



**ĐİYABETİK MAKÜLER ÖDEMİ OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT ENJEKSİYONU SONRASI
MİKROPERİMETRİK DEĞİŞİKLİKLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Zübeyir YOZGAT

DANIŞMAN

Yrd.Doç.Dr.Mustafa DOĞAN

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMİ OLAN
HASTALARDA İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT
ENJEKSİYONU SONRASI MİKROPERİMETRİK
DEĞİŞİKLİKLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr.Zübeyir YOZGAT

**DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr.Mustafa DOĞAN**

**Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu
Birimince 17.TUS.05 proje numarası ile desteklenmiştir**

AFYONKARAHİSAR 2018

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMİ OLAN
HASTALARDA İNTRAVİTREAL AFLİBERCEPT ENJEKSİYONU
SONRASI MİKROPERİMETRİK DEĞİŞİKLİKLER

Tezi Hazırlayan : Dr. Zübeyir YOZGAT
Tez Savunma Tarihi : 16.03.2018
Tez Kabul Tarihi : 16.03.2018
Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr.Mustafa DOĞAN

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

Başkan
Prof. Dr. Güliz Fatma YAVAŞ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Yrd.Doç.Dr.Mustafa DOĞAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Yrd.Doç.Dr.Reşat DUMAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Oftalmoloji eğitimim boyunca, bilgili ve iyi bir göz hekimi olmam yolunda her türlü emeği ve özeni gösteren; başta, tez danışmanlığımıda üstlenen Afyon Kocatepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkan Vekili Yrd.Doç. Dr. Mustafa DOĞAN'a, Yrd.Doç.Dr. Reşat DUMAN'a, Yrd.Doç.Dr. Rahmi DUMAN'a, Yrd.Doç.Dr. Sibel İNAN'a, Prof.Dr. Güliz Fatma YAVAŞ'a ayrıca tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan 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 herbirine, kliniğimizde çalışan hemşirelere ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda yanımda olan, tezimin hazırlanması sırasında bana her türlü desteği veren değerli aileme ve desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen eşime minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr.Zübeyir YOZGAT

İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
TABLOLAR ÇİZELGESİ.....	VI
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	VIII
I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER.....	2
1. DİYABETİK RETİNOPATİ	2
1.1. DİYABETİK RETİNOPATİNİN PATOGENEZİ.....	2
1.2. DİYABETİK RETİNOPATİ SINIFLANDIRILMASI	5
2. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ.....	7
2.1. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
2.2. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ PATOGENEZİ	9
2.3. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TANISI	23
2.4. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ SINIFLANDIRILMASI	28
2.5. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİ.....	30
2.6. MİKROPERİMETRİ	43
2.7. MULTİFOKAL ELEKTRORETİNOGRAFI.....	48
III-GEREÇ ve YÖNTEM	55
IV-BULGULAR	62
V-TARTIŞMA	89
VI-SONUÇ	106
VII-ÖZET	108
VIII - SUMMARY	110
IX-KAYNAKLAR	112

KISALTMALAR:

DM:Diabetes Mellitus

DRP:Diabetik Retinopati

DMÖ:Diabetik Makula Ödemi

KRB:Kan Retina Bariyeri

VEGF:Vasküler Endotelyal Growth Faktör

PDGF:Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

PDR:Proliferatif Diabetik Retinopati

AGE:İleri Glikozilasyon Son Ürünleri

IRMA:İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler

PKC:Protein Kinaz C

ERG:Elektroretinografi

mfERG:Multifokal elektroretinografi

IGF:İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü

ETDRS:Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study

NPDR:Nonproliferatif diyabetik retinopati

KAMÖ:Klinik Anlamlı Makula Ödemi

OKT:Optik Koherens Tomografi

YBMD:Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

EİDK:En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

RPE:Retina Pigment Epiteli

FFA:Fundus Floresein Anjiografi

PRP:Panretinal Fotokoagülasyon

ff-ERG:Tam saha elektroretinografi

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-A

MCP-1:Monosit Kemoatraktan Protein-1

PECAM-1:Platelet Endotelyal Hücre Adezyon Molekölü-1

TGF- β :Tümör growth faktör- β

PIGF-1:Plasental Büyüme Faktörü-1

VEGFR:Vasküler Endotalyal Büyüme Faktörü Reseptörü

HGF:Hepatosit Büyüme Faktörü

PDGFR:Platelet Kaynaklı Büyüme FaktörüReseptörü

EPO:Eritropoetin

EPO-R:Eritropoetin-Reseptörü

b-FGF:Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü

AT-II:Anjiotensin-II

ANG-1:Anjiopoetin-1

ANG-2:Anjiopoetin-2

PEDF:Pigment Epitelyum Derived Faktör

MMP:Matriks Metalloproteinazlar

PVR:Proliferatif Vitreoretinopati

FAZ:Foveal Avasküler Zon

GLF:Grid Lazer Fotokoagülasyon

DRCR-net:Diyabetik Retinopati Clinical Research Network

AVD: Arka Vitre Dekolmanı

MP: Mikroperimetri

dB: Desibel

SLO: Scanning Laser Oftalmaskop

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

SAYFA

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.....	61
Tablo 2 : Olguların tedavi seyri boyunca EİDGK (logMAR) değişimleri.....	62
Tablo 3: Olguların tedavi seyri boyunca santral makula kalınlığı ölçüm değişimleri.....	63
Tablo 4: Olguların tedavi seyri boyunca santral 1 mm alandaki kalınlık ortalaması değişimleri.....	64
Tablo 5: RNFL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi sonunda değişimi.....	66
Tablo 6: GCL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	67
Tablo 7: IPL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	67
Tablo 8: INL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	68
Tablo 9: OPL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	69
Tablo 10: ONL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	70
Tablo 11: RPE kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	70
Tablo 12: IRL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonrası değişimi.....	71
Tablo 13: ORL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonrası değişimi.....	72
Tablo 14: Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç ve tedavi sonrası değişimi....	73
Tablo 15: Fiksasyon lokalizasyonunun başlangıç verileri ve tedavi sonrası değişimi.....	74
Tablo 16: Retinal duyarlılık başlangıç verileri ve tedavi sonrası 6. ay değişimi.....	76
Tablo 17: Lokal defisitinin başlangıç verileri ve tedavi sonrası 6. ay değişimi.....	77
Tablo 18: N1 amplitüt değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi.....	78

Tablo 19: N1 implisit değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi.....	79
Tablo 20: P1 amplitüt değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi.....	81
Tablo 21: P1 implisit değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi.....	82



ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

SAYFA

Şekil 1: Retinal neovaskülarizasyon patogenezinin şematik görünümü.....	4
Şekil 2: Diyabetik makula ödemi patogenezi.....	15
Şekil 3: VEGF izoform-reseptör ilişkisi ve etki mekanizmaları.....	17
Şekil 4: DMÖ patogenezinde etkili büyüme faktörleri ve sitokinler arasındaki yolaklar.....	18
Şekil 5: DMÖ’de OKT görüntüsü.....	24
Şekil 6: SD OKT segmentasyon analizinde katmanların görünümü.....	27
Şekil 7: DRP’li hasta fundus fotoğrafı.....	27
Şekil 8: Fokal ödem ve Diffüz Ödem.....	29
Şekil 9: Fiksasyon stabilite analizi fiksasyon örnekleri.....	46
Şekil 10: DMÖ’lü olguda MP-1 mikroperimetri çekimi.....	47
Şekil 11 : Multifokal elektroretinografi çekiminin üç boyutlu görüntüsü.....	49
Şekil 12: Retinaya gelen uyarı ve alınan yanıtın şematik görünümü.....	49
Şekil 13 : Retinal uyarım ve uyarıma yanıt oluşturan iki ana retinal tabaka.....	50
Şekil 14 : Görsel uyarılar ve uyarım dizimine göre retinal cevaplar.....	51
Şekil 15 : Makulanın m-ERG ölçümünde kullanılan halka sisteminin şematik görünümü.....	58
Şekil 16: EİDGK’nin tedavi seyri boyunca değişimi (Sütun grafik).....	62
Şekil 17:EİDGK’ nin tedavi seyri boyunca değişimi (Çizgi grafik).....	63
Şekil 18: Santral makula kalınlığı ve santral 1 mm alan kalınlık ortalamasının tedavi seyri boyunca değişimi (sütun grafik).....	64
Şekil 19: Santral makula kalınlığı ve santral 1 mm alan kalınlık ortalamasının tedavi seyri boyunca değişimi (çizgi grafik).....	65

Şekil 20: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral makula kalınlığı değerlerinin dağılımı.....	65
Şekil 21: RNFL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi sonunda değişimi.....	66
Şekil 22: GCL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	67
Şekil 23: IPL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	68
Şekil 24: INL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	69
Şekil 25: OPL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	69
Şekil 26: ONL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	70
Şekil 27: RPE kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi.....	71
Şekil 28: IRL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonrası değişimi.....	71
Şekil 29: ORL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonrası değişimi.....	72
Şekil 30: Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç ve tedavi sonrası değişimi.....	73
Şekil 31: Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç verileri.....	73
Şekil 32: Fiksasyon stabilite analizinin 6. ay verileri	74
Şekil 33: Fiksasyon lokalizasyonunun başlangıç verileri ve tedavi sonrası değişimi.....	75
Şekil 34: Fiksasyon lokalizasyonunun başlangıç verileri oranı.....	75
Şekil 35: Fiksasyon lokalizasyonunun 6. ay verileri oranı.....	75
Şekil 36: Retinal duyarlılık başlangıç verileri ve tedavi sonrası 6. ay değişimi...	76
Şekil 37: Lokal defisit başlangıç verileri ve tedavi sonrası 6. ay değişimi.....	77
Şekil 38: N1 amplitüt değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi.....	79
Şekil 39: N1 implisit değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi.....	80
Şekil 40: P1 amplitüt değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi.....	82

Şekil 41: P1 implisit değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi.....83

Şekil 42: Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile SMK'deki azalma arasındaki korelasyon grafiği.....83



I- GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DRP), diyabetes mellitusun (DM) sık görülen bir komplikasyonudur. 2013 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu, 382 milyon kişinin diyabet hastası olduğunu ve 2035 yılına kadar bunun 592 milyona çıkacağı tahmininde bulundu (1,2). Global diyabet epidemisinin artmasıyla birlikte, en sık mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik retinopatinde artması beklenmektedir (3). Diyabetik makular ödem (DMÖ), diyabetik retinopatinin en yaygın görmeyi tehdit eden tezahürüdür (4). Yapılan epidemiyoloji çalışmaları DRP hastalarının %26'sının kliniğe DMÖ ile başvurduğunu göstermiştir (5). DMÖ patogenezi kompleks ve birçok faktöre bağlıdır. DMÖ, özellikle kan-retina bariyerinin (KRB) hasarına bağlı olarak retinanın intraretinal katlarında sıvı birikmesi sonucu oluşur. Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) vücuttaki kan damarlarının geçirgenliğini değiştirmede histaminden çok daha kuvvetli olduğu için vasküler geçirgenlik faktörü olarak da bilinir (4). VEGF, KRB yıkımı ve vasküler geçirgenlik artışı yolları aracılığı ile retinal ödeme sebep olduğu gösterilmiştir (6). VEGF neovaskülarizasyon ve endotel hücre proliferasyonu ile de ilişkilidir. Proliferatif diyabetik retinopatili (PDR) ve DMÖ'lü hastaların gözlerinde başta VEGF olmak üzere birçok büyüme faktörü ve sitokinin seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (7).

Çalışmamızın amacı, intravitreal aflibercept enjeksiyonu ile tedavi edilen diyabetik makula ödemi bulunan diyabetik hastalarda, makula ödeminin ve retinanın fonksiyonel-anatomik olarak değerlendirilmesidir.

II-GENEL BİLGİLER

1. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati, hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada venüllerin, arteriyollerin ve kapillerlerin tutulduğu spesifik bir anjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir. Diyabetik retinopati, diyabetin yaygın bir mikrovasküler komplikasyonudur. İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden olmuştur. Bunun sonucu olarak, diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetin majör komplikasyonlarından olan DRP'nin ortaya çıkma sıklığında da büyük bir artış ortaya çıkmıştır. Küresel olarak şeker hastalığının yaygınlaşması ile DRP, dünya çapında yaklaşık 4.2 milyon kişiyi etkileyen önemli bir görme engeli nedenidir (8).

1.1. Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

Diyabetik retinopatinin patogenezinde, hiperglisemi ile ilişkili bir dizi birbirine bağlı biyokimyasal mekanizma rol oynamaktadır. Diyabetik retinopati, diyabetin neden olduğu retinal kılcal damarların, arteriollerin ve venüllerin patolojisini ve daha sonra küçük damarların sızıntısının veya oklüzyonunun etkilerini ifade eder. Diyabetik retinopatiye ilişkin patolojilerin oluşmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu başlıkları altında açıklanmaktadır.

1.1.1. Non-enzimatik glikozilasyon

Diabetik Kontrol ve Komplikasyon Çalışma Grubu'na göre, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde en önemli risk faktörü hiperglisemidir. Uzun süreli hiperglisemide glukoz, proteinlerin serbest aminoasit gruplarına ve nükleik asitlere non-enzimatik olarak yapışır ve proteolize dayanaklı, irreversible, anormal yapı ve fonksiyona sahip bir takım maddelerin

ortaya çıkmasına yol açar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve kronikliğine bağlı olarak oluşan yavaş bir reaksiyondur. Yüksek konsantrasyonda glikoz moleküllerinin lizin moleküllerinin epsilon amino grubuna bağlanarak glikolize proteinler birbirleriyle çapraz bağlar yaparak “ilerlemiş glikozilasyon son ürünü” (AGE) adı verilen yapıyı oluştururlar. Sonuç olarak AGE’nin birikimiyle diyabet hastalarında bazal membranda kalınlaşma, perisit sayısında azalma, KRB’nin yapısında bozulma ve sonuçta bazal membranda kalınlaşmaya rağmen damar geçirgenliğinde artış meydana gelir.

1.1.2. Oksidatif Stres

Diyabetik retinopati etyopatogenezinde ileri sürülen diğer bir teori oksidatif stres teorisi. Diyabetik retinopati de oksidatif stres pek çok mekanizmaya bağlı olarak artabilmektedir, ancak bunların diabetik komplikasyonlara katkısı tam olarak ispatlanmış değildir. Artan reaktif oksijen türlerinin oluşumunun ve zayıflayan antioksidan savunmanın bu mekanizmaların temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Reaktif oksijen radikalleri proteinlerin aminoasit dizilimlerinde modifikasyonlara yol açarak protein karbonil formlarının oluşumuna neden olurlar. Proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince proteinlerde değişiklikler oluşur. Sonuç olarak, kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artışta mikrotrombozların gelişimine neden olur. Kapiller oklüzyon sonucunda arterio-venöz şantlar ya da intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) oluşur (9). Son yıllarda lokalize doku oksidatif stresinin DRP gelişiminde kilit bir bileşen olduğu düşünülmektedir. Artan kanıtlar diyabetin yol açtığı metabolik anormalliklerin neden olduğu oksidatif stresin, tip 1 ve tip 2 diyabet için DRP patogeneziyle ilişkili en yaygın mekanizma olduğunu göstermektedir (10). Özellikle, oksidatif stresin neden olduğu hasar veya işlev bozukluğu glisemi normale döndükten sonra da devam etmektedir (11).

1.1.3. Sorbitol Yolu

Sorbitol yolu; aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimlerinin rol aldığı biyokimyasal bir yoldur. Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol, daha sonra sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza okside olabilir, fakat bu reaksiyon yavaş gelişen bir reaksiyondur. İşlemin ilk basamağında glikoz sorbitole dönüşürken, NADPH tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler fonksiyonda bozulmaya sebep olur. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH aşırı miktarda tüketilir. Ayrıca hücre içinde fazla miktarda sorbitol açığa çıkar. NADPH'nin fazla tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek, işlemin ikinci basamağını bloke eder ve fruktoza dönüşüm engellenir. Sorbitol yolunun aktivasyonu, hiperglisemik psödohipoksi denilen ve iskeminin hücrede yol açtığı fonksiyonel ve yapısal bozukluklara benzer değişikliklere neden olur. Sonuç olarak sorbitol birikimi giderek artar ve kısır döngü, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır (12).

