy P, Uthra S, Kumaramanickavel G, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in India:

- Sankara Nethralaya diabetic retinopathy epidemiology and molecular genetics study report 2. *Ophthalmology*. 2009;116(2):311–8.
11. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1869–75
 12. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004;18: 963-983.
 13. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91:1464-1474.
 14. Koçak N. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Güncel Retina* 2018;2(2):89-93
 15. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015 Sep 30;2: 17.
 16. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem U, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47:164-174
 17. Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, Kocak N, Bayraktar F, et al. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol*. 2018 Apr 12;18(1):91.
 18. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Jun;100(3):298-305.
 19. Praidou A, Harris M, Niakas D, Labiris G. Physical activity and its correlation to diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2017 Feb;31(2):456-461.
 20. Altaf QA, Dodson P, Ali A, Raymond NT, Wharton H, Fellows H, et al. Obstructive Sleep Apnea and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. A Longitudinal Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):892-900.
 21. Demircan S, Pangal E. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödem’de Sistemik ve Genetik Risk Faktörleri. *Güncel Retina* 2018;2(2):102-107

22. Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol.* 2005;7: 452–464.
23. Rucker HK, Wynder HJ, Thomas WE. Cellular mechanisms of CNS pericytes. *Brain Res Bull.* 2000;51: 363–369.
24. Park DY, Lee J, Kim J, Kim K, Hong S, Han S et al. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun* 2017; 8: 15296.
25. Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem* 2013; 20 (26): 3218–3225.
26. Hammes HP, Lin J, Renner O, Shani M, Lundqvist A, Betsholtz C, et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2002 Oct;51(10):3107-12.
27. Lee SE, Ma W, Rattigan EM, Aleshin A, Chen L, Johnson LL, et al. Ultrastructural features of retinal capillary basement membrane thickening in diabetic swine. *Ultrastruct Pathol.* 2010 Feb;34(1):35-41.
28. Robison WG Jr, Kador PF, Akagi Y, Kinoshita JH, Gonzalez R, Dvornik D. Prevention of basement membrane thickening in retinal capillaries by a novel inhibitor of aldose reductase, tolrestat. *Diabetes.* 1986 Mar;35(3):295-9.
29. Roy S, Ha J, Trudeau K, Beglova E. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2010 Dec;35(12):1045-56.
30. Kerimoğlu H, Türk HB. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Patogenez. *Güncel Retina* 2018;2(2):94-101.
31. Shin ES, Sorenson CM, Sheibani N. Diabetes and retinal vascular dysfunction. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014 Jul-Sep;9(3):362-73.
32. Campbell M., Humphries P. (2013) The Blood-Retina Barrier. In: Cheng C.Y. (eds) *Biology and Regulation of Blood-Tissue Barriers. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 763. Springer, New York, NY
33. Sander B, Larsen M, Moldow B, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the bloodretina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42: 433-438.
34. Tso MO, Cunha-Vaz JG, Shih CY, Jones CW. Clinicopathologic study of blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:2032-2040.

35. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res.* 2013 May;34: 19-48.
36. Fumihiko Mori, Taiichi Hikichi, Junichi Takahashi, Taiji Nagaoka, Akitoshi Yoshida *Diabetes Care* Jul 2002, 25 (7) 1248-1249
37. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21 Suppl 6:S3-9.
38. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol.* 2002 Apr;86(4):363-5.
39. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Otsuka H, Sonoda Y. Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema. *Retina.* 2014 Apr;34(4):741-8
40. Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 22;19(4):942.
41. Kim M, Kim Y, Lee SJ. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol.* 2015 Apr;63(4):312-7.
42. Song J, Chen S, Liu X, Duan H, Kong J, Li Z. Relationship between C-Reactive Protein Level and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Dec 4;10(12): e0144406.
43. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(19):10836-41
44. Powell ED, Field RA. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1964;2(7349):17-8
45. Hernández C, Burgos R, Cantón A, García-Arumí J, Segura RM, Simó R. Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 516-521.
46. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Exp Diabetes Res.* 2007;2007: 61038.

47. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(9):1234-44.
48. Hattori T, Matsubara A, Taniguchi K, Ogura Y. Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo. *Curr Eye Res* 2010;35(2):146-54.
49. R. Milne, S. Brownstein. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *Amino Acids* (2013)
50. Kadayıfçılar S Güncel Bilgiler Işığında Diyabetik Retinopati Patogenezi Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2014;7(2) 6-11.
51. Temel E, Şermet F. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Aflibercept Tedavisi. *Güncel Retina* 2018;2(2):147-154.
52. Wang J, Xu X, Elliott MH, Zhu M, Le YZ. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes.* 2010 Sep;59(9):2297-305.
53. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, Alcobia DC, Hill SJ, Kilpatrick LE, et al. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 23;19(4):1264.
54. Wise LM, Inder MK, Real NC, Stuart GS, Fleming SB, Mercer AA. The vascular endothelial growth factor (VEGF)-E encoded by orf virus regulates keratinocyte proliferation and migration and promotes epidermal regeneration. *Cell Microbiol.* 2012 Sep;14(9):1376-90.
55. Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2014 Apr;37(4):893-9.
56. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008 Jul;27(4):331-71.
57. Hong KH, Ryu J, Han KH. Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A. *Blood.* 2005 Feb 15;105(4):1405-7.

58. Lu M, Perez VL, Ma N, Miyamoto K, Peng HB, Liao JK, et al. VEGF increases retinal vascular ICAM-1 expression in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Jul;40(8):1808-12.
59. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun CO, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 27;98(5):2604-9.
60. Du Y, Smith MA, Miller CM, Kern TS. Diabetes-induced nitrative stress in the retina, and correction by aminoguanidine. *J Neurochem.* 2002 Mar;80(5):771-9.
61. Mitamura Y, Tashimo A, Nakamura Y, Tagawa H, Ohtsuka K, Mizue Y, et al. Vitreous levels of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2002 Dec;25(12):2352.
62. Wang J, Chen S, Jiang F, You C, Mao C, Yu J, et al. Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *PLoS One.* 2014 Oct 16;9(10): e110531.
63. Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs Context.* 2018 Aug 13;7: 212532
64. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 22;6:CD007419.
65. Bahrami B, Hong T, Gilles MC, Chang A. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Eye Diseases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017 Nov-Dec;6(6):535-545
66. Praidou A, Papakonstantinou E, Androudi S, Georgiadis N, Karakiulakis G, Dimitrakos S. Vitreous and serum levels of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor and their correlation in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macula oedema. *Acta Ophthalmol.* 2011 May;89(3):248-54

67. McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, Liang H, Lamoureux E, Wang JJ, et al. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2014;28: 419-425
68. Jo N. M. C., Ju M., Cheung E., Bradley J., Nishijima K., Robinson G. S., et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *American Journal of Pathology*, 2006;168(6), 2036–2053.
69. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med*. 2004;43: 649-659.
70. Lemus-Varela ML, Flores-Soto ME, Cervantes-Munguía R, Torres-Mendoza BM, Gudiño-Cabrera G, Chaparro-Huerta V, et al. Expression of HIF-1 alpha, VEGF and EPO in peripheral blood from patients with two cardiac abnormalities associated with hypoxia. *Clin Biochem*. 2010 Feb;43(3):234-9.
71. Semeraro F, Cancarini A, Forbice E, Morescalchi F, Donati S, et al. (2013) Erythropoietin and Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Metab* 4: 283
72. Takagi H, Watanabe D, Suzuma K, Kurimoto M, Suzuma I, Ohashi H, et al. Novel role of erythropoietin in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Sep;77 Suppl 1: S62-4
73. Reid G, Lois N. Erythropoietin in diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017 Oct;139: 237-242.a
74. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013 Nov;10(6):472-82.
75. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Nov;47(11):5106-15.
76. Gálvez MI. Protein kinase C inhibitors in the treatment of diabetic retinopathy. Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Mar 1;12(3):386-91.
77. Deissler HL, Lang GE. The Protein Kinase C Inhibitor: Ruboxistaurin. *Dev Ophthalmol*. 2016; 55:295-301.