DRP'nin proliferatif evreye geçişinde, vasküler duvarlarda bulunan bir takım yapı maddelerindeki kimyasal ve düzey değişimlerinin yanında, endotel hücrelerinin çoğalmasını uyaran bazı maddeler de rol oynarlar (Şekil 1). Vasküler duvarda bulunan maddelerin bir kısmı proliferasyonu uyarırken, bir kısmı da inhibe eder. Bu maddelere matriks proteinleri adı verilir.



Şekil 1: Retinal neovaskülarizasyon 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. Diabetik Retinopati: Etiopatogenez.Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:39-44)

Vasküler endotelin proliferasyonunu inhibe ve aktive edici maddeler normalde bir denge halinde bulunur. Bu denge, diyabette aktive edici olanlara doğru bozulur. Bu işlemde, vasküler duvardaki matriks proteinlerinin yapısındaki değişim kadar, VEGF gibi birçok büyüme faktörü de görev alır. VEGF, PDR'nin gelişiminde önemli görevi olan bir büyüme faktörüdür ve diyabette retina perfüzyon bozukluğuna katkıda bulunur. Pro-anjiyojenik sitokin VEGF, PDR'de neovaskülarizasyonda rol oynayan birincil faktör olarak düşünülür (13). VEGF'nin retina perisit ve endotel hücrelerinde spesifik bağlanma reseptörleri bulunur. Bu reseptörlerin inhibisyonunun neovaskülarizasyonu baskıladığı gösterilmiştir. VEGF düzeylerinin PDR'li gözlerden alınan fibrovasküler dokularda ve vitreusta arttığı bildirilmiştir (14). VEGF, endotel hücrelerindeki mitozu ve vasküler geçirgenliği artırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, Müller hücreleri ve astrositler gibi birçok retina hücresinde VEGF sentezi yapılır. Hipoksi varlığında VEGF'nin m-RNA sentezi 30 katına kadar çıkabilir.

1.2. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması, takip ve uygun tedavi yönteminin şekli ve zamanlaması, Diabetic Retinopathy Study (DRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) çalışmaları ile büyük oranda ortaya konmuştur (15-17). 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. NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde iken, PDR devresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur (18).

1.2.1. Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)

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

1.2.1.1. Hafif NPDR: Retinopatinin başlangıç dönemidir. Arka kutupta en az bir mikroanevrizma bulunmalıdır. Mikroanevrizmalar, az sayıda küçük retinal hemorajiler görülür. Başka herhangi bir lezyon izlenmez. Bir yılda PDR gelişme riski %5'tir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %15'dir (17).

1.2.1.2. Orta NPDR: Mikroanevrizmalar ve/veya retinal hemoraji sayısı artmıştır, dört retinal kadranın en az birinde yaygın şekilde bulunur. Yumuşak eksudalar, venöz boğumlanmalar ve intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) görülmeye başlamıştır. Bir yıl içinde PDR gelişme riski % 12- 27, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR riski % 33' dür (17). 6-12 ay aralıklarla güvenle takip edilebilirler. Diyabetik makula ödemi varlığında hafif veya orta şiddetteki NPDR'de daha sık aralıklarla takip gerekir.

1.2.1.3. Ağır NPDR: Mikroanevrizmalar, hemorajiler, venöz değişiklikler ve İRMA tabloya hakimdir. Yumuşak eksudalar da saptanır. Hemorajiler ve mikroanevrizmalar tüm retinal kadrarlarda, venöz boncuklanma en az iki retinal kadranda, İRMA en az bir retinal kadranda saptanabilir düzeydedir. Bir yıl içinde PDR gelişme riski % 52, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski % 60' tır (17). İki-dört ay ara ile izlenirler.

1.2.1.4 Şiddetli NPDR: Ağır NPDR' nin daha yaygın ve daha yoğun şeklidir. Yaygın arterioler tıkanıklıklar, yumuşak eksudalar, venöz değişiklikler ve

özellikle İRMA yoğunluğu ve genişliğinde artış vardır. Neovaskülarizasyon henüz gelişmemiştir. Bir yıl içinde PDR gelişme riski % 75' tir. İki-üç ay ara ile izlenir.

1.2.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Yeni damar oluşumu ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize diyabetik retinopati, PDR olarak tanımlanır. Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu bulunması ile karakterizedir. Esas bulgu olan neovaskülarizasyonlar retina yüzeyinde özellikle temporal kadranda ve optik disk üzerinde görülür. PDR diyabetik popülasyonunun yaklaşık % 5- 10 unda görülür. Otuz yıllık diabetik olguların yaklaşık % 60'ında PDR mevcuttur. Ağır NPDR' si olan olgular PDR gelişme riski en yüksek olgulardır. Preretinal veya vitreus hemorajisi olabilir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeosis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında yeni damar oluşumlarını da kapsar (19). Klinik olarak iki dönemde incelenir.

1.2.2.1. Erken PDR

Retinal neovaskülarizasyonlar ve minimal fibröz doku proliferasyonu ile karakterizedir. Yüksek riskli PDR bulguları henüz gelişmemiştir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %75'tir.

1.2.2.2. Yüksek Riskli PDR

Aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunmasıyla karakterizedir:

- Optik disk neovaskülarizasyonu (1/3-1/2 optik disk alanı)
- Optik disk neovaskülarizasyonu + İntravitreal hemoraji/Preretinal hemoraji
- Retinal neovaskülarizasyon > 1/2 optik disk alanı + İntravitreal hemoraji/Preretinal hemoraji

2. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ

2.1. Diyabetik Makula Ödeminde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Diyabetik makular ödem (DMÖ), diyabetik retinopatinin en yaygın görmeyi tehdit eden tezahürüdür (4). Dünyada, diyabetik retinopatisi olan yaklaşık 93 milyon insan, proliferatif diyabetik retinopatisi olan 17 milyon insan ve diyabetik makula ödemi olan 21 milyon insan vardır (20). Visconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (VESDR) çalışmasına göre 15 yıllık bilinen DM'yi takiben DMÖ prevalansı tip I DM'de yaklaşık %20, insülin kullanan tip II DM'li hastalarda %25, insülin kullanmayan tip II DM'li hastalarda ise %14 olarak bildirilmiştir (21). Diyabetli hastalardaki herhangi bir aşamadaki DRP ve PDR'nin tahmin edilen küresel prevalansının sırasıyla % 35.4 ve % 7.5 olması nedeniyle, 1980'den 2008 yılına kadar dünya çapında 35 çalışmayı içeren bireysel bir katılımcı meta-analizi toplanmıştır (22). Bu çalışmada herhangi bir DRP ve PDR prevalansı, tip 2 diyabetlilerle karşılaştırıldığında, tip 1 diyabetlilerde daha yüksek bulunmuştur (herhangi bir DRP için % 77.3'e karşı % 25.2, PDR için % 32.4'e karşı % 3.0). DRP ve DMÖ hakkında yapılan tüm epidemiyolojik araştırmaların değerlendirildiği bir çalışmada ise 10 yıl üzerinde tip I DM hastası olanlarda yaklaşık %90 herhangi bir evrede DRP mevcutken yaklaşık %20 oranında DMÖ tespit edilmektedir. Bu oranlar 10 yıldan daha uzun tip II DM hastası olanlarda sırasıyla %60 ve %14'tür. Yine bu çalışma tüm diyabetli hastalarda KAMÖ varlığını ortalama %6 oranında bildirmektedir (23).

Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından yapılan çalışmada diyabetik hastalarda DRP oranı %30,5, DMÖ oranı %14,2 olarak bildirilmiştir (24). Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi, makula ödemi görülme riskini anlamlı olarak yükseltmektedir. VESDR çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip II diyabetli hastalarda düşük olarak değerlendirilen %6,8-9,7 arası HbA1c seviyelerinde %18,1 oranında, yüksek sayılan %13,2-19,2 arası HbA1c seviyelerinde ise %36,4 oranında makula ödemi geliştiği bildirilmiştir (21). Yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla, tanı konduktan sonra daha kısa sürede ve daha şiddetli DMÖ gelişme riski vardır. Ayrıca özellikle diyastolik olmak üzere kan basıncı yüksekliği, dislipidemi, renal

hastalık, proteinüri varlığında hamilelik, oküler cerrahi girişim geçirenler, üveit hastaları, pan-retinal fotokoagülasyon DMÖ gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmişlerdir (25).

Diyabetli olgularda alınan tedavinin de bazen risk taşıyabileceği bildirilmiştir. Örneğin insülin hassasiyetini arttıran thiazolidinedion grubu ilaçların bir dönem DMÖ riskini arttırdıkları ileri sürülmüştür. Ancak yakın zamanlı çalışmalarda thiazolidinedion grubunun subklinik DMÖ'e dahi neden olmadıkları gösterilmiştir (26). İnsülin tedavisi ise insidans çalışmalarında hep daha yüksek DMÖ insidansı ile birliktelik göstermiştir. Toplam 202905 kişinin verilerinin incelendiği bir meta analizde , insülin kullanımının diyabetik makula ödemi için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (20). Önceleri insülin kullanımı ile DMÖ arasında direk nedensel bir ilişki olmadığı insülin kullananlarda daha şiddetli DRP görüldüğünden insidansın daha yüksek olduğu ileri sürülmüş ve daha sıkı glukoz regülasyonu ile insülin kullananlarda insidansın azaldığı bildirilmiştir (21). Ancak bazı çalışmalarda insülinin akut dönemde hipoksi indüklenebilir faktörün (HIF) VEGF promotor bölgesine bağlanmasını arttırarak kan retina bariyerini bozduğu ileri sürülmüştür. Uzun dönemde ise insülinin antiinflamatuvar, antiapoptotik, oksidatif stresi azaltıcı etkileri göz önüne alınarak DMÖ üzerine olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (27).

2.2. Diyabetik Makula Ödemi Patogenezi

DRP ve DMÖ'nün etiyojisi ve patogenezi son otuz yıldır çok araştırma ve tartışma konusu olmuştur. Günümüzde bu süreçlerin anlaşılması, vasküler odaktan hastalığın daha kapsamlı bir görünümüne doğru dramatik bir değişime uğramaktadır. Makula bölgesindeki retina içinde ekstrasellüler alanda sıvı birikmesine makuler ödem denir. Makula ödeme katkıda bulunan birçok etken vardır. Bunların başında iç kan retina bariyerinde bozulmaya neden olan retina kapillerlerin disfonksiyonu ve nekrozu gelmektedir. Mikroanevrizmaların ve kapillerlerin anormal şekilde geçirgen retina endotel hücreleri ve intraretinal mikrovasküler anormallikler serum lipoproteinlerinin sızmasına neden olur.

Normal retinal dolaşım özeldir: retina kapillerleri fenestrasyonsuzdur ve kılcal endotel hücreleri sıkı birleşimlere sahiptir. Normal kılcal damarlar sıvı sızdırmaz. Retinada lenfatik sistemi yoktur, bu nedenle retinal patoloji varlığında sızıntı yapan sıvı birikebilir ve ödem veya şişmeye neden olabilir. Retina, yeni damarlar üretmek için büyüme faktörlerini uyararak iskemiye yanıt verir (neovaskülarizasyon denir). DMÖ, diyabette mikrovasküler değişikliklerin sonucu olup, damar yetmezliğine, ödeme yol açar. Hipoksik durum VEGF'yi uyarır ve daha fazla ödem oluşturur (25). Böylece, 2 önemli değişiklik meydana gelir:

- Damar geçirgenliği
 - Hasarlı endotel duvarı daha gözenekli hale gelir
 - Damar sıvı, lipid, eritrosit sızdırır
 - Sıvının birikmesi ödeme neden olur (retinanın merkezi bölgesinde yer alan makula ödemi)
- Damar oklüzyonu
 - Oksijen ve besin maddelerinin temini azalır

2.2.1.Retinada Mikrovasküler Değişiklikler

Retinada DM'e bağlı oluşan değişiklikler tanımlanmış olmasına karşın bunların DMÖ gelişimini nasıl etkiledikleri net olarak anlaşılamamıştır.

a.Kapiller bazal membran kalınlaşması: DM'de mikrovasküler sisteminin bazal membranı kalınlaşır. Bu değişiklik hastalığın hayvan modellerinde bildirilmiştir ve DMÖ gelişimindeki etkisi bilinmemektedir (28).

b.Mikrovasküler perisit kaybı: Vücuttaki en yüksek perisit yoğunluğu, merkezi sinir sistemi ve retinanın vaskülatüründe görülür. Endotel hücresi ve perisitlerin vücutta önemli işlevleri vardır. Perisit hücreleri, kapiller vasküler yapının iskeletini oluşturmaktadır. Bu damarlarda vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon üretebildikleri için kılcal yataklarda kan akışını düzenleyebilirler. Kan akışında değişikliğe neden olması için endotel hücreleriyle işbirliği yaparlar.

Perisitlerin adrenerjik ve kolinerjik stimölasyon reseptörleri vardır ve bunlara cevap verirler. Ayrıca, anjiyotensin, endotelin-1 ve oksijen seviyelerine yanıt verirler (29,30). Diyabetik retinopatide perisit kaybı erken görülür. Hücrelerin kaybı, sorbitol yolu veya uzun süren hiperglisemiye bağılı olarak platelet kaynaklı büyüme faktörü-B düzeylerinin değişimi ile ilişkili olabilir. Bu perisit azalması vasküler duvarların zayıflamasına ve mikroanevrizmaların oluşturmalarına neden olur. Mikroanevrizma retinada sızıntı odakları haline gelir. Sızıntıyı gidermek amacıyla fokal lazer uygulaması bu sızdıran yapıları hedef almaktadır.

c.Mikroanevrizmalar: Retinal mikroanevrizmalar, diyabetik retinopatide görülebilen en erken klinik değişikliklerden biridir. Bir dizi sistemik bozuklukta ortaya çıkmasına rağmen, bunlar diyabetik retinopatide daha sık oluşur. Çoğunluk retinanın iç nükleer tabakasından kaynaklansa da, kan damarlarının bulunduğu retinadaki herhangi bir yerde ortaya çıkabilirler. Sakküler, fusiform veya fokal şişkinlikler şeklinde olabilir (31). Perisit kaybı ile mekanik desteğin kaybolduğu alanlar mikroanevrizma oluşumu açısından risk altındadır. Bu damar duvarını zayıflatır ve intravasküler kan basıncının bir mikroanevrizma olarak görülen bir yapı oluşturmalarını sağlar. Ayrıca, perisitlerin antiproliferatif etkilerinin kaybedilmesine sekonder olarak endotel hücrelerinin fokal çoğalması, oluşum nedenleri olarak gösterilmektedir (32,33).

d.Kapiller asellülerite: Diyabetik retina hayvan modellerinde bazal membranda asellüler kapiller bölgeler gösterilmiştir (34). Endotel hücreleri ve komşu perisitler yüksek glukoz düzeyleri nedeniyle ortadan kaybolurlar. Bu "hayalet damarların" retinanın vasküler kaynağının normal fizyolojik işlevlerine muhtemelen katkıda bulunmadığı varsayılabilir.

e.Kan-Retina Bariyeri (KRB): Merkezi sinir sistemi gibi, retina da KRB'nin varlığıyla sistemik dolaşımdan izole edilmiştir. Bu bariyerin, iç ve dış komponenti vardır, iç retinal dolaşımın vasküler endotelinin seviyesinde iç kısmı ve RPE seviyesinde bir dış kısmı vardır. İç bariyerin bir diğer bileşeni, retina vaskülatüründe intraendotelyal veziküllerin olmamasıdır. İç KRB öncelikli olarak

retinal vasküler endotel hücreleri, farklılaşmış glial hücreler olan astrositler ve Müller hücreleri arasındaki sıkı bağlantı yapıları sayesinde düşük geçirgen ortam sağlanmasıyla meydana gelir. Dış KRB ise komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar olan zonula okludens ve zonula adherensler aracılığı ile oluşur.

KRB'nin parçalanması için 3 hücresel mekanizma vardır: RPE veya retinal vasküler endotel sıkı bağlantılarından sızıntı, veziküler transportun artışı, KRB'yi oluşturan hücrelerin yüzey membranlarındaki fenestrasyonlarda geçirgenliğin artması. Çoklu büyüme faktörleri hepatosit GF, fibroblast GF, insülin benzeri GF ve histamin, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL) B, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinler endoteldeki sıkı bağlantıların yapısını bozarak vasküler geçirgenliğe katkıda bulunurlar (25).

DM'deki bir dizi biyokimyasal değişiklik ve moleküler olaylar, retinal vaskülarizasyon ve retinal nöronal dokunun normal fizyolojisini değiştiren değişikliklerle sonuçlanır. Oluşan dengesizlik, retinadaki sıvı birikimine neden olur. Nihai ortak yol, fizyolojik KRB'nin hasar görmesi ve ödün vermesi ve bunu takiben retinadaki sıvı uzaklaştırma mekanizmalarının başarısız olmasıdır. KRB'nin bu hasarı, RPE düzeyinde veya retina vaskülatüründe endotel hücreleri seviyesinde ortaya çıkabilir.

2.2.2.Moleküler Değişiklikler

2.2.2.1.Enflamasyon ve DRP: Diyabetik retinopati artık düşük dereceli bir enflamasyon hali olarak düşünülmektedir. Son zamanlardaki popülasyon çalışmaları enflamatuar aktivitenin ve endotel disfonksiyonunun retinopati ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (35). Kronik enflamasyon, diyabet gelişiminde ve onun geç komplikasyonlarında önemli bir rol oynamaktadır (36). Diyabetik retinopatide artmış lökosit-endotel hücresi etkileşimi ve lökosit aktivasyonu görülmektedir (37).

Yüksek glukoz düzeylerine maruz kalma, hücre yüzeyi yapışmasını yukarı regüle ederek lökosit-endotel hücresi yapışmasına yol açmaktadır. Protein kinaz C (PKC), TNF-a ve nükleer faktör-KB (NF-kB) gibi diğer enflamatuvar mediatörler, glikoz aracılı lökosit-endotel hücresi yapışmasına bağlanmıştır. Glikozla ilişkili lökosit-endotel hücresi yapışmasına ilişkin bir diğer açıklama, diyabetik lökositlerin hücre yüzeyinin post-translasyonel modifikasyonudur (glikozilasyon). Bu, diyabetik durumda etkinliğin arttığı enzim Core 2 GlcNAc-T tarafından yapılır (38). Değiştirilmiş yüzey glikoproteinleri endotel hücreleri için artmış yapışmayı teşvik eder.

Lökosit anomalilerinin önemli bir bileşenide bu hücrelerin deformasyon yeteneğinin bozulmasıdır. Küçük lümenli retinal kapillerlerde lökositlerin deformabilitesinin azalması ve adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu retinal vaskülatürün bu hücreler tarafından bloke edilmesini sağlayabilir (39). Diyabetik ortamdaki lökositler, fizyolojik ortamdaki hücrelerle karşılaştırıldığında daha yüksek miktarda reaktif oksijen türünü serbest bırakabilir. Bu reaktif metabolitlerin, lökositleri bir damar içine sıkıştırabileceği veya bir damara yapıştırabileceği bir durumda salınması, damar duvarına zarar vermesine ve çevresindeki dokuya damar içi içeriğin sızmasına neden olabilir.

DRP'li hastalarda sistemik dolaşımda en çok yükselen moleküller C-reaktif protein (CRP) ve hücresel adezyon moleküllerinden Interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve Vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1)'dir (40). Birçok çalışmada serum Interlökin-1 (IL-1), Interlökin-6 (IL-6), Interlökin-8 (IL-8), Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) seviyeleri DRP'li hastalarda normal popülasyona göre yükseldiği gösterilmiştir.

Proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler de dahil olmak üzere enflamasyonda çoklu mediatörler önemli rol oynamaktadır. Enflamasyon DRP gelişiminde kritik rol oynamaktadır (41). TNF-a, IL -6 ve IL-1b yaygın proinflamatuvar sitokinlerdir; bu sitokinler, diyabetik hastalardan veya sıçanlardan alınan serum, vitreus veya retinada arttığı gösterilmiştir (42). IL-8, interferon-g,

IL-2 ve IL-3 gibi diğer sitokinler DRP'li hastalar veya sıçanlarda artar (43). ICAM-1, retinal lökosit yapışmasının düzenlenmesi için kritiktir ve ekspresyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği NF kB aktivasyonu ile indüklenir; bu süreç lökostasisteki artış ve DRP'nin gelişmesinde kan retina bariyerinin daha da parçalanması ile korele olmuştur (44).

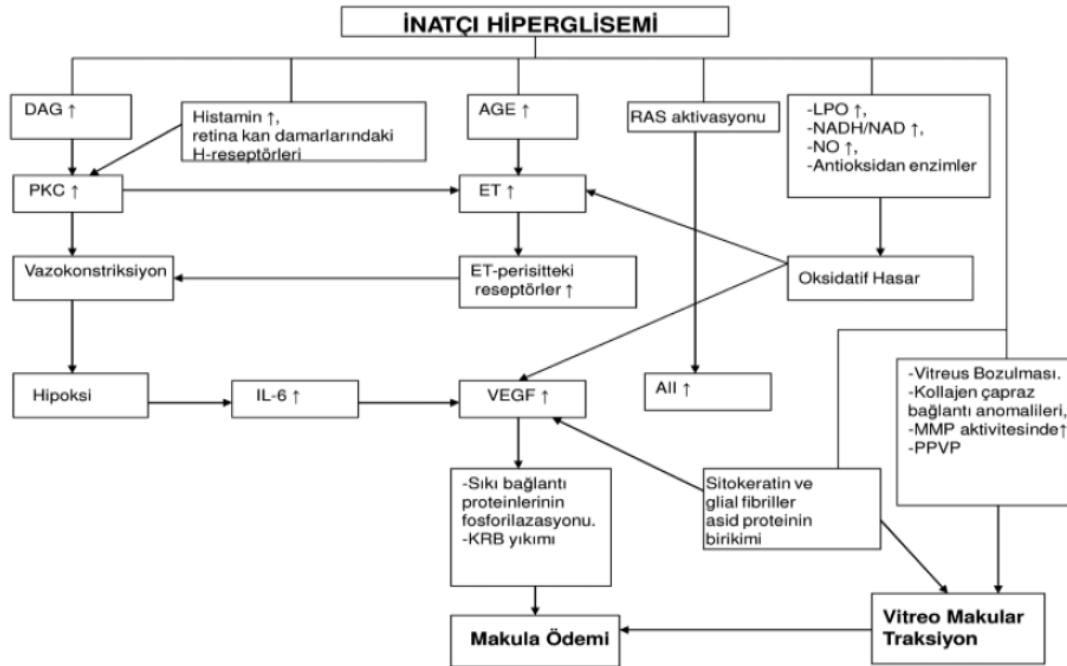
2.2.2.2. Glukoz Metabolizmasında Polyol Yolağı: Polyol yolu glüköz seviyeleri kan dolaşımında yeteri kadar yükseldiğinde etkindir. Aldoz redüktaz enzimi, glukozu osmotik olarak aktif polyol alkol, sorbitole indirger. Hücrelerdeki sorbitol birikimi zararlı osmotik etkilere yol açar. Yol ayrıca ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'lerin) oluşumuna katkıda bulunan bir bileşiğe dönüşen fruktozu üretir. AGE'ler, diyabetik retinopatinin patogeneğinde rol oynamaktadır. Bu yolağın diğer zararlı sonuçları, hücreleri oksidatif stres etkilerine karşı savunmasız bırakan aldoz redüktaz ile NADPH'nin tüketilmesi ve tükenmesidir.

Diyabetik retinopatide perisit kaybı endotel hücre proliferasyonuna yol açar. Polyoller diyabetik retinopatide erken dönemde perisitlerde birikir ve daha yüksek bir aldoz redüktaz ekspresyonu perisitleri yüksek glüköz düzeylerine duyarlı yapar. Her ne kadar endotel hücresi de aldoz redüktaz enzimine sahip olsa da, perisitlerde aşırı eksprese edilir. Perisit kaybı retinadaki transforme edici büyüme faktörü-b'nin (TGF-b) tükenmesine yol açar ve bu da TGF-b'nin endotel hücresi üzerindeki inhibitör etkileri kaybolduğundan endotel hücresi çoğalmasına neden olur. Aldoz redüktaz inhibitörleri kullanarak deneysel olarak azalmış aldoz redüktaz aktivitesi, hiperglisemik bir ortamda perisitlerin apoptozunu önleyebilir ve böylece endotel hücre çoğalmasını önleyebilir. Perisit kaybı, diyabetik retinopatide erken bir değişikliktir (45).

2.2.2.3. İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGE): Hiperglisemik koşullar altında biriken AGE'lerin, diyabetik retinopatinin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (46). AGE'ler vasküler sertliği artırmak için uzun ömürlü proteinlerin çapraz bağlanmasını doğrudan tetikler, AGE reseptörü ile etkileşerek hücre içi sinyalleri aktıracı eder, vasküler yapı ve fonksiyonun

değişmesine neden olan temel proinflamatuvar ve prosklerotik sitokinlerin hazırlanmasını sağlar (10). Buna ek olarak, AGE'ler için reseptör (RAGE), çeşitli retinal hücrelerde eksprese edilir ve diyabetik hastaların retinalarında yukarı doğru düzenlenir ve pro-oksidan ve proinflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu AGE-RAGE eksenini, sürekli inflamasyon, nörodejenerasyon ve diyabetik retinopati sırasında oluşan retinal mikrovasküler disfonksiyonda merkezi bir rol oynamaktadır (47). AGE'ler, ileri glikasyon son ürünleri (RAGE) için reseptör olarak adlandırılan reseptörlerinden birine bağlanır ve eylemlerini kısmen hücre içi işlevleri etkilemek suretiyle yerine getirirler. NADPH oksidazın aktivasyonu, AGE-RAGE'in oksidatif strese neden olduğu ve sonuçta NF- κ B aktivasyonu, sitokin oluşumu ve proinflamatuvar yolların aktivasyonu ile sonuçlanan birincil mekanizma olduğu düşünülmektedir (10). AGE'ler endotel hücrelerinde, perisitlerde ve retina pigment epitel hücrelerinde RAGE'e bağlıdır ve DRP'de retina hasara yol açan çeşitli hücreler olayları başlatırlar (48).

2.2.2.4. Vazoaktif moleküller Hiperglisemi nedeniyle birtakım biyokimyasal yolların ve vazoaktif faktörlerin harekete geçerek DRP gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (49). Bütün bu yollar ve faktörler mikroçevreyle olduğu kadar birbirleriyle de ilişki içindedirler (Şekil 2).



Şekil 2: Diyabetik makula ödemi patogenezi, AII: angiotensin II; AGE: ileri glikasyon son ürünleri; DAG:diasilgliserol; ET: endotelin; LPO: lipooksijenaz; NO: nitrik oksit; PKC: protein kinaz C; RAS: renin angiotensin sistem.

a.Vaskular Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

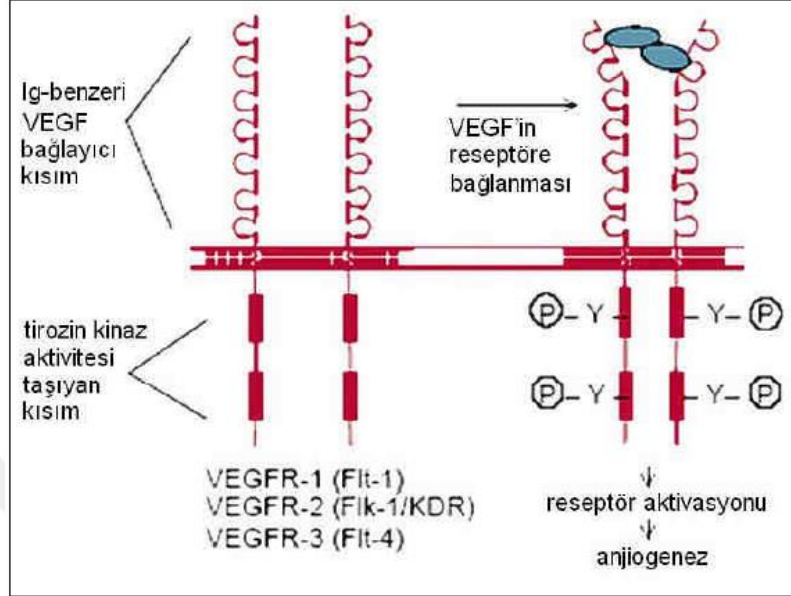
Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), insanlarda alternatif mRNA eklememesinden kaynaklanan birkaç izoformdan oluşan, oldukça korunmuş bir homodimerik glikoproteindir (50). 1983'te Senger ve arkadaşları tarafından ilk kez tanınmış ve neredeyse on yıl, çok güçlü permeabilite indükleyici özelliklerinden dolayı vazopermeability faktörü olarak adlandırılmıştır (51). Vasküler endotel hücreleri için mitojenik olduğu bulunmuştur ve neovaskular oküler hastalıkların patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır (52). VEGF, diyabet ve retina vasküler oklüzyon nedeniyle aktif neovaskülarizasyonu olan gözlerde ilk kez 1990'lı yılların ortalarında daha yüksek olarak bildirilmiştir (14, 53).

Hipoksi, retina endotel hücreleri, perisitler, retinal pigment epitelyumu, Muller hücreleri, ganglion hücreleri ve retinal gliada VEGF üretimini tersine çevrilebilir şekilde 2.5 ila 30 kat artırır (54). VEGF proteininin lokalizasyonu çoğu kez retinal neovaskülarizasyon alanlarına komşudur (55), çünkü VEGF ekspresyonuna neden olan non-perfüzyonun şiddeti, anjiyogenezin şiddeti ile sıklıkla korelasyona uğrar.

VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasenta büyüme faktörleri 1 ve 2'yi içerir. Yüksek VEGF-A izoformları, diyabetik retinopati hastalarının retinasında ve vitreusunda bulunur. VEGF-A'nın vasküler geçirgenlik üzerindeki etkisi, Miles damar geçirgenlik testi ile değerlendirildiğinde histamininkinden 50.000 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (56, 57). İnsan VEGF-A, en az beş farklı izoforma sahiptir: VEGF110, VEGF121, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206. VEGF aile üyeleri için işlevsel olduğu tespit edilen üç tirozin kinaz reseptörü vardır (56):

-VEGF-A tarafından aktive edilen VEGF-A reseptör-1(fmslike tirozin kinaz 1)

-VEGF-a tarafından aktive edilen VEGF-a reseptör-2 (fetal liver kinaz 1)
-VEGF reseptör-3 (fms like tirozin kinaz 4), VEGF-C, VEGF-D'e bağlanır, VEGF-A ve nöropilin-2 için koreseptör



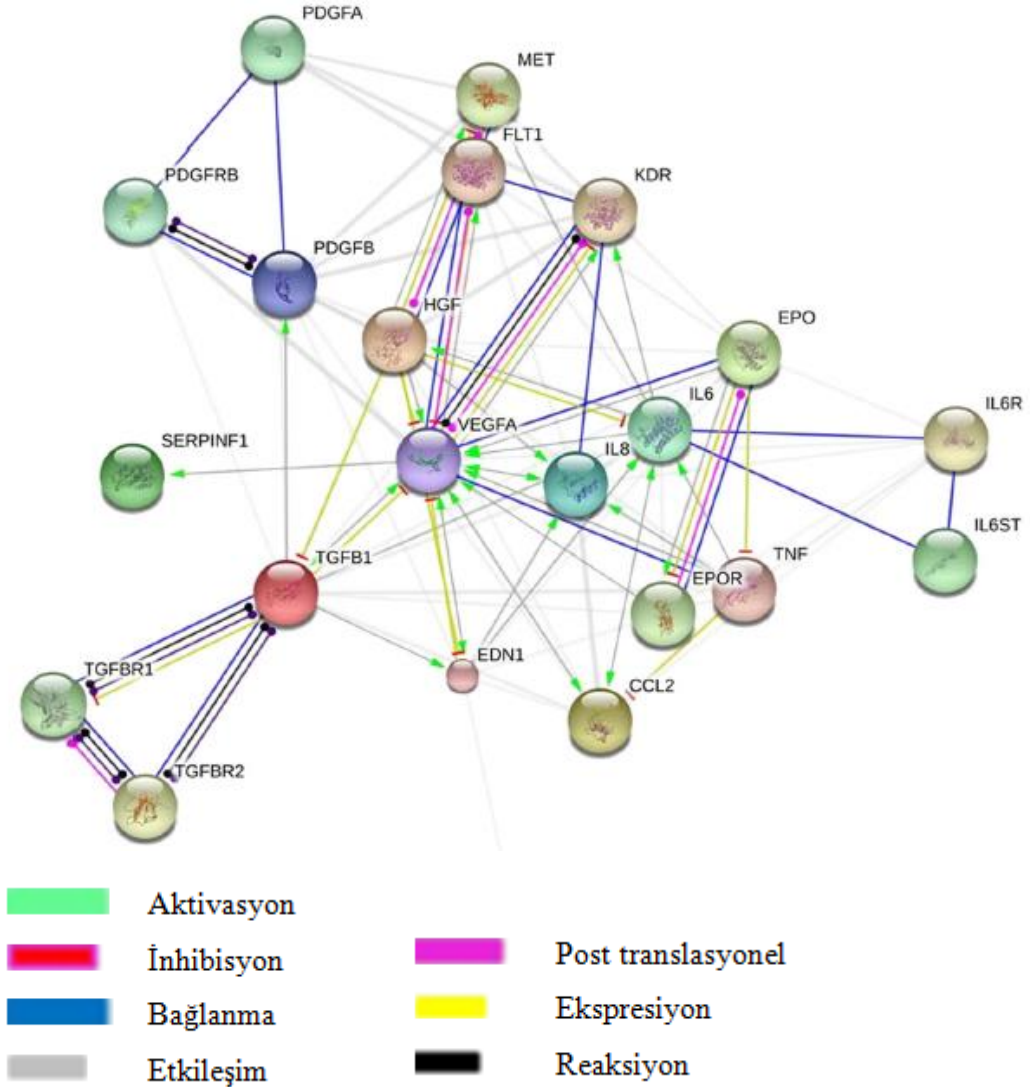
Şekil 3: VEGF izoform-reseptör ilişkisi ve etki mekanizmaları

Gözde bulunan birincil izoform olan VEGF-A 165 aynı zamanda patolojik oküler neovaskülarizasyona neden olan izoform gibi gözükmemektedir (58). Bununla birlikte, VEGF-A 121 de normal retinal vasküler fonksiyon için esastır (59). Gelişen veriler, diğer izoformların, doku homeostasisinde, koryopakillarisin korunması, retinanın glial dokusunun hücre hacim regülasyonu, beyindeki nöronal gelişim gibi nöronal regülasyondaki diğer çeşitli rolleri gibi kilit rollere sahip olduğunu göstermektedir (60,61).