78. Sheetz MJ, Aiello LP, Shahri N, Davis MD, Kles KA, Danis RP; Mbdv Study Group. Effect of ruboxistaurin (RBX) On visual acuity decline over a 6-year period with cessation and reinstitution of therapy: results of an open-label extension of the Protein Kinase C Diabetic Retinopathy Study 2 (PKC-DRS2). *Retina*. 2011 Jun;31(6):1053-9
79. Fincham GS, James S, Spickett C, Hollingshead M, Thrasioulou C, Poulson AV, et al. Posterior Vitreous Detachment and the Posterior Hyaloid Membrane. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2):227-236.
80. Agarwal D, Gelman R, Prospero Ponce C, Stevenson W, Christoforidis JB. The Vitreomacular Interface in Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol*. 2015; 2015: 392983.
81. Sebag, Jerry. (2014). Vitreous: In health and disease. 10.1007/978-1-4939-1086-1.
82. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77: 170-175
83. Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, Maltsev DS, Oskanov DH, Gribanov NA. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol*. 2017 Nov 14;11: 1995-2002.
84. Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1997;104: 473-478.
85. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rusbamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*. 1996 Apr;121(4):405-13.
86. Gungel H, Ozturker ZK, Zirtiloglu S, Eltutar K. The correlation between visual acuity outcomes and optical coherence tomography parameters following surgery for diabetic epiretinal membrane and taut posterior hyaloid. *Clin Ophthalmol*. 2015 Aug 18;9: 1483-90.

87. David A. Antonetti, Alistair J. Barber, Sarah K. Bronson, Willard M. Freeman, Thomas W. Gardner, Leonard S. Jefferson, et al. Simpson Diabetic Retinopathy Diabetes Sep 2006, 55 (9) 2401-2411
88. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, Barteselli G. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Oct;56(11):6333-8.
89. Feng Y., Wang Y., Stock O., Pfister F., Tanimoto N., Seeliger M., et al. (2009). Vasoregression linked to neuronal damage in the rat with defect of polycystin-2. PloS One, 4(10), e7328.
90. Verma A, Rani PK, Raman R, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. Eye (Lond). 2009 Sep;23(9):1824-30.
91. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? Diabetologia. 2018 Sep;61(9):1902-1912.
92. Scarinci F, Picconi F, Virgili G, Giorno P, Di Renzo A, Varano M, et al. Single Retinal Layer Evaluation in Patients with Type 1 Diabetes with No or Early Signs of Diabetic Retinopathy: The First Hint of Neurovascular Crosstalk Damage between Neurons and Capillaries? Ophthalmologica. 2017;237(4):223-231.
93. Al-Shabrawey M, Smith S. Prediction of diabetic retinopathy: role of oxidative stress and relevance of apoptotic biomarkers. EPMA J. 2010 Mar;1(1):56-72.
94. Pulido J. E., Pulido J. S., Erie J. C., Arroyo J., Bertram K., Lu M.-J., et al. A role for excitatory amino acids in diabetic eye disease. Experimental Diabetes Research, 2007, 36150.
95. Yeh CH, Sturgis L, Haidacher J et al Requirement for p38 and p44/p42 mitogen-activated protein kinases in RAGE-mediated nuclear factor-kappaB transcriptional activation and cytokine secretion. Diabetes 2001;50: 1495-1504

96. Kurihara T., Ozawa Y., Nagai N., Shinoda K., Noda K., Imamura Y., et al. Angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to synaptophysin degradation and neuronal dysfunction in the diabetic retina. *Diabetes*, 2008; 57(8), 2191-8.
97. Sohn et al. Neuroretinal loss may precede diabetic retinopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Apr 2016, 201522014
98. Hernández C., García-Ramírez M., Corraliza L., Fernández-Carneado J., Farrera-Sinfreu J., Ponsati B., et al. Topical administration of somatostatin prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. *Diabetes*, 2013; 62(7), 2569–78.
99. Liu X, Chen HH, Zhang LW. Potential therapeutic effects of pigment epithelium-derived factor for treatment of diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2013 Apr 18;6(2):221-7.
100. Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, García-Ramírez M, Solà-Adell C, Arranz JA, et al. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Diabetes*. 2016 Jan;65(1):172-87
101. Hernández C, Bogdanov P, Solà-Adell C, Sampedro J, Valeri M, Genís X, et al. Topical administration of DPP-IV inhibitors prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. *Diabetologia*. 2017 Nov;60(11):2285-2298.
102. Gungel H, Altan C. The relationship between fundus fluorescein angiographic findings and serous macular detachment in diabetic macular edema. *Retina*. 2013 Oct;33(9):1895-901.
103. Musa F, Muen WJ, Hancock R, Clark D. Adverse effects of fluorescein angiography in hypertensive and elderly patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Dec;84(6):740-2.
104. Durlu YK, Kavadarlı I. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Flöresein Anjiyografi ve Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Bulguları. *Güncel Retina* 2018;2(2):130-137.
105. Fujimoto, J. G. Optical coherence tomography. *C. R. Acad. Sci. Paris Serie IV* 2, 1099–1111 (2001).