VEGF-B endotelial hücreler için mitojeniktir, VEGF-A ile heterodimer yaparak onun anjiogenik etkisini artırır. VEGFR-2 ve 3 reseptörleri aracılığı ile etkisini gösteren VEGF-C ve VEGF-D molekülleri ise embriyonal ve postnatal dönemde lenfanjiogeneizde rol almaktadırlar. Parapoks virus ailesinden olan Orf virusu tarafından sentezlenen VEGF-E ise vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörüne (VEGFR-2) bağlanarak angiogenezi uyarır (62). İnsulin benzeri büyüme faktörü reseptörü, VEGF ekspresyonunu artırarak angiogenezi stimüle etmektedir.

Neovasküler göz hastalıklarının altında yatan patofizyolojik süreçte büyük oranda VEGF'in aracılık ettiği düşünülmektedir. Diyabetik retinal neovaskülarizasyonun VEGF inhibitörleri ile tedaviye karşı çok duyarlı olduğu gösterilmiş olup, neovaskülarizasyonun gerilemesi tedavi sonrası 1 gün gibi erken bir tarihte başlamakta ve tam regresyon görülmektedir (63). Bu nedenle, VEGF inhibitörleri, diyabetik retinal hastalıklar ve retinal vasküler patolojiler için son derece spesifik bir tedavi modeli olarak ortaya çıkmıştır.

b.Diğer Büyüme Faktörleri ve Sitokinler



Şekil 4: DMÖ patogenezinde etkili büyüme faktörleri ve sitokinler arasındaki yollar (McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, Liang H, Lamoureux E, Wang JJ, Connell PP.

Gösterilen moleküler yol analizi VEGF-A, vitreusta PDR ile sürekli olarak önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilen beş biyolojik belirteç tarafından aktive edilebilir; IL-6, IL-8, EPO, TNF-a, HGF. Bir biyolojik belirteç, MCP-1 IL8 ve TNF- α vasıtasıyla dolaylı olarak VEGF-A ile etkileşir (64). Doğal bağışıklık sisteminin önemli araçları IL-8, TNF- α ve MCP-1'dir (65). Çok işlevli mediatörler IL-6 ve HGF, doku hasarına tepki olarak pro-inflamatuar mediatörler olarak ve uyarlanabilir bağışıklığın bastırılmasını başlatarak anti-inflamatuar mediatörler olarak ikili olarak etki ederler (66). DM gibi kronik enflamatuar durumlarda, hücrenin homeostazı etkilenir, doğuştan gelen bağışıklığın aşırı aktivasyonu enflamasyona neden olur ve immün cevabın bastırılmasıyla koruma sağlanır. Tedavi seçenekleri, genel anti-enflamatuar ilaçlar veya birden çok sitokin hedefleyen endotele spesifik kanabinoid tedaviyi içerebilir (67). Bu enflamatuar biyolojik belirteçler açıkça DM ile ilişkili olmamasına rağmen, PDR'deki bağışıklık cevabına aracılık etmek için VEGF ile kombinasyon halinde spesifik göz tedavisi hedefleri olarak kullanılabilirler.

Halen, EPO, in vivo diyabetik retinadaki nöral koruyucu etkisine bağlı olarak erken DRP için yeni bir tedavi olarak gösterilmiştir (68). McAuley ve ark.'nın yaptığı meta analize göre PDR'li vitreusta EPO'nun arttığı görülmektedir (64). PDR'nin önemli bir özelliği olan iskemi, glikoprotein EPO'yu uyarır ve bu da, VEGF'yi aktive eder. EPO, VEGF üretiminin prekürsörüdür. Ek olarak EPO, hücrelerin apoptozunu önlerken mikrovasküler yapıda anjiyojenik etki gösterir, kırmızı hücre çoğalmasına uyarıcı etki ederek PDR'de neovaskülarizasyona katkıda bulunur. VEGF üzerine olan faaliyetleri ve PDR'de neovaskülarizasyona katkıları nedeniyle erken DRP tedavisinde EPO modülasyonunu araştıran gelecek çalışmalara gerek duyulmaktadır.

ET-1, VEGF-A tarafından inhibe edildiği halde yüksek düzeyde VEGF-A seviyesine sahip PDR'li gözlerin vitreusunda aşırı derece eksprese edildiğinden ilginç bir sitokindir. İn vitro çalışmalar, aktivasyonun büyük olasılıkla

hiperglisemi ve / veya insüline bağlı olduğunu ve ET-1'deki bir artışın diyabetik durumun belirgin bir tezahürünü yansıttığını bildirmektedir (69). ET-1, aynı zamanda hücre proliferasyonunu uyaran bir vazokonstriktördür. Bu nedenle, PDR için potansiyel bir terapötik aday olarak kabul edilebilir.

NO'nun PDR'li hastaların vitreusunda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (64). NO, ET-1'e benzer şekilde, hiperglisemi ile aktive edilir ve bir vazodilatatör olarak işlev görerek mikrovasküler yapı içindeki kan akışını etkiler (69). Düşük NO seviyeleri, hücre çoğalmasını ve sağkalımı düzenleyerek, hücre homeostazını korumanın anahtarıdır (70). Bununla birlikte, aşırı miktarda NO ekspresyonu, retinal ve endotel hücrelerinde zararlı olabilir ve hücre ölümünde artışa ve proliferasyonda bozulmaya neden olabilir (71).

PDR biyomarker adayı PDGF-BB'nin PDR'li hastaların vitreusunda sürekli olarak arttığı ortaya çıkarılmıştır (64). PDGF-BB'nin, PDR'nin klinik bir özelliği olan neovaskülarizasyonda etken olduğu düşünülmektedir (72). Bu son yapılan in vivo / in vitro çalışmalarla desteklenmekte ve bir klinik araştırmada, anti-VEGF ve anti-PDGF-BB'nin sinerjik kombinasyonu, tek başına anti-VEGF'den daha düşük PDR cevabını ortaya koymuştur (73). Bu anti-PDGF-BB'nin gelecekte PDR'nin terapötik tedavisinde anti-VEGF ile sinerjik olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

PDR'li vitreusta artmış TNF- α düzeyleri ve tip 1 DM'de yukarı regüle edildiği gösterilmiştir (64). TNF- α 'da bir artış, büyük olasılıkla T1DM'de diyabetik durumun bir yansımasıdır. TNF- α , hiperglisemiye yanıt olarak, PDR'nin anjiyogenezis ve neovaskülarizasyon gibi klinik özelliklerine katkı sağladığı öne sürülen erken enflamatuar bir belirteçtir (74). Bu nedenle, TNF- α 'nın terapötik olarak hedeflenmesi, PDR için faydalı olabilir. Diyabetik bir in vivo modelde, DRP için koruyucu terapötik değeri gösteren nükleozid olmayan adenosin kinaz inhibitörüne yanıt olarak retinada TNF- α 'nın azaldığı gösterilmiştir, ancak bir PDR modelinde henüz sistematik olarak test edilmemiştir (75).

TGF- β , PDR için muhtemel terapötik bir hedef olarak düşünülmüştür ve PDR'si olanların vitrözünde önemli derecede artmış düzeyler gösterilmiştir (64). TGF- β , kan retinal bariyeri ve endotelyal geçirgenliğe aracılık ederek retinada enflamatuvar ve bağışıklık tepkisinin güçlü bir mediatörüdür. Mikrovasküler homeostazı korumak için TGF- β 'nın yeterli seviyelerde olması gerekir. Artan TGF- β seviyeleri, PDR'de görüldüğü gibi, kan retinal bariyerinin ve mikrovasküler disfonksiyonunun parçalanmasında önemli bir rol oynayabilir. Diyabetik hastalardaki kök hücreleri kullanan yeni testler, TGF- β 'nın inhibisyonunun damar tamirini arttırdığını göstermektedir (76).

Hem DME hem de PDR'li hastaların vitreusunda PEDF'nin belirgin şekilde düştüğü gösterilmiştir (64). PEDF, PDR'nin klinik bir özelliği olan neovaskülarizasyonu baskılayan serin proteaz inhibitörü süper ailesinin bir parçasıdır (77). Son zamanlarda PEDF, DRP'de vasküler neovaskülarizasyonun potansiyel bir terapötik inhibitörü olarak önerilmiştir (78). In vivo modeller intravitreal PEDF enjeksiyonunun retina neovaskülarizasyonunu azalttığını göstermiştir (79). PEDF, neovaskülarizasyonun bastırılmasını ve aynı zamanda ödemi azaltan olumlu etkileri göz önüne alındığında, kesinlikle iyi bir terapötik hedeftir.

Hiperglisemi, diasilgliserol oluşumunu uyaran protein kinaz C (PKC)'yi aktive eder. Hiperglisemi nedeniyle artmış serbest oksijen radikalleri, glikolitik enzim olan GAPDH'nın aktivitesini inhibe eder; bu da trioz fosfat yoluyla glukozdan diaçilgliserol sentezini uyaran öncü trioz fosfatın hücre içi düzeylerinin artmasına neden olur. PKC aktivasyonu, NADPH oksidazların aktivitesini arttırarak serbest oksijen radikali üretimine ve oksidatif strese katkıda bulunur (80). PKC aktivasyonu ile indüklenen diğer etkiler, endotel hücrelerinde endotel nitrik oksit sentaz inhibisyonunun engellenmesi, vasküler düz kas hücrelerinde vasküler endotelyal büyüme faktörünün artmış ekspresyonu ve düz kas hücrelerinde nitrik oksit üretiminin azaltılmasını içerir (81-83). PKC'nin hiperglisemi ile aktivasyonu, diyabetik nefropati gibi skleroz ile ilişkili hastalıklarda fibrozisin ana aracısı olduğu öne sürülen TGF- β 'nin ekspresyonunu

da uyarmaktadır (84). PKC yolu, aynı zamanda, hiperglisemiye bağı oksidatif stres ile inflamasyonu birbirine bağlayan NF-kB aktivasyonu da ilişkilendirilmiştir (85).

2.2.3. Vitreoretinal Arayüz

Klinik ve anatomik bulgular vitreoretinal arayüzün DMÖ patogeneğinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Tam olmayan AVD bulunan diyabetik hastalarda tam AVD olan olgulara göre DMÖ gelişme riski yaklaşık 3 kat fazladır (86). PDR' nin seyri sırasında vitreus dekolmanının gelişmesi, klinik seyrin değişmesine neden olur. Vitreusun veya fibrovasküler proliferasyonun kontraksiyonu vitreoretinal yapışıklığın yoğun olduğu bölgelerde retinanın dekolmanına neden olur. Nadiren proliferasyonun yanında tam kat retina yırtığı gelişebilir ve yırtıklı retina dekolmanının gelişimine neden olabilir. PDR' de total vitreus dekolmanı gelişirse, PDR involusyonel evreye girer ve nadir de olsa mevcut neovaskülarizasyonların gerilemesine yol açabilir.

2.2.4. Nöral Mekanizmalar

DRP, uzun süredir vasküler patoloji olarak düşünülmüş ve görmeyi etkileyen nedenlerin vasküler lezyonlara bağı olduğu düşünülmüştür. Nöroretinal bozulma, diyabetik retinopati sırasında, mikrovasküler değişiklikler başlamadan önce gelişebilmektedir (87). Bu oluşum, diyabetin retinadaki insülin reseptör sinyalizasyonunu azaltabileceğı ve nörodejenerasyona yol açabileceğı teorisine bağıdır. Deneysel çalışmaların sonuçları, şeker hastalığının, nöronal apoptozu hızlandıran ve nöroretinal destekleyici hücrelerin aktivasyonunu değiştiren metabolizmayı olumsuz şekilde etkilediğini göstermektedir (88). Bu bulgular, diyabetik retinopatinin periferik diyabetik nöropatiye benzer şekilde retinal parankimi etkileyen bir duysal nöropati olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar retinopati patogeneindeki nöral ve vasküler unsurlar arasındaki etkileşim

açıklığa kavuşturulmasada, yeni potansiyel tedavi modaliteleri olarak nöroprotektif ajanların geliştirilmesi çalışmaları yapılmaktadır.

2.3. Diyabetik Makula Ödeminin Tanısı

Diyabetik makula ödeminin tanısı kan-retina bariyerindeki bozulmanın ya da ekstraselüler alanda sıvı birikiminin ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konur. Günümüzde makula ödeminin tanısı, değerlendirilmesi ve takibinde şu yöntemler kullanılmaktadır:

- i. Oftalmoskopi
- ii. FFA (Fundus Floresein Anjiyografi)
- iii. OKT (Optik Koherens Tomografi)
- iv. Fundus Fotoğraflama
- v. Oküler Ultrasonografi

2.3.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Diyabetik makula ödemi tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstraselüler alana geçişine izin vermezken, floresein kaçaklarının olduğu alanlar anormal vasküler geçirgenlik olduğunu gösterir.

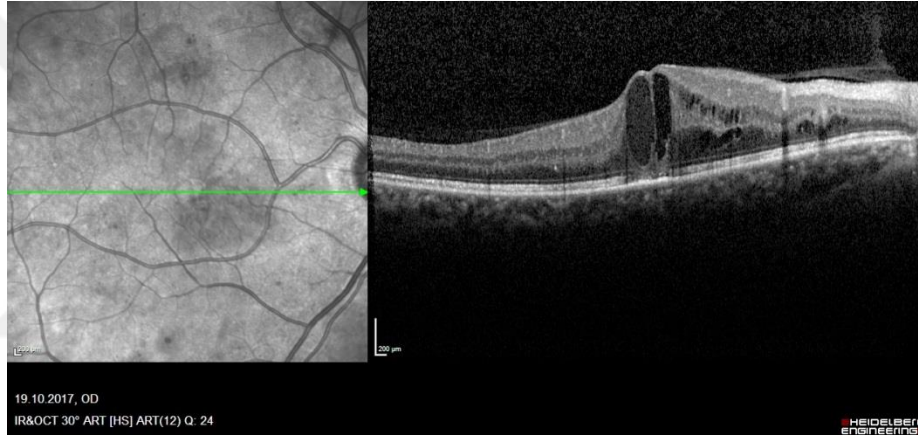
Diyabetik makuler ödemde FFA'da görülebilecek ilk bulgu venlerin çevresinde gelişen mikroanevrizma divertikülleridir. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül oluşumu ve kapiller yatakta dilatasyon oluşur.

FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin

etmede faydalıdır. Floresein anjiyografi, retinal kapiller sızıntıyı ve kılcal nonperfüzyonu tanımlayarak kan retina bariyerinin bozulmasını göstermede faydalıdır.