106. Özdemir H., Arf S, Karaçorlu M. Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi (2015) Güneş Yayınevi
107. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2010 Jul;150(1):63-67.e1.
108. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Nov;132(11):1309-16.
109. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Jan;250(1):61-70.
110. Ozdemir MH, Elbay A, Kirik F, Ekinçi C, Koytak A. Regression of Serous Macular Detachment After Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2019 Dec;35(10):558-564.
111. Vujosevic S, Bini S, Midena G, Berton M, Pilotto E, Midena E. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res.* 2013;2013: 491835.
112. Turgut B, Yildirim H. The causes of hyperreflective dots in optical coherence tomography excluding diabetic macular edema and retinal venous occlusions. *Open Ophthalmol J.* 2015 Mar 31;9: 36-40.
113. Xu Y, Qu Y, Suo Y, Gao J, Chen X, Liu K, et al. Correlation of retinal layer changes with vision gain in diabetic macular edema during conbercept treatment. *BMC Ophthalmol.* 2019 May 31;19(1):123.
114. Bandello F, Tejerina AN, Vujosevic S, Varano M, Egan C, Sivaprasad S, et al. EVICR.net. Retinal layer location of increased retinal thickness in eyes with subclinical and clinical macular edema in diabetes type 2. *Ophthalmic Res.* 2015;54(3):112-7.

115. Byeon SH, Chu YK, Lee H, Lee SY, Kwon OW. Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy: correlation of optical coherence tomographic and anatomic changes. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10):1949-59.e8.
116. Carbonell M, Alonso N, Castelblanco E, Real J, Ramírez-Morros A, Simó R, et al. Assessment of Inner Retinal Layers and Choroidal Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2019 Sep 8;8(9).
117. Wang YT, Tadarati M, Wolfson Y, Bressler SB, Bressler NM. Comparison of Prevalence of Diabetic Macular Edema Based on Monocular Fundus Photography vs Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb;134(2):222-8.
118. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Nov;48(11):4963-73.
119. Lee CS, Lee AY, Sim DA, Keane PA, Mehta H, Zarranz-Ventura J, et al. Reevaluating the definition of intraretinal microvascular abnormalities and neovascularization elsewhere in diabetic retinopathy using optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jan;159(1):101-10.e1.
120. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):807-22.
121. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*. 1986 Jul;93(7):989-97.
122. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2017;58: 102-138
123. Perente I, Alkin Z, Ozkaya A, Dardabounis D, Ogreden TA, Konstantinidis A, et al. Focal laser photocoagulation in non-center involved diabetic

- macular edema. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014 Spring;3(1):9-16.
124. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796-806.
125. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806
126. Cantrill HL. The diabetic retinopathy study and the early treatment diabetic retinopathy study. *Int Ophthalmol Clin*. 1984 Winter;24(4):13-29
127. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
128. Erdöl H. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Konvansiyonel ve Pattern Lazer Uygulamaları. *Güncel Retina*. 2018;2(2):170-176.
129. Çıtırık M, Teke M Y. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Eşik Altı Lazer ve Subliminal (Mikropulse) Lazer. *Güncel Retina* 2018;2(2):177-184
130. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193-203.
131. Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, Spink CJ, Musch DC. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina*. 2012 Feb;32(2):375-86.
132. Yu AK, Merrill KD, Truong SN, Forward KM, Morse LS, Telander DG. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810-nm diode

- micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Mar 1;54(3):2216-24.
133. Scholz P, Altay L, Fauser S. A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv Ther*. 2017 Jul;34(7):1528-1555. doi: 10.1007/s12325-017-0559-y. Epub 2017 May 24. PMID: 28540655; PMCID: PMC5504253.
 134. Akhlaghi M, Dehghani A, Pourmohammadi R, Asadpour L, Pourazizi M. Effects of subthreshold diode micropulse laser photocoagulation on treating patients with refractory diabetic macular edema. *J Curr Ophthalmol*. 2018 Dec 12;31(2):157-160
 135. Veselá Š, Hejsek L, Stepanov A, Dusová J, Marak J, Jirásková N, et al. The use of micropulse laser in patients with diabetic macular edema at the Department of Ophthalmology, Faculty Hospital Hradec Králové. *Cesk Slov Oftalmol*. Summer 2018;74(2):53-58.
 136. Del Maschio A, Zanetti A, Corada M, Rival Y, Ruco L, Lampugnani MG, et al. Polymorphonuclear leukocyte adhesion triggers the disorganization of endothelial cell-to-cell adherens junctions. *J Cell Biol*. 1996 Oct;135(2):497-510.
 137. Zhang W, Liu H, Rojas M, Caldwell RW, Caldwell RB. Anti-inflammatory therapy for diabetic retinopathy. *Immunotherapy*. 2011 May;3(5):609-28.
 138. Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001 Sep;132(3):425-7.
 139. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2003 Apr;110(4):681-6.
 140. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol*. 2008 Mar-Apr;53(2):139-49.
 141. Logan SA, Weng CY, Carvounis PE. Intravitreal Steroid Implants in the Management of Retinal Disease and Uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2016 Fall;56(4):127-49.

142. Fusi-Rubiano W, Blow RR, Lane M, Morjaria R, Denniston AK. Iluvien™ (Fluocinolone Acetonide 0.19 mg Intravitreal Implant) in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review. *Ophthalmol Ther.* 2018 Dec;7(2):293-305.
143. Nicholson BP, Singh RP, Sears JE, Lowder CY, Kaiser PK. Evaluation of fluocinolone acetonide sustained release implant (Retisert) dissociation during implant removal and exchange surgery. *Am J Ophthalmol.* 2012 Dec;154(6):969-973.
144. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008 Sep;115(9):1447-9, 1449.e1-10.
145. Qamar RM, Saleem MI, Saleem MF. Comparison of the efficacy between an intravitreal and a posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Eurasian J Med.* 2013 Oct;45(3):185-90.
146. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7: 359-371.
147. Tabakcı B.N., Ünlü N., Diyabetik makula ödeminde kortikosteroid tedavisi. *Turk J Ophthalmol* 2017; 47:156-160
148. Pacella E, La Torre G, Impallara D, Malarska K, Turchetti P, Brillante C, et al. Efficacy and safety of the intravitreal treatment of diabetic macular edema with pegaptanib: a 12-month follow-up. *Clin Ter.* 2013;164(2): e121-6.
149. Stein CA, Castanotto D. FDA-Approved Oligonucleotide Therapies in 2017. *Mol Ther.* 2017 May 3;25(5):1069-1075.
150. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010 Nov;33(11):2399-405.

151. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
152. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801
153. Brown DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120 (10):2013–22.
154. Chen L, Yang X, Luo D, Yu W. Efficient Production of a Bioactive Bevacizumab Monoclonal Antibody Using the 2A Self-cleavage Peptide in Transgenic Rice Callus. *Front Plant Sci*. 2016;7: 1156.
155. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis*. 2004;7(4):335-45
156. Baz Ö., Özkaya A., Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödeminde Bevacizumab ve Tedavi Rejimleri. *Güncel Retina* 2017
157. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Esposti SD, Peto T, Rajendram R, Michaelides M, et al. Structural and functional measures of efficacy in response to bevacizumab monotherapy in diabetic macular oedema: exploratory analyses of the BOLT study (report 4). *PLoS One*. 2013 Aug 27;8(8): e72755
158. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Nov;28(6):636-643.
159. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jun 1;135(6):558-568

160. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171e85
161. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. Vinci Study Group. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1658-65.
162. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2376-2385.
163. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, Grimaccia F, Pringle E, Kanavos P. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Synthesis of Safety Literature. *Retina*. 2017 May;37(5):886-895.
164. Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Demizu S, Atsumi K, Kurihara H, et al. Internal limiting membrane peeling in vitreous surgery for diabetic macular edema. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002 Sep;106(9):590-4
165. Tamura K, Yokoyama T, Ebihara N, Murakami A. Histopathologic analysis of the internal limiting membrane surgically peeled from eyes with diffuse diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 May;56(3):280-7.
166. Crim N, Velez-Montoya R, Morales-Canton V. Surgical Versus Medical Treatment for Diabetic Macular Edema: A Review. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2017 Winter;6(4):136-142. PMID: 29560368; PMCID: PMC5847309.
167. Edington M, Connolly J, Chong NV. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Dec;13(12):1217-1224.
168. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Kawamura H, Ohji M. Effect of vitrectomy on aqueous VEGF concentration and pharmacokinetics of bevacizumab in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Aug 24;53(9):5877-80.

169. Ahn J, Kim H, Woo SJ, Park JH, Park S, Hwang DJ, et al. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013 Sep;29(7):612-8.
170. Ahn SJ, Ahn J, Park S, Kim H, Hwang DJ, Park JH, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jan 29;55(1):567-73.
171. Moisseiev E, Loewenstein A. Abicipar pegol-a novel anti-VEGF therapy with a long duration of action. *Eye (Lond).* 2019 Sep 19.
172. Campochiaro PA, Channa R, Berger BB, Heier JS, Brown DM, Fiedler U, et al. Treatment of diabetic macular edema with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor: A phase 1/2 study. *Am Ophthalmol.* 2013;155(4):697-704
173. Callanan D, Kunimoto D, Maturi RK, Patel SS, Staurengi G, Wolf S, et al. Double-Masked, Randomized, Phase 2 Evaluation of Abicipar Pegol (an Anti-VEGF DARPIn Therapeutic) in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018.
174. Liu WS, Li YJ. Comparison of conbercept and ranibizumab for the treatment efficacy of diabetic macular edema: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol.* 2019 Sep 18;12(9):1479-1486.
175. Gaudreault J, Gunde T, Floyd HS, et al. Preclinical pharmacology and safety of ESBA1008, a single-chain antibody fragment, investigated as potential treatment for age related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53: 3025
176. Novartis Pharmaceuticals: Study of efficacy and safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KESTREL) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03481634
177. Mendoza-Santiesteban CE, Lopez-Felipe D, Fernández-Cherkasova L, Hernandez-Echavarria O, Hernandez-Silva Y, Gonzalez-Garcia A. Microperimetry in the study of neuro-ophthalmic diseases. *Semin Ophthalmol.* 2010 Jul;25(4):136-43.

178. Laishram M, Srikanth K, Rajalakshmi AR, Nagarajan S, Ezhumalai G. Microperimetry- A New Tool for Assessing Retinal Sensitivity in Macular Diseases. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):NC08–NC11.
179. Squirrell D, Ehrlich R. The use of macular microperimetry in the assessment and diagnosis of macular disease. *Retinal Physician.* 2012;9: 53–57
180. Rohrschneider K, Fendrich T, Becker M, Krastel H, Kruse FE, Völcker HE. Static fundus perimetry using the scanning laser ophthalmoscope with an automated threshold strategy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995 Dec; 233(12):743-9.
181. Ratra V, Ratra D, Gupta M, Vaitheeswaran K. Comparison between Humphrey Field Analyzer and Micro Perimeter 1 in normal and glaucoma subjects. *Oman J Ophthalmol.* 2012;5(2):97–102.
182. Lei H, Schuchard RA. Using two preferred retinal loci for different lighting conditions in patients with central scotomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Aug;38(9):1812-8
183. Molina-Martín A, Pérez-Cambrodí RJ, Piñero DP. Current Clinical Application of Microperimetry: A Review. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(5):620-628.
184. Midena E. Microperimetry. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006 Apr;81(4):183-6.
185. Fujii GY, De Juan E Jr, Humayun MS, Sunness JS, Chang TS, Rossi JV. Characteristics of visual loss by scanning laser ophthalmoscope microperimetry in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2003 Dec;136(6):1067-78
186. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991 Nov 22;254(5035):1178-81
187. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60: 66–100.
188. Chen Z, Milner TE, Srinivas S, Wang X, Malekafzali A, van Gemert MJ, et al. Noninvasive imaging of in vivo blood flow velocity using optical Doppler tomography. *Opt Lett.* 1997 Jul 15;22(14):1119-21