2.3.2. Optik Kohorens Tomografi (OKT)

Diyabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı yeni bir görüntüleme yöntemidir. OKT dokuların enine kesitlerini gösteren yüksek çözünürlüklü yeni bir yöntemdir(Şekil 5).



Şekil 5: DMÖ’de OKT görüntüsü

Optik koherens tomografi (OKT), retina kalınlığı ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasında orta derecede bir korelasyon gösterebilir ve diyabetik maküler ödemden retinada oluşan üç temel yapısal değişikliği, retinal şişme, kistoid ödem ve seröz retina dekolmanını gösterir. OKT hâlihazırda bir teşhis koymak zorunda değildir ve mevcut uygulama rehberi tarafından öngörülmemiştir; Bununla birlikte OKT, maküler patolojiyi tanımlamaya ve değerlendirmeye yardımcı olmak için ek bir yöntem olarak yaygın olarak kabul görmüştür (25). Makula kalınlığının kantitatif olarak ölçülmesi ve foveal mimarinin öznel analizi, maküler ödemi izlemek için kesin ve tekrarlanabilir bir yol sağlar.

OKT'nin temel ilkesi, doku katmanlarından geri yansıyan ışık ışınlarının uçuş zamanını ölçmektir. İnce retinal tabaka (300-500 µm) ve doku tabakalarının uçuş zamanında çok küçük farklılıklar nedeniyle interferometri yoluyla ölçülebilir (89). Bu nedenle, OKT, x, y ve z yönünde göz taramak için yakın kızılötesi (820 nm) bölgede tutarlı radyasyon kullanır. Gözdeki radyasyon bir referans ışını ile karşılaştırılır. Ortaya çıkan parazit modeli, normal ve anormal oküler anatomiye gösteren bir sahte renkli görüntü olarak algılanır ve görüntülenir (89,90).

OKT makula deliği, vitreomaküler traksiyon, koroidal neovaskülarizasyon ve maküler ödem teşhis ve tedavisinde kullanılır. Retinal kalınlık değişikliklerine karşı çok hassastır, dolayısıyla DMÖ hastalarında maküler kalınlığı ölçmek için kullanılır (91). OKT, retina için yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüler sağlayan ve dolayısıyla retinal kalınlığı in vivo ölçebilen noninvaziv görüntüleme yöntemidir (92). Vitreomaküler traksiyon DMÖ'nün görme tehdidi oluşturan patolojilerinden biridir. Tanımlama ve cerrahi tedavi görmeyi iyileştirebilir. Bu lezyonlar OKT görüntülemeye net olarak yakalanabilir (93). OKT değerlendirmesi iç retina tabakası kaybını ve retina duyarlılığında azalmayı ortaya koymaktadır (94). OKT'de dış retinada sert eksüda varlığı, odaklar olarak görülmektedir. Biyomikroskopide, renkli fundus görüntülerinde ve kızılötesi görüntülemeye görülmeyebilir. DMÖ'lü hastalarda önemli bir lezyondur.

Yapılan birçok çalışma OKT özelliklerinin kantitatif analizinin EIDGK ile korele olduğunu göstermektedir (95). Sonuçlar artan retina kalınlığının görme kaybı ile yüksek korelasyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır (95). Son zamanlarda HD, FD, SD ve PS-OKT, görüntüleme cihazının hassasiyetini ve hızını arttırmak için geliştirilmiştir (94,96,97). Bu cihazlar DMÖ hastalarında görme sonuçlarını iyileştirmek için GCL kalınlığı, KMÖ ve koroid kalınlığını analiz etmek için kullanılır. OKT, renkli fundus fotoğraflarına kıyasla pahalı bir görüntüleme modalitesidir, görüntü kalitesi medya opaklıkları ile kolayca etkilenebilir ve güvenilirlik, operatör becerisine bağlıdır. Dahası, OKT görüntüleri doğal olarak gürültüli, bu nedenle çoğunlukla 3 boyutlu bağlamsal bilgi gerektirir (89).

Optik Koherens Tomografi İle Retinanın Segmentlerinin Görüntülenmesi

OKT teknolojisinin gelişmesi ile retinanın iç ve dış segmentlerinden daha yüksek çözünürlükte görüntü alınabilmektedir. Bu görüntülemeler sayesinde bazı hastalıkların tanı, takip ve prognozuna yönelik tahminler yapılabilmektedir (98). Retinal kalınlık analizi patolojik değişimleri ölçmek için önemli bir metottur (99). Farklı OKT sistemleri farklı kalınlık haritaları çıkarmakla beraber genellikle 6x6 mm maküler bölge ve optik sinir başını seçmektedir. RNFL kalınlığı glokom gibi retinanın sinir yapısını etkileyen hastalıklardan etkilenir ve bununla ilgili RNFL segmentasyon haritası kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır (100,101).

ETDRS nin belirlediği 3 konsantrik katman, 9 maküler sektör ve 3D OKT kesitleri birleştirilerek elde edilen 11 retina katmanını daha rahat ve daha ayrıntılı analiz edilebilmektedir (102). (Şekil 6)

Segment 1: Sinir lifi tabakası ve ganglion sinir aksonlarını içerir.

Segment 2: Ganglion sinir tabakası ve ganglion hücre gövdesini içerir.

Segment 3: İç pleksiform tabaka ve bipolar hücre aksonlarıyla ganglion hücre dentritleri arası sinaptik bağlantıları içerir.

Segment4: İç nükleer tabaka bipolar hücre gövdeleriyle horizontal, amakrin, müller hücrelerini içerir.

Segment 5: Dış pleksiform tabaka ve fotoreseptör hücreler ile iç nükleer tabakadaki hücreler arası sinaptik bağlantıları içerir.

Segment 6: Dış nükleer tabaka ve rod, cone hücre gövdeleri, eksternal limitan membran ile fotoreseptörler arası bağlantıları, fotoreseptörler ile müller hücreleri arası bağlantıları, henle tabakası denilen fotoreseptör hücre nükleuslarını içerir.

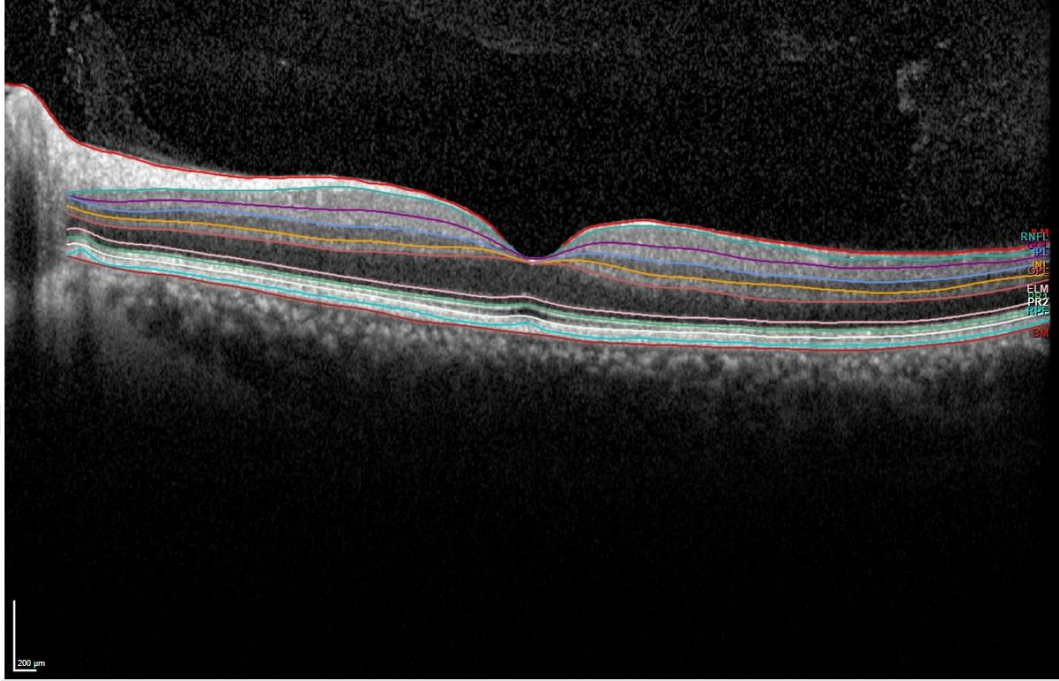
Segment 7: İç segment tabaka ve protein sentezi içeren sitoplazmik organelleri içerir

Segment 8: Silia bağlantı tabakası ve iç segmenti dış segmentten ayıran tabakadır.

Segment 9: Dış segment tabaka ve görme pigment yığınlarını içerir.

Segment 10: Verhoeff's membranı tabakası ve konfotoreseptörleri ile RPE dış segment uçlarını içerir

Segment 11: Retina pigment epiteli ve Bruch membran arası hegzagonal hücre bağlantılarını içerir.



Şekil 6: SD OKT segmentasyon analizinde katmanların görünümü

2.3.3. Fundus Fotoğraflama

Renkli fundus fotğraflaması için stereoskopik veya non stereoskopik 20-35-50 derecelik kameralar kullanılmaktadır. Özellikle hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir (Şekil 7).



Şekil 7: DRP'li hasta fundus fotoğrafı

2.4. Diyabetik Makula Ödeminin Sınıflandırılması

Diyabetik makula ödeminin 3 farklı klinik şekli vardır:

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

2.4.1. Diffüz Diabetik Makula Ödemi

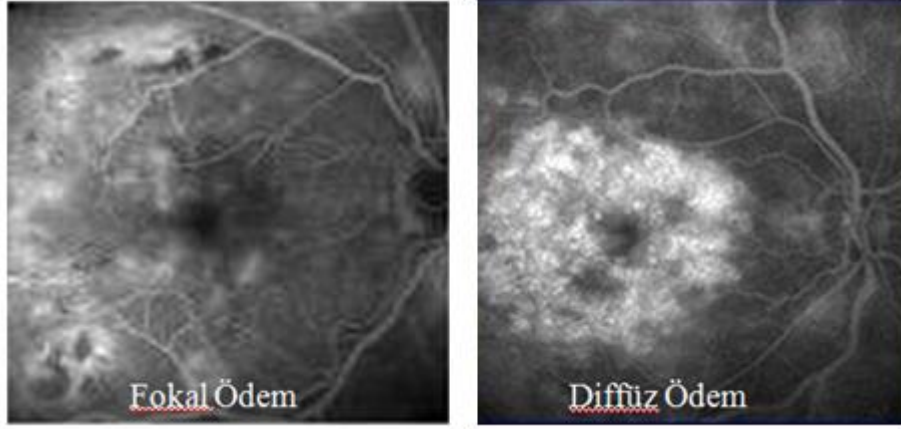
İki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki makula merkezini, yani foveal avasküler zon (FAZ) da kapsayan, retina kalınlaşması diffüz DMÖ olarak tanımlanır. Diffüz DMÖ, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik ya da yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik etkenlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir bozukluğun; yani dış kan-retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu düşünülmektedir. Diffüz ödemde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine yaygın olarak sızıntı yapan dilate retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lardır.

Kan-retina bariyerinin dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksuda birikintilerinin nadiren ortaya çıkması diffüz makula ödemi fokal ödemden ayırmada önemli bir özelliktir. Diffüz ödemin diğer bir özelliği, makulada çoğu kez kistoid değişiklikler bulunur. Bir diğer farklı özellik ise, erken faz anjiogramda retina kapiller yatağının görünürlüğünde artmış olmasıdır. Anjiogramda oklüde kapillerlerin yanı sıra, bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünürler. Diffüz makula ödeminde kendiliğinden düzelme ihtimali hemen hiç yoktur (103).

2.4.2. Fokal Diyabetik Makula Ödemi

Makula 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 8).

Fokal DMÖ ilk olarak mikroanevrizmaların fokal sızıntısından kaynaklanan ödem olarak tanımlandı. Mikroanevrizmaların kümeleri genellikle sert eksudanın sirsinat halkası ile çevrilidir (104). Fokal makula ödemi genellikle, mikroanevrizma ve dilate kapillerlerden kaynaklanan sızıntılardan kaynaklanır. Bu sızıntıların sıvı komponentlerinin zamanla rezorbe olması ile içindeki lipit ve lipoprotein türevleri retinanın içi ve dış pleksiform tabakalarında birikir ve sert eksudaları oluşturur. İç KRB hasarı sonucu oluşur.



Şekil 8: Fokal ödem ve Diffüz Ödem

Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptör tabakasına doğru yayılır. Ciddi vakalarda retina altındaki sert eksüda birikimine bağlı fotoreseptör dejeneransı oluşabilir. Bu durum foveola altına doğru uzanan sert eksüda plaklarının olduğu hastalarda santral yerleşimli olmayan plakları bulunan hastalara göre daha ağır ve düzelmeyen görme keskinliği kaybı olmasının nedeni olabilir.

ETDRS’ de makula ödemi klinik olarak anlamsız, tedavi gerektirmeyen ve klinik olarak anlamlı olan, tedavi edilmesi gereken ödem olarak sınıflandırılmıştır (105). Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddet ve düzeyini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptamak için klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ) tanımlanmıştır. KAMÖ için bütün tanımlanmalarda retina kalınlaşması esas alınmıştır. Buna göre fokal bir makula ödeminin KAMÖ kabul edilebilmesi için 3 kriter vardır;

1-Makula merkezine 500 μ mesafede retinal ödem

2-Makula merkezinin 500 μ içine uzanan sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma

3-Makula merkezinden 1 disk çapı alan içerisinde 1 disk çapı veya daha büyük retinal kalınlaşma

2.5. DMÖ Tedavisi

Günümüzde DMÖ'nün tedavisi laser fotokoagulasyon, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Hastalara tedavi uygulamadan önce kan şekeri kontrolünün yanı sıra hipertansiyon, hiperkolesterolemi, mikroalbuminüri, proteinüri ve hamilelik gibi diğer etkili risk faktörlerinin kontrolü yaptırılarak DMÖ ve diğer mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi mümkündür.

Glisemik kontrol, diyabetli hastalar için tedavinin temelini oluşturur ve belki de DRP başlangıcı ve progresyonu ile ilişkili en önemli risk faktörüdür. Genel olarak, Amerikan Diyabet Birliği (ADA), bazen hipoglisemik atakları önlemek için bireysel olarak ayarlansa da, % 7'den daha düşük bir HbA1c önermektedir (106).

Bazı randomize kontrollü çalışmalarda, DRP'de kan basıncının kontrolünün önemi ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (107). Diyabetik hastalarda optimal oküler sonuçların sağlanmasında tansiyon kontrolünün tam rolü tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, hipertansiyonun kontrol altına alınmasının çok az veya hiç olumsuz etkiye sahip olmadığı için ve kardiyovasküler sistemdeki komplikasyon riskindeki azalmalar gibi ilave sistemik yararlar bulunduğu için kan basıncının sıkı kontrol edilmesi teşvik edilmelidir. ADA, diyabetli çoğu hastada kan basıncının 140/90'ın altında tutulmasını ve seçilen yüksek riskli hastalarda 130/80'den daha az olmasını önermektedir (106).

Diyabetik nefropati, diyabetin başka sık görülen mikrovasküler bir komplikasyonudur. Diyabetik Retinopati Wisconsin Epidemiyolojik Çalışması'nda mikroalbuminürinin varlığı tip 1 diyabetli hastalarda DRP varlığı için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (108). Mikroalbuminürisi olan hastalar, mikroalbuminüri bulunmayan hastalara kıyasla iki kat fazla DRP riski göstermekteydi. Böbrek hastalığının kötüleştiği hastalar DRP ilerlemesi için yakından izlenmeli ve diyabetik nefropatinin uygun izlenmesi ve bakımı teşvik edilmelidir. ADA, artmış idrar albümin atılımı (> 30 mg / gün) için ACEI

(Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü) veya ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokörü) ile tedaviyi önerir (106). Bu prosedürlere giren ve eşzamanlı stabilizasyon veya DRP ciddiyet seviyesinin iyileşmesi görülen hastalar mükemmel görsel sonuçları gösterebilirler.

Çalışmalar, yüksek serum lipidleri ile DRP ilişkisini tutarlı bir şekilde desteklemektedir (109,110). Gebelik, DRP'nin ilerlemesi ile ilişkilidir; daha şiddetli DRP ve / veya daha kötü glisemik kontrol ve / veya gebelikte daha hızlı glisemik kötüleşme olan hastalarda daha hızlı ilerleme görülür (111). Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkabilen DRP şiddetinin hızlı bir şekilde kötüleşmesi göz önüne alındığında, görme kaybı tehdidi altında olanları (örneğin şiddetli NPDR veya PDR olanları) yüksek risk altında olan hastaları, hamile kalmadan önce veya erken gebelik aylarında agresif olarak tedavi etmek gerekebilir.

2.5.1. Laser Fotokoagulasyon

1970'lerin başında, Diyabetik Retinopati Çalışması (DRS) grubu, yüksek riskli PDR'li gözlerin altın standart tedavisi olarak PRP'yi önerdi (112). DRS'de, en az bir gözünde PDR olan, her iki gözünde ağır NPDR olan, EİDGK >20/100 olan 1700 hasta toplandı. Bir göz randomize olarak scatter laser için seçildi, diğer göz gözlem için kullanıldı. PRP'nin yüksek riskli PDR'li gözlerde ciddi görme kaybı riskini% 50'den fazla azalttığı bulundu (113).

ETDRS, tedavinin DRP'nin erken evrelerine kadar uzatılmasının, ciddi görme kaybının önemli ölçüde önlenip önlenemeyeceğini analiz etti (114). ETDRS'de, hafif NPDR'den erken PDR'ye değişen 3711 DRP hastası toplandı. Bir göze randomize olarak PRP yapıldı, diğer göz yüksek riskli PDR gelişene kadar izlendi. Beş yıllık şiddetli görme kaybı oranları hem erken tedavi hem de erteleme gruplarında düşüktü (sırasıyla% 2.6 ve% 3.7). Sonuç olarak, ETDRS, hafif ila orta derecede NPDR'li gözler için lazer tedavisi önermedi. Bununla birlikte, ciddi NPDR veya erken PDR olan hastalar için, yüksek riskli PDR'ye hızlı ilerleme riski yüksekse PRP'yi düşünmek mantıklı olabilir. Buna ek olarak, erken PRP, tip

2 diyabetli ve şiddetli NPDR'li hastalarda şiddetli görme kaybı veya vitrektomiyi önlemede yararlı olabilir.

Otuz yıl önce, DMÖ için fokal / grid lazer tedavisinin rolü ETDRS tarafından DMÖ için altın standart tedavi olarak değerlendirilmişti (105). ETDRS, DMÖ'nün doğal geçmişi tanımladı ve ılımlı görme kaybı riskini% 50 azaltmada fokal / grid lazer tedavisinin faydasını gösterdi.

DMÖ'de laser fotokoagülasyon tedavisi başlıca fokal ve grid lazer olarak uygulanır. ETDRS hafif ve orta derecede NPDR'de sızdıran mikroanevrizmaların direkt tedavisini, diffüz makula ödemi ve nonperfüze kalın retinada grid lazer fotokoagülasyon (GLF) tedavisini, şiddetli NPDR ve PDR'de ise kombine scatter ve fokal lazer tedavisini önermektedir.

DRCR.net a protokolü, daha önceden tedavi almamış 263 DMÖ hastası üzerinde, modifiye direkt fokal/grid lazerin etkisini gösterdi, ve potansiyel olarak daha hafif ama daha yoğun-yaygın bir teknik olan mild makular grid lazer (MMG) tekniği ile karşılaştırdı. MMG tekniğinin, fokal/grid lazer tekniğine göre, OKT ile ölçülen retinal kalınlaşma ve hacim üzerine daha az etkili olduğu bulunmuştur (115).

Retinal fonksiyonu değerlendirmek için mikroperimetri kullanan yakın tarihli çalışmalardan elde edilen sonuçlar, lazer tedavisinin, EİDGK testiyle tespit edilemeyebilecek maküler fonksiyonlarda kötüleşmeyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (116).

Fokal lazer fotokoagülasyon tedavisinde makula merkezinden 500-3000 µm mesafe içerisinde sızıntı gösteren ve retina kalınlaşmasına neden olan mikroanevrizmalar ile retinal kabarıklık alanlarına 50-100 µm çapında spot büyüklüğü ve 0,1 sn süreyle lazer uygulanır (105). Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon beyazlaşmaya ya da kararana kadar; retina kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif beyazlaşacak şekilde uygulanır. Eğer makula

merkezinden 300-500 µm mesafede ödeme yol açan mikroanevrizmalar varsa, etraftaki kapiller ağa zarar verilmeksizin bu mikroanevrizmalar çok düşük seviyede enerji kullanılarak tek tek yakılabilir. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içerisinde ortaya çıkar. 3-6 ayda FFA'da ve klinik muayenede ödemin devam etmesi halinde tedavi tekrarlanır. Bunu periferik laser ablasyon takip eder. FAZ'ın içinde, RPE ince ve depigmente ise subfoveal skar geliştirme olasılığı yüksektir. Bu gözlerde yüksek güçlerde laser uygun değildir.

GLF tedavisi Diffüz DMÖ'de uygulanır. Makula merkezinden 500-3000 µm mesafede, 50 µm ile başlanarak, periferde doğru 200 µm'ye kadar artan laser spot büyüklüğü, 0,05 - 0,1 sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya at nalı gibi değişik şablonlarda atış yapılabilir (105). Birlikte fokal sızıntılara da fokal tedavi yapılırsa, modifiye grid tedavi olarak isimlendirilir. Tedavinin etkinliği ve ek tedavi gereksinimi en erken 3.ayda değerlendirilmelidir. Diffüz DMÖ'nün tedavisi fokal ödeme göre daha zordur ve belirlenmiş, altın standartlar yoktur. Sistemik hemodinamik faktörlerin kontrolü ödemin seyrinde etkili olabilmektedir. Kistoid karakterde ve iskemik diffüz ödem tedaviye özellikle dirençlidirler.

Argon yeşil (514 nm), NdYAG (532 nm), kripton kırmızısı (647 nm), diyot laser (810 nm) ve ayarlanabilir dye laser (560-640 nm) çeşitlerinin hepsinin DRP tedavisinde etkili oldukları, ancak görsel rehabilitasyon açısından laser seçiminin çok büyük etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca diyot ve argon laserin mikropulse subthreshold uygulamaları güncelliğini korumaktadır. Pascal (Pattern Scan Laser) laser ise tek bir atışla birçok laser yanığı oluşturmak üzere geliştirilmiştir. Ancak bu maksatla önerilmesine rağmen sadece seçilmiş olgularda uygulanması önerilir (116).

2.5.2. Kortikosteroidler

Antienflamatuar ve anti-anjiyojenik özelliklere sahip bir madde sınıfı olan kortikosteroidler, DMÖ patogeneğinde rol oynayan inflammatuar süreçleri hedeflemek için 20 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır (117). VEGF

ekspresyonunu aşağı regüle ederek ve prostaglandinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek KRB'yi stabilize ederler. Aynı zamanda, hücre içi yapışma molekülünün (ICAM) ekspresyonunu azaltırlar, sıkı endotel hücresi bağlantılarının stabilize edilmesini ve vasküler geçirgenliğin azalmasını sağlarlar (118,119). Endotel sıkı bağlantılarını stabilize edip sayılarını arttıırırlar. Tüm bunlar patofizyolojisinde enflamasyonun ve özellikle VEGF gibi vasküler geçirgenliği arttırıcı mediyatörlerin rol oynadığı DMÖ gelişimini baskılayıcı etkiler ortaya koymasını sağlamaktadır.

DRCR.net (Protokol B) tarafından yapılan bir çalışmada, monoterapi olarak intravitreal triamsinolonun, görme kaybı olan santral DMÖ'lü gözlerde fokal/grid lazerli tedaviye göre daha düşük etkinlik gösterdiği gösterilmiştir. İki yıllık takipte, modifiye fokal / grid lazerle tedavi edilen hastaların% 14'ü ≥ 15 harf kazanırken, yaklaşık % 18'i ≥ 15 harf kaybetmiştir (120). Protokol B'deki (n = 693) iki yıllık primer sonuçta, lazer kolundaki EİDGK kazancı ($+1 \pm 17$ harf) steroid kollarından anlamlı derecede yüksekti. Bu çalışma aynı zamanda intravitreal steroid kullanımının advers olaylarla, özellikle göz içi basıncının yükselmesiyle ve katarakt oluşumuyla ilişkili olduğunu göstermiştir. İntraoküler steroidler, psödo fakik, anti-VEGF ajanlarına kalıcı suboptimal cevap veren veya anti-VEGF ajanlarının kullanımını engelleyen sistemik vasküler komorbiditeleri olan bazı alt gruplar için önemli bir role sahip olabilir (121).

İmplant (Ozurdex®, Allergan, Inc., Irvine, CA, ABD) yaklaşık üç aylık bir periyot boyunca vitreusa kortikosteroid salınan biyolojik olarak parçalanabilir polilaktik-ko-glikolik asit kopolimerinde mikronize deksametazon (DEX)içerir, ve 23-gauge iğne ile tek kullanımlık aplikatör sistemi kullanılarak yerleştirilir (122). Haziran 2014'te ABD FDA, MEAD çalışmasına dayanarak, psödo fakik hastalarda veya katarakt cerrahisi için planlanan fakik hastalarda DMÖ için deksametazon implantını onayladı ve daha sonra genel olarak psödo fakik ve fakik olmak üzere genel DMÖ hastalarında kullanımı onayladı (123). Bu çalışmada, üç yılda, 0.7 mg implant alan hastaların % 22.2'sinde, tedaviyle BCVA'nın başlangıçtan ≥ 15 harf arttığı görüldü. Katarakt insidansı 0.7 mg grubunda % 67.9

idi; 0.7 mg implant alan hastaların % 59.2 'sinde katarakt ameliyatı gerekti, buna karşılık sham grubunda bu oran % 7 idi. İmplant grubundaki birçok katılımcıda, ≥ 25 mmHg (% 32) GİB yükselmesi görüldü, % 42'sinde GİB düşürücü ilaçlar ve % 0.6'sında glokom insizyonel cerrahisi gerekliliği vardı (123).

Fluosinolon asetonid implant (Retisert), 0.59 mg ilaç içeren biyolojik olarak parçalanmayan bir implanttır. Cerrahi implantasyondan sonra, implant iki yıldan fazla süredir fluosinolon salacak şekilde tasarlanmıştır. Katarakt ve oküler hipertansiyonun yüksek insidansları göz önüne alındığında, Retisert'in DMÖ'lü hastalar için en iyi yöntem olmadığı düşünülmektedir (121,124). Bununla birlikte, yeni nesil bir fluosinolon asetonid implant, Iluvien, 0.19 mg ilaç içeren, biyolojik olarak parçalanmaz, sürekli salımlı bir cihaz olarak geliştirilmiştir. ABD FDA, Iluvien'i steroidler ile GİB artış göstermeyen hastalarda DMÖ tedavisi için onaylamıştır.

2.5.3. Anti-VEGF Tedavisi

20 yıl önce keşfedilen vasküler endotelial büyüme faktörü, vasküler endotel hücrelerinin çoğalması ve göçünün yanı sıra vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliğin ilerlemesinde kilit düzenleyicidir (125). Yara iyileşmesi, reproduksiyon ve organ gelişimi gibi pek çok fizyolojik süreçte yer alan vaskülogenez ve anjiyogenez sürecinde kritik bir rol oynar (126). Vasküler endotelial büyüme faktörü patolojik neovaskülarizasyonda, özellikle katı tümörlerin ve bazı görme-tehdit eden hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (127).

Son dekatta intravitreal anti-VEGF ajanların geliştirilmesiyle retinal vasküler hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. PRP'nin çoğunlukla görme alanı üzerindeki olumsuz etkileri, araştırmacılara PDR için alternatif tedavileri düşünmelerini sağlamıştır. Anti VEGF monoklonal antikörlerin erken çalışmalarında, bu ajanların hem vasküler geçirgenliği hem de proliferasyonu düşürdüğünü bulmuştur (128-130). DMÖ tedavisinde kullanıldığında, antiVEGF

ajanlarının çoğu vakada şiddeti azalttığı veya en azından NPDR'yi stabilize ettiği bulunmuştur, ancak anti-VEGF ajanları, eşlik eden DMÖ bulunmayan gözlerde NPDR için birinci basamak tedavisi olarak henüz önerilmemektedir (129,130).

Klinik uygulamada, PRP'nin daha ucuz olduğu ve bazen tek bir seansta yapılabileceği dikkate alınmalıdır, oysa antiVEGF tedavisi sürekli, sıklıkla aylık enjeksiyonlarla yüksek düzeyde uyum gerektirir ve endoftalmi riski taşır. Bununla birlikte, DMÖ mevcut olduğunda, anti VEGF enjeksiyonları hem DMÖ hem de PDR'yi tedavi eder ve PRP'ye olan ihtiyacı önler veya erteleyebilir (131). Gelecekteki çalışmalar, anti VEGF enjeksiyonlarının, progresyon riski yüksek olan ciddi NPDR'li gözlerde etkili bir koruyucu tedavi olup olmayacağını belirleyecektir (132).

2.5.3.1. VEGF aptamerleri:

Aralık 2004'te ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı alan ilk antiVEGF, neovasküler AMD'de kullanım için onay alan pegaptanib (Macugen®; Pfizer) idi. Pegaptanib, seçici olarak VEGF165 izoformuna bağlanan 28 bazlı bir ribonükleik asit aptameridir. Öncelikle patolojik retinal neovaskülarizasyon ve vasküler geçirgenlikten sorumlu olan VEGF-A 165 izoformunun heparin bağlanma alanına tercihen bağlanır (133). Bu yapısal özgülüğün diğer izoformlarla olan etkileşimi sınırladığı ve bu nedenle büyük sistemik vasküler olayları önlediği düşünülmektedir. Bununla birlikte, çalışmalar, gözdeki diğer VEGF izoformlarına kıyasla, VEGF-A 165'in nispeten kısa yarılanma ömrü ile açıklanabilen hafif bir etkinlik gösterdiğini bildirmektedir (134,135).

2.5.3.2. VEGF antikorları:

Bevacizumab ve ranibizumab, VEGF A'nın bütün izoformlarını inhibe eden rekombinant humanize monoklonal IgG1 antikorudur. Yeni rekombinant füzyon proteini olan Aflibercept, VEGF A, VEGF B'e ek olarak planksental growth faktörünü de inhibe eder.

a.Ranibizumab:

Ranibizumab (Lucentis®; Genentech/Novartis), özellikle göz içinde kullanılmak üzere üretilen ve VEGF-A'nın tüm bilinen izoformlarını inhibe eden küçük (48 kDa) bir rekombinant humanize monoklonal IgG1 antikör parçasıdır (Fab). Bu molekül, Fc bölgesinden yoksundur, bu özellik daha kısa sistemik sirkülasyona ve daha hızlı klirens uğramasına imkan sağlar (136). Ranibizumab, ana antikörden çok daha küçüktür ve bevacizumaba kıyasla VEGF'ye üç ila altı kat daha fazla afinitesi vardır (137). DMÖ tedavisinde intraoküler enjeksiyon için onaylanan ilk anti-VEGF ajan olmuştur. Ayrıca retinal ven tıkanıklığına sekonder maküler ödem ve yaşa bağlı makula dejenerasyonunda da onay almıştır. Ülkemizde de her üç endikasyon için ruhsatlandırılmıştır.

DRCR.net çalışması I protokolünden elde edilen sonuçlarda, intravitreal 0,5 mg ranibizumab+ertelenmiş veya erken fokal/grid laser tedavisinin, yalnızca erken fokal/grid lasere EİDGK sonuçlarında üstünlüğü gösterilmiştir (138,139). Çalışma DMÖ'sü olan EİDGK 20/32 ile 20/320 arasındaki 691 hastanın 854 gözü alınmıştır. Başlangıca göre 1 yıl içindeki ortalama EİDGK harf değişimi, ranibizumab+erken laser grubunda (+9±11) ve ranibizumab+ertelenmiş laser grubunda (+9±12) iken, kontrol laser grubunda (+3±13) ve triamsinolon+erken laser grubunda (+4±13) bulunmuştur. Bir yıllık OKT sonuçları, ranibizumab ve kontrol laser gruplarındaki EİDGK sonuçlarına paralel bulundu. İki yıllık EİDGK sonuçları bir yıllık sonuçlarla benzerdi. Üç yıllık sonuçlarda, ranibizumab tedavisi başlangıcında uygulanan fokal/grid laserin herhangi bir avantajı bulunmadığı ortaya çıkmıştır. Fakat santral DMÖ'sü ve görme bozukluğu olanlarda, 24 hafta veya daha fazla ertelenmiş laser yapılanlara göre sonuçları daha da kötüleştirmiştir (140). Bununla birlikte, beş yıllık sonuçlarda, ranibizumab ile ertelenmiş laser grupları arasındaki görsel sonuç farklılıkları artık istatistiksel olarak anlamlı değildi (141).