189. Fingler J, Schwartz D, Yang C, Fraser SE. Mobility and transverse flow visualization using phase variance contrast with spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2007 Oct 1;15(20):12636-53.
190. Jonathan E, Enfield J, Leahy MJ. Correlation mapping method for generating microcirculation morphology from optical coherence tomography (OCT) intensity images. *J Biophotonics*. 2011 Sep;4(9):583-7.
191. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012 Dec 1;3(12):3127-37.
192. Yeo JH, Chung H, Kim JT. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography According to the Type of Choroidal Neovascularization. *J Clin Med*. 2019 Aug 22;8(9) 2019 Aug 22;8(9). pii: E1272.
193. Sun Z, Tang F, Wong R, Lok J, Szeto SKH, Chan JCK, et al. OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study. *Ophthalmology*. 2019 Jun 26. pii: S0161-6420(19)30608-6.
194. Estawro RG, Embabi SN. Optical Coherence Tomography Angiography in Monitoring Proliferative Macular Telangiectasia Type 2 Treatment Response. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019 Aug 1;50(8):485-491.
195. Moussa M, Leila M, Bessa AS, Lolah M, Abou Shousha M, El Hennawi HM, et al. TA. Grading of macular perfusion in retinal vein occlusion using en-face swept-source optical coherence tomography angiography: a retrospective observational case series. *BMC Ophthalmol*. 2019 Jun 10;19(1):127.
196. Çelik T, Bilen F, Yalçındağ FN, Atilla H. Optical Coherence Tomography Angiography in Branch Retinal Artery Occlusion. *Turk J Ophthalmol*. 2018 Jun;48(3):150-154.
197. Demirel S, Yanık Ö, Nalcı H, Batıoğlu F, Özmert E. The use of optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases: a concurrent comparison with dye angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Dec;255(12):2317-2324.

198. Shah A, Rishi P, Chendilnathan C, Kumari S. OCT angiography features of paracentral acute middle maculopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Mar;67(3):417-419.
199. Shoji T, Zangwill LM, Akagi T, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, et al. Progressive Macula Vessel Density Loss in Primary Open-Angle Glaucoma: A Longitudinal Study. *Am J Ophthalmol.* 2017 Oct;182: 107-117.
200. Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF. OCT angiography of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Fr Ophtalmol.* 2017 Feb;40(2):102-109.
201. Gaier ED, Wang M, Gilbert AL, Rizzo JF, Cestari DM, Miller JB. Quantitative analysis of optical coherence tomographic angiography (OCT-A) in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) corresponds to visual function. *PLoS One.* 2018 Jun 28;13(6)
202. Lee WD, Devarajan K, Chua J, Schmetterer L, Mehta JS, Ang M. Optical coherence tomography angiography for the anterior segment. *Eye Vis (Lond).* 2019 Feb 1;6:4.
203. Siddiqui Y, Yin J. Anterior Segment Applications of Optical Coherence Tomography Angiography. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(4):264-269.
204. Turgut, Burak. (2017). Retinal Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi. *Güncel Retina (Current Retina).* 1. 69-74.
205. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(6):1051–1058.
206. Vidinova CN, Gouguchkova PT, Vidinov KN. [Ganglion Cell Complex Map for Detecting Early Damage in High Tension and Normal Tension Glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016 Jan;233(1):72-8.
207. Kim HJ, Park KH, Kim YK, Jeoung JW. Evaluation of Layer-by-Layer Segmented Ganglion Cell Complex Thickness for Detecting Early Glaucoma According to Different Macular Grids. *J Glaucoma.* 2017 Aug;26(8):712-717.