Ranibizumab, RIDE ve RISE faz 3 çalışmalarına dayanarak, FDA tarafından 2012'de onaylandı (142). Aynı şekilde tasarlanan, paralel, çift maskeli, üç yıllık klinik araştırmalar, 24 ay boyunca sham enjeksiyon grubu ile kontrol

edildi. Toplam 759 hasta, 0.3 mg RBZ, 0,5 mg ranibizumab ve sham enjeksiyon ile aylık tedavi almak için üç gruba randomize edildi. Gerektiğinde, önceden belirlenmiş kriterlere dayalı olarak, üç aydan başlayarak, fokal / grid lazer kurtarma tedavisi tüm hastalar tarafından kullanılabilir hale getirildi. Her iki çalışmada da (RIDE/RISE), ranibizumab ile tedavi edilen hastalar, 24 ayda, sham uygulanan gruba kıyasla ≥ 15 harf kazanmıştır. Sonuçlar, ranibizumab ile intravitreal VEGF inhibisyonuna verilen yanıtın hızlı ve önemli olduğunu göstermiştir. RIDE ve RISE çalışmalarının devamında, 3 yıldan sonra sham grubundaki hastalara aylık ranibizumab yapılmıştır. 36 aylık sonuçlar DMÖ'lü hastalarda ranibizumabın hızlı ve devamlı etkinliğinin aylık tedavinin devam eden üçüncü yılda sürdürüldüğünü ortaya koymuştur. Başlangıçta ranibizumab başlaması gecikmiş olan grup, başlangıçta ranibizumab almak üzere randomize edilen gruplara kıyasla daha az harf kazanmasına rağmen gruplar arasındaki SMK'de yalnızca 20 μ m farklılık göstermiştir. Bu, iki yıl veya daha uzun bir tedavi gecikmesiyle ortaya çıkan kronik retinal ödemin, geri döndürülemez görme kaybına neden olabileceğini düşündürmektedir (143,144,145).

Birden fazla çalışma, READ-2, RESOLVE ve RESTORE çalışmaları da dahil olmak üzere, DMÖ üzerinde ranibizumabın benzer olumlu etkilerini göstermiştir (146-150). Birlikte, bu çalışmalar, ranibizumab terapisinin, santral tutulumu olan DMÖ'lü görme kaybına neden olan hastalarda en az iki yıllık süre boyunca görme artışı ve görme kaybını azaltmada tek başına fokal / grid lazerden daha iyi tolere edildiğini ve daha etkili olduğunu göstermiştir.

b.Bevacizumab:

Bevacizumab (Avastin®; Genentech) VEGF-A'nın tüm izoformlarını etkili bir şekilde bağlayan ve inhibe eden tam-uzunlukta (149 kDa) rekombinant, hümanize monoklonal IgG1 antikorudur (151). Bevacizumab, kolon kanseri ve yumurtalık kanseri gibi metastatik malignitelerin tedavisi için onaylanmış olsa da FDA tarafından göz içi kullanımı için onaylanmamıştır. Diğer anti-VEGF ajanlara

göre düşük maliyetinden ötürü DMÖ'nün dünya üzerindeki tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır (152).

DRCR.net'in faz 2 multicenter radomize klinik çalışması protokol H'de hastalar 5 ayrı gruba ayrıldı; başlangıçta fokal/grid laser yapılanlar, başlangıçta ve 6. haftada 1,25 mg bevacizumab yapılanlar, başlangıçta ve 6. haftada 2,50 mg bevacizumab yapılanlar, başlangıçta 1,25 mg bevacizumab 6. haftada sham enjeksiyonu yapılanlar, başlangıçta ve 6. haftada 1,25 mg bevacizumab 3.haftada laser yapılanlar. Lazer koluna kıyasla, 1,25 mg ve 2,5 mg bevacizumab alan gözler, üç hafta boyunca SMK değerlerinde daha büyük bir azalmaya neden oldu (153). Bu kısa süreli çalışmada BCZ dozları arasında anlamlı bir fonksiyonel veya anatomik farklılık bulunmadı.

c.Aflibercept:

Aflibercept (EYLEA®; Bayer), 115 kDa rekombinant bir füzyon proteindir. VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü inhibe eder (154). Aflibercept, VEGF-A'ya bevacizumab ve ranibizumabdan 100 kat daha büyük afinite ile bağlanır (155). 2014'te ABD FDA tarafından DMÖ için onay almıştır.

DaVinci çalışması, DMÖ'lü 221 diyabetli hastayı araştıran, randomize, çift-maskeli, çok merkezli, bir faz 2 klinik araştırmadır. DaVinci çalışması, EİDGK 20/40 ve 20/320 arasında olan, DMÖ'lü 221 denek, 5 gruba randomize edildi (156). 4 haftada bir 0,5 mg aflibercept alanlar (0.5q4), 4 haftada bir 2,0 mg aflibercept alanlar (2q4), ilk 3 ay aylık dozdan sonra 8 haftada bir 2,0 mg aflibercept alanlar (2q8), ilk 3 ay aylık dozdan sonra gerektiğinde 2,0 mg aflibercept alanlar (2PRN) ve laser yapılanlar olmak üzere (157). Tüm VEGF Trap grupları sham laser aldı ve tüm lazer hastalarına sahte enjeksiyon yapıldı. EİDGK kazançları sırasıyla 0.5q4, 2q4, 2q8, 2PRN, lazer grupları için 11, 13, 10, 12, 2,5 harflerdi. Aflibercept gruplarının %24'ünde, %36'sında üç hatlı kazançlar görülürken, 165 ve 227 µm arasında retina kalınlığında azalma görülmüştür. Çalışma, aflibercept grupları arasındaki etkinlik farklılıklarını saptamak için güç sağlamamıştır; bununla birlikte, 2PRN (ortalama 7 enjeksiyon) ve 2q8 (ortalama 7 enjeksiyon) grubunun, 0.5q4 (ortalama 12 enjeksiyon) ve 2q4 (ortalama 11

enjeksiyon) daha sık enjeksiyon yapılan gruplarına benzer görme keskinlikleri kazandıkları bildirilmiştir. Bu çalışma, enjeksiyon sayısına bağlı olarak daha az tedavi yükü ile daha seyrek izleme için bir potansiyel keşfetti.

VISTA ve VIVID, DMÖ için aflibercepti lazerle karşılaştıran faz 3, paralel, randomize, çift maskeli, çok merkezli çalışmalardır (158). Çalışmalar dünya çapında gerçekleştirildi ve diğer DMÖ çalışmalarına kıyasla daha büyük oranda çok ırklı popülasyon içerdi. Hastaların 872 gözü her 4 haftada 2.0 mg aflibercept alanlar, 5 ay aylık dozdan sonra 8 haftada bir 2.0 mg aflibercept alanlar ve laser yapılanlar olarak randomize edildi. Aflibercept gruplarında, 12. haftadan itibaren klinik olarak anlamlı makula ödemi mevcutsa laser tedavisine izin verildi. 1 yılda, 3 grupta ortalama EİDGK kazancı sırasıyla +13, +11 ve +0 harf idi. 3 hatlı kazançlı gözlerin oranı sırasıyla % 42,% 31 ve% 8 idi. Retinal kalınlıktaki ortalama azalma sırasıyla 186, 183 ve 73 µm idi. Aflibercept gruplarında gözlenen görme keskinliği kazancı, 100 hafta boyunca devam etti (159). VISTA'da her 4 haftada 2 mg aflibercept alanlar ve her 8 haftada 2mg aflibercept alanlarda başlangıç ile 100. haftada ortalama harf kazancı +12, +11 idi, laser grubunda +0 idi. VIVID'de +11,+9 ve+0 idi. 100. haftada 15 harften fazla kazanç olan gözlerin oranı VISTA'da sırasıyla %38, %33,%13 idi. VIVID'de %38, %31, %12 idi. Sistemik advers olayların görülme sıklığı tüm tedavi gruplarında benzerdi. VIVID ve VISTA çalışmalarının 100 haftalık sonuçları, intravitreal aflibercept enjeksiyonlarının, lazer kontrol koluna kıyasla sürekli anatomik ve fonksiyonel faydalar sağladığını gösterdi. VIVID ve VISTA çalışmalarında, aylık 2 mg aflibercept alan gruplarda (+11,5 +11,4 harf), laser grubuna (+0,9 +0,7 harf) kıyasla daha fazla harf kazancı vardı.

2.5.4. Cerrahi Tedavi

PDR'de, retinal kapiller tıkanıklık, diskin yüzeyinden ve nonperfüzyon alanlarının arka kenarındaki kırılğan, preretinal neovakülarizasyonun büyümesi ile sonuçlanır. Vitreusun durumu, fibrovasküler proliferasyonun şiddetinde önemli bir faktördür. Tam arka vitreus dekolmanı varlığında, şiddetli, traksiyonel neovaskülarizasyon genellikle ortaya çıkmaz. Posterior vitreus dekolmanı

yokluğunda, klinik tablo daha şiddetli olabilir, çünkü vitreus korteksi neovaskülarizasyonun çoğaldığı bir iskelet sağlar. Büyümenin devam etmesi ile yapışık yapısal vitreus korteksi ve retina arasında sağlam ekler gelişir ve kontrast oluşturan, vitreus kanamasını tetikleyen ve optik sinir / maküler çekinti ve traksiyonel retina dekolmanına neden olabilen traksiyon membranları yaratır (160,161). Bu ileri vakalarda, vitreoretinal cerrahi başlıca tedavi standardı haline gelir.

Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması, şiddetli, temizleme gerektirmeyen vitreus kanamalarında erken yapılanlarda (1-4 ay),ertelenmiş vitrektomi (bir yıl) ile karşılaştırıldığında, erken vitrektominin yararını göstermiştir (162). Erken dönemde iki yıllık görsel sonuç, özellikle tip 1 diyabetli hastalarda daha iyi sonuç vermiştir. PRP, retinanın bir kısmı görülebildiğinde ve / veya antiVEGF enjeksiyonları, aktif neovaskülarizasyonun gerilemesini hızlandırabilir ve vitreus kanamalarının çözülmesine izin verebilir. Bununla birlikte, traksiyon membranları mevcut olduğunda çok dikkatli olunmalıdır, çünkü hem PRP hem de antiVEGF fibrozun ilerletilmesi ile traksiyonel retina dekolmanına ilerlemeyi hızlandırabilir (163). Yeni başlangıçlı TRD, antiVEGF enjeksiyonundan sonra ortalama 13 gün de (dağılım 3 ila 21 gün) bildirilmiştir (164). Makula-off TRD tamirini takiben fonksiyonel sonuçlar, özellikle kronik retinal iskemi ve atrofi olan vakalarda hayal kırıklığı yaratmaktadır. Sonuç olarak traksiyonel retina dekolmanında, makula-on iken daha erken aşamada vitrektomi yapılmalıdır (165).

2.5.5. DMÖ Tedavisinde Gelecekteki Tedavi Seçenekleri

DMÖ'de güvenlik ve etkililikleri için çoklu yeni ajanlar araştırılmaktadır. READ-4 çalışması, interlökin-6 inhibitörü olan RBZ ve tocilizumab'ı tek başına ve DMÖ tedavisinde kombinasyon halinde karşılaştırmaktadır (166).

Vasküler adezyon proteini-1 inhibitörünün yeni bir sınıfı olan bir başka ajan, ASP8232, halen bir faz 2 randomize klinik çalışmada değerlendirilmektedir. Bu

çalışmada, oral yoldan uygulanan ASP8232 + sham enj, ASP8232 + ranibizumab ve plasebo + ranibizumabın kıyaslanması yapılmaktadır (167).

Kemokin yolağının kemokin CCR2 / 5 reseptör antagonisti (Pf 04634817) ile inhibisyonu, DMÖ'deki inflamatuvar kaskadı bir yukarı hedefte etkilemek için potansiyel yeni bir yaklaşımdır. Bir faz 2, plasebo kontrollü, çok merkezli randomize klinik çalışma, şu anda DMÖ'lü hastalarda Pf-04634817'nin ranibizumab ile olan etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmaktadır (168).

AKB-9778, çoklu hastalık koşullarında vasküler sızıntıyı ve patolojik anjiyogenez etkili bir şekilde bloke eden, küçük molekül, Tie-2 aktive edici bir ajandır. AKB 9778 ile devam eden ve halen ranibizumab ile birlikte yapılan 2. faz klinik çalışmada DMÖ'lü hastalarda etkinliği incelenmektedir. Bu ilacın subkütan yolu DMÖ'lü hastalarda kendilerinin tatbik ettiği bir alternatif sunmaktadır (169).

Son olarak, insülin büyüme faktörü (IGF-1) inhibitörleri de DMÖ için değerlendirilmektedir. Teprotumumab intravenöz infüzyon olarak uygulanan bir IGF-1 inhibitörüdür ve DMÖ'lü hastalarda, 1. evre güvenlik ve farmakodinamik bir çalışmada incelenmektedir (170).

2.6. MİKROPERİMETRİ

Mikroperimetri (MP) retinanın farklı kısımlarını analiz etmemizi ve aynı araçta retinanın anatomik ve fonksiyonel değerlendirmesini birleştirerek ışık uyarılarına nasıl tepki verdiklerini değerlendirmemize olanak tanıyan bir tekniktir (171). MP, klinisyene, ışığı retina üzerine yansıtan bir optik aydınlatma sistemi ve göz fonksiyonunu keşfeden diğer tekniklerle aynı şekilde farklı yazılım sistemleri vasıtasıyla kaydedilebilen, görüntüyü yakalayan bir kamera ile hastanın retinasını görsel hale getirme imkanı verir (172). Benzer şekilde, mikroperimetre, her bölgenin hassasiyetini değerlendirmek için farklı yoğunluklarda ışık uyarılarını retinaya yansıtmakta ve hastanın bu uyarılara verdiği yanıtları, diğer otomatik perimetri teknikleri gibi kaydetmektedir. MP, diğer oftalmoskopi ve perimetri

tekniklerinden büyük ölçüde farklılık göstermez, ancak hem incelemelerin hem de performansın tek bir ölçümde gerçekleştirilmesine olanak tanıyan benzersiz bir özellik sunar; izleme ve projeksiyon sistemlerini tek bir cihazda bütünleştirir.

İlk mikroperimetrenin SLO (Rodestock) piyasaya sürülmesinden bu yana, teknik aynı prensipleri korumuştur, ancak şu anda var olan daha sofistike modellere örneğin, MP1 (Nidek), OKT / SLO (Optos) ve daha yeni MAIA sistemine (Centervue) teknolojik olarak evrilmiştir.

Mikroperimetri, artık görsel fonksiyon değerlendirmesi için standart otomatik perimetriye (SAP) göre daha üstün bir yöntem olarak dikkatimizi daha fazla çekmektedir. SAP, belirli bir nokta için retina duyarlılık tahminleri, aslında, fiksasyon alanı içinde çapının 5 derece kadar geniş olabilen çeşitli noktaların ortalamasıdır. Mikroperimetri yaparken, belirli bir nokta için retinal duyarlılık tahminleri, retinadaki çapa veya daha düşük bir dereceye kadar düşük bir fiksasyon alanına dayalı bir doğrulukta elde edilebilir. Bu retina duyarlılığını değerlendirirken SAP ve mikroperimetri arasındaki temel farktır. SAP’de, uyarılar göz önünde bir ekrana yansıtılır ve test sırasında kabul edilebilir fiksasyon bakımı doğal kör nokta boyutuna göredir. Mikroperimetride, uyarılar doğrudan retinaya yansıtılır ve aynı retinal noktanın test-tekrar testi göz izleme teknolojisi ile izlenir (171).

Kalıcı retinal duyarlılık verisini elde etmek için kullanılan yöntemlerde bu temel fark, SAP tarafından elde edilen verilerin analiz edilmesinde günümüzde dikkate alınması gereken yeni kavramlarda kullanılmaktadır. İlk olarak, mikroperimetri ile kaydedilen “gerçek” bir skotom ve SAP tarafından kaydedilen “etkili” bir skotom arasında ayrım yapılması gerekir. Etkili skotoma büyüklüğü gerçek skotoma boyutundan yaklaşık 1: 2.4 kat daha küçüktür. Mevcut klinik uygulama kavramları, otomatik perimetri enstrümanları tarafından üretilen etkili skotoma boyutlarına dayanmaktadır ve bu nedenle hatalı olabilir (171). İkinci olarak, maküler fonksiyonun mevcudiyetinde, kayıp SAP, yer değiştirmiş skotomlar ile, genel klinik pratiğinde bugün neredeyse hiç duyulmamış bir

kavram olan PRL kullanılarak, test sırasında fiksasyonun gerçekleştirildiğini gösteren kayıtlar üretir (173).