208. Elbendary AM, Abd El-Latef MH, Elsorogy HI, Enaam KM. Diagnostic accuracy of ganglion cell complex substructures in different stages of primary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2017 Aug;52(4):355-360.
209. Strehaianu MV, Dascalescu D, Ionescu C, Burcel M, Potop V, Corbu C. The importance of ganglion cell complex investigation in myopic patients. *Rom J Ophthalmol*. 2017 Oct-Dec;61(4):284-289.
210. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018 May;64: 1-55.
211. Fayed AE, Fawzi AA. Projection resolved optical coherence tomography angiography to distinguish flow signal in retinal angiomatous proliferation from flow artifact. *PLoS One*. 2019 May 15;14(5)
212. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64.
213. Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, Chen A, Loya A, Weng CY. Treatment of Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep*. 2019 Jul 29;19(9):68.
214. Kaynak S., Aydın R. Diyabetik Makulopatiye Anti-VEGF Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2014;7(2):44-54
215. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2007 Nov-Dec;27(9):1187-95.
216. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078-1086.e2.
217. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the

- measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct;49(10):4290-6.
218. Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, Kertes PJ. Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema: retinal volume vs foveal thickness. *Arch Ophthalmol*. 2007 May;125(5):619-23.
 219. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):525-36.
 220. Soheilian M., Ramezani A., Yaseri M., Mirdehghan S. A., Obudi A., & Bijanzadeh B. (2011). Initial macular thickness and response to treatment in diabetic macular edema. *Retina*, 31(8), 1564-1573.
 221. Chen Y., Wu, A., Chuang, C. et al. Factors influencing clinical outcomes in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal ranibizumab: comparison between responder and non-responder cases. *Sci Rep* 9, 10952 (2019)
 222. Mushtaq B, Crosby NJ, Dimopoulos AT, et al. Effect of initial retinal thickness on outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2014;8: 807–812.
 223. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, Radin PP, Chiesa L, Cavarzeran F. Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jul;47(7):3044-51.
 224. Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye (Lond)*. 2006 Jul;20(7):805-9.
 225. K sbeci T, Yavas G, Ubeyt Inan  . Assessment of Macular Sensitivity and Fixation Stability by MP-1 Microperimetry in Diabetic Macular Edema. *Turk J Ophthalmol* 2012;42:310-315.

226. Karacorlu, Murat, et al. "Macular function after intravitreal triamcinolone acetate injection for diabetic macular oedema." *Acta ophthalmologica* 88.5 (2010): 558-563.
227. Malagola R, Spinucci G, Cofone C, Pattavina L. Prospective microperimetry and OCT evaluation of efficacy of repeated intravitreal bevacizumab injections for persistent clinically significant diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2013 Jun;33(3):261-7
228. Unoki N, Nishijima K, Sakamoto A, Kita M, Watanabe D, Hangai M, et al. Retinal sensitivity loss and structural disturbance in areas of capillary nonperfusion of eyes with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2007 Nov;144(5):755-760.
229. Salz DA, Witkin AJ. Imaging in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun;22(2):145-50.
230. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2368-2375.
231. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Jan 1;58(1):190-196.
232. Sambhav K, Abu-Amero KK, Chalam KV. Deep Capillary Macular Perfusion Indices Obtained with OCT Angiography Correlate with Degree of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2017 Nov 8;27(6):716-729.
233. Sorour OA, Sabrosa AS, Yasin Alibhai A, Arya M, Ishibazawa A, Witkin AJ, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of macular vessel density before and after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2019 Oct;39(10):2361-2371.
234. AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol*. 2019 Aug;39(8):1845-1859.

235. Alonso-Plasencia M, Abreu-González R, Gómez-Culebras MA. Structure-FunctionCorrelation Using OCT Angiography And Microperimetry In Diabetic Retinopathy. Clin Ophthalmol. 2019 Nov 11;13:2181-2188.
236. Pereira F, Godoy BR, Maia M, Regatieri CV. Microperimetry and OCT angiography evaluation of patients with ischemic diabetic macular edema treated with monthly intravitreal bevacizumab: a pilot study. Int J Retina Vitreous. 2019 Sep 3;5:24.