Yayımlanan veriler, mikroperimetrimin retina duyarlılığının değerlendirilmesi için en azından SAP'ye eşdeğer olduğunu göstermiştir (174). Ek veriler, mikroperimetrimin aslında erken görme fonksiyon kaybını tespit etmede üstün olabileceğini göstermektedir (175,176). Vizyon rehabilitasyonu gerektiren hastaların yaklaşık % 90'ında skotom bölgeler mevcuttur (177). Bugün, mikroperimetri, az görme rehabilitasyonunda başarıyla kullanılan skotom özelliklerinin doğru bir değerlendirmesini sunmaktadır.

Mikroperimetri 1 (MP 1, Nidek Instruments Inc., Padova, Italy), gelişmiş fundus görüntülemesini bilgisayarlı perimetri ile etkin bir şekilde entegre eder. Bu, görme fonksiyonunun retinal morfolojiyle karşılaştırılmasını sağlar. Fundus, 45 derecelik bir görüş alanını kaplayan ve yüksek çözünürlüklü görüntüler (768x576 piksel) üreten bir kızılötesi kamera ile gerçek zamanlı olarak görüntülenir. Gerçek zamanlı görüntü siyah ve beyazdır. Cihaz, muayene sırasında fundusun otomatik olarak odaklanmasını sağlarken, aynı zamanda çok çeşitli refraksiyon hatalarını da (-15 ile +15 diyoptri arası) düzeltir.

Bir göz izleme sistemi, anatomik bir referans noktasına göre göz pozisyonlarını sürekli olarak kaydeder ve uyaran projeksiyon yerini gerektiğinde kompanse eder. İzleme sistemi, referans çerçeveye göre yatay ve düşey kaymaları hesaplar ve muayene sırasında sabitleme konumunu haritalandırır. Aynı zamanda, bir hastanın fiksasyon stabilitesini ve fiksasyon lokasyon özelliklerini nicelleştirir. Göz pozisyonları saniyede 25 kez kaydedilir. Göz izleyici, test sırasında göz hareketlerini telafi eder ve test sırasında ve müteakip testlerde uyarıcı ile ölçülen retinal bölge arasında uyumun olmasını sağlar. Yeniden test için odaklama, izleme ve kayıt kısmen otomatiktir, bazı durumlarda operatöre gelen manuel girdi gerekir.

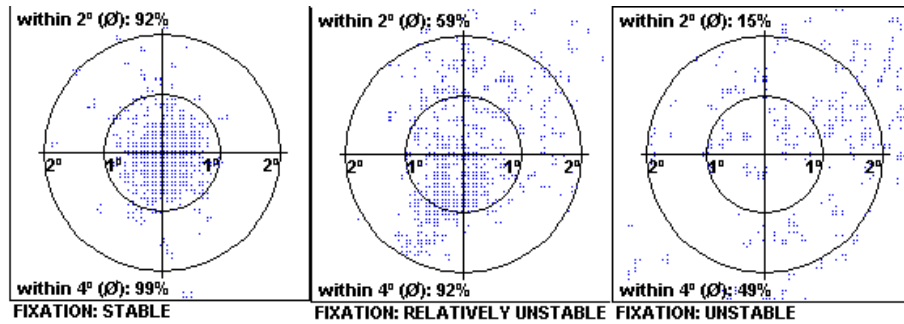
Fiksasyon stabilite analizi: MP'nin sağladığı bir başka önemli özellik, hastanın herhangi bir başka teknikle çalışılmadığı şekilde fiksasyonunun incelenmesi olasılığıdır. Muayene sırasında, göz takip sisteminin göz hareketlerini kaydetmesi yoluyla fiksasyon kayıplarını düzeltir, aynı zamanda bu kayıtlar, gözün nasıl sabitlendiğiyle ilgili bilgi sağlar. Başka bir deyişle, MP, klinisyene, fiksasyonun stabilitesini ve konumunu değerlendirmesine izin verir. Cihaz, fiksasyon stabilite tahminlerini otomatik olarak hesaplar ve görüntüler. Cihaz tarafından sağlanan fiksasyon stabilitesi analizine göre 3 katogoride fiksasyon stabilitesi sınıflandırılır;

- Stabil fiksasyon (fiksasyon noktalarının % 75'inden fazlası, tüm fiksasyon noktalarının merkezini merkez alan 2 derecelik çaplı bir daire çemberinde ise) (Şekil 9)

- Nispeten kararsız fiksasyon (fiksasyon noktalarının %75'inden azı 2 derecelik çaplı çember içinde ise, % 75'inden fazlası 4 derecelik çaplı daire içindeyse) (Şekil 9)

- Kararsız fiksasyon (fiksasyon noktalarının % 75'inden azı 4 derecelik çaplı çemberin içindeyse) (Şekil 9)

Bu yöntem fiksasyon kararlılığının ve fiksasyon stabilitesindeki değişikliklerin değerlendirilmesi için yararlı ve nispeten basit bir ölçüt sağlar. Ham verilere ve hesaplanan EİDGK'e dayanan PRL konumu hakkında daha doğru tahminler de sağlanmaktadır.

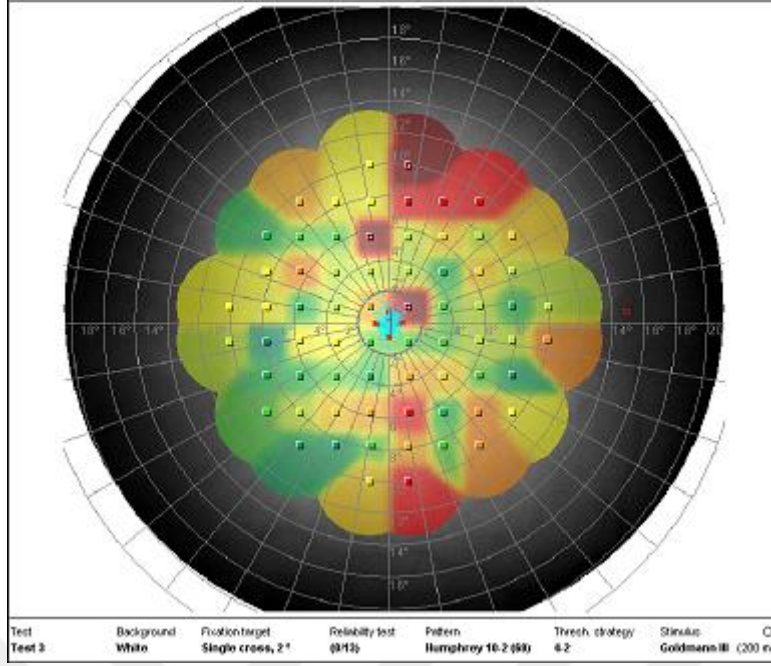


Şekil 9: Fiksasyon stabilite analizi fiksasyon örnekleri

Fiksasyon lokalizasyonu: Fiksasyon yerini değerlendirmek için foveaya merkezlenmiş çapı 2 derece (yaklaşık 700 µm) olan standart, dairesel, merkezi sabitleme alanı tanımlanmıştır. Fiksasyon lokalizasyonu 3 katogoride sınıflandırılır;

- Ağırlıklı olarak merkezi (tercih edilen fiksasyon noktalarının %50'sinden fazlası 2 derecelik çaplı dairede olanlar)
- Zayıf merkezi (tercih edilen fiksasyon noktalarının %25'inden fazlası %50'sinden azı santral 2 derece çaplı dairede olanlar)
- Ağırlıklı olarak ekzantrik (tercih edilen fiksasyon noktalarının %25'nden azı santral 2 derece çaplı dairede olanlar)

Retinal duyarlılık: MP-1 retina duyarlılığını analiz edebilir (Şekil 10). Mikroperimetri, 45 derecelik görüş alanını kapsayabilir. 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. Goldmann tipi boyut hedefleri, test için 4-2 merdiven stratejileri kullanılarak sunulabilir. Bir mikroperimetri için çeşitli desenler yapılandırabilir veya önceden belirlenmiş paternlerden birini seçebilir. Çoğu inceleme parametresi programlanabilir: uyarı pozisyonu, sayı, şekil, renk ve süre, arka plan rengi, fiksasyon hedef şekli, boyutu, rengi ve konumu. Enstrüman aynı zamanda kelimeleri ve metinleri görüntüleme hedefleri olarak da yansıtabilir. İzleme fonksiyonu, aynı hastanın aynı lokasyonda ve daha önceki herhangi bir mikroperimetre muayenesinde tanımlanan koşullarla otomatik olarak yeniden test edilmesini sağlar.



Şekil 10: DMÖ'lü olguda MP-1 mikropereimetri çekimi

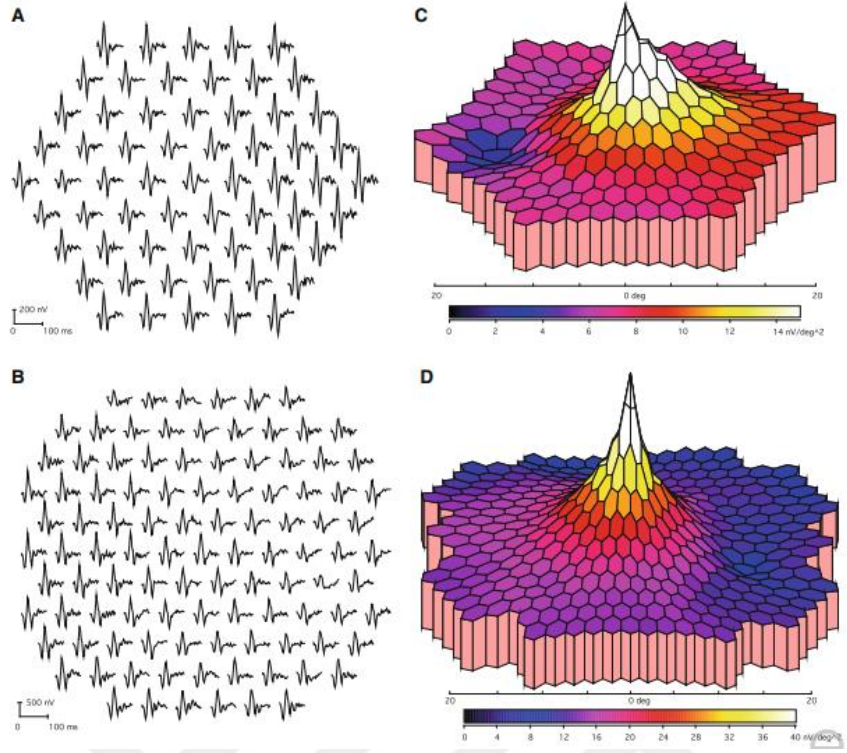
2.7. MULTİFOKAL ELEKTRORETİNOGRAFI

Elektroretinografi (ERG), kitlesel bir potansiyel olup retinanın toplam elektrik aktivitesini yansıtır. Tam saha elektroretinografi, küresel retinal fonksiyonu değerlendirmek için iyi bilinen bir klinik tekniktir (178). Multifokal ERG (mfERG) tekniği retinal elektrofizyolojik aktivitenin topografik bir ölçümünü sağlamak için geliştirilmiştir. Bu teknikle, retinadan ışıkla uyarlanmış koşullar altında birçok yerel ERG yanıtı, tipik olarak 61 veya 103 alandan kaydedilir. 2003'te Uluslararası Klinik Elektrofizyoloji Bilimi Derneği (ISCEV) mfERG'yi kaydetmek için kılavuzlar yayınladı ve bu yönergeler 2011'de gözden geçirildi (179,180).

MfERG tekniği, retinanın farklı bölgelerinden lokal elektrofizyolojik yanıtların kaydedilmesi için geliştirilmiş bir yöntemdir. Retinadan gelen elektriksel yanıtlar, konvansiyonel, tam saha ERG kaydı gibi bir korneal elektrotla kaydedilir. Bununla birlikte, uyarıcının doğası ve analiz biçimi farklıdır. Bu farklılıklar, yerel ERG aktivitesinin topoğrafik haritasının ölçülmesine izin verir. Burada açıklanan temel mfERG için, retina, altıgen elemanlar dizisi ile uyarılır ve

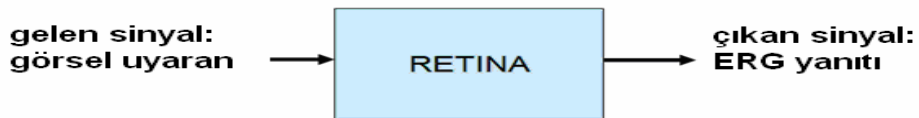
bunların her biri, çerçeve değıştikçe her birinin % 50 aydınlanma ihtimaline sahiptir. Desen rasgele titreşir gibi görünse de, her bir öge, diğer elemanlara göre zamanla yer değıştiren başlangıç noktası ile aynı sahte rastgele aydınlatma dizisini izler. Sürekli ERG sinyalini her bir ögenin açık ve kapalı faz dizisi ile ilişkilendirerek, her bir yerel ERG sinyali hesaplanır. Bu yerel ERG sinyallerine mfERG yanıtları denir, ancak, retinanın lokal bölgelerinden gelen doğrudan elektrik potansiyelleri değil, daha ziyade sinyalin matematiksel bir çıkarımı olduğunu akılda tutmak önemlidir. Dahası, stimölasyon hızı hızlı olduğu için, lokal mfERG yanıtının dalga biçimi, hem önceki hem de sonraki uyarıların yanı sıra diğer retinal alanlara dağılan ışığa verilen yanıtlarla da etkilenebilir (180).

Temel mfERG cevabının tipik dalga şekli (birinci derece cevabı veya birinci sıralı çekirdek olarak da adlandırılır), başlangıçta negatif sapma ve ardından pozitif bir pikten oluşan bifazik bir dalgadır. Pozitif tepe noktasından sonra genellikle ikinci bir negatif sapma olur. Bu üç pik sırasıyla N1, P1 ve N2 olarak adlandırılır. N1'in, tam saha bir ERG'nin a-dalgasına katkıda bulunan ve P1 ve N2'nin tam saha ERG'nin b-dalgası ve salınım potansiyeline katkıda bulunan hücrelerden katkılar içerdiğini gösteren kanıtlar vardır (180). MfERG dalga formu ve konvansiyonel ERG arasında homolojiler olmasına rağmen, stimölasyon oranları mfERG için daha yüksektir ve yukarıda belirtildiği gibi, mfERG cevapları matematiksel çıkarımlardır. Bu nedenle teknik olarak, mfERG tepkileri "düşük amplitüdlü ERG'ler" değildir. Bu nedenle, tam-alan ERG'ler için kullanılan tanımlamalar "a-dalgası" ve "b-dalgası," mfERG dalga formu özelliklerini tanımlamak için uygun değildir.



Şekil 11 : Multifokal elektroretinografi çekiminin üç boyutlu görüntüsü

Lokal alanlarda elde edilen veriler genellikle birinci sıra ve ikinci sıra çekirdek analiz sistemine göre değerlendirilir. Retinayı bir uyarıcı ile karşı karşıya bıraktığımızda bu uyarıcı sonucu ortaya çıkan sinyal yanıtı oluşturan bir sistem olarak düşünebiliriz (Şekil 11).



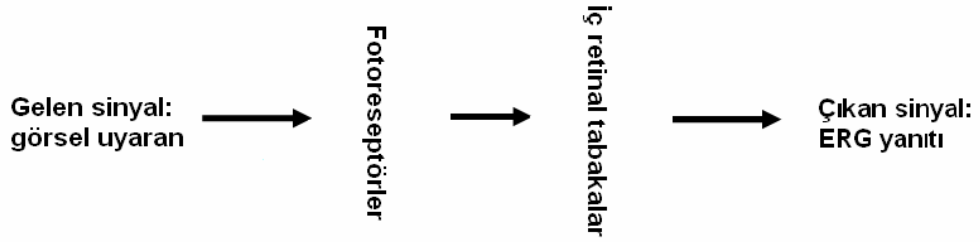
Şekil 12: Retinaya gelen uyarıcı ve alınan yanıtın sematik görünümü

Bu sistem iki şekilde uyarıcı cevap verir:

- 1) Doğrusal (lineer)
- 2) Doğrusal olmayan (non-lineer)

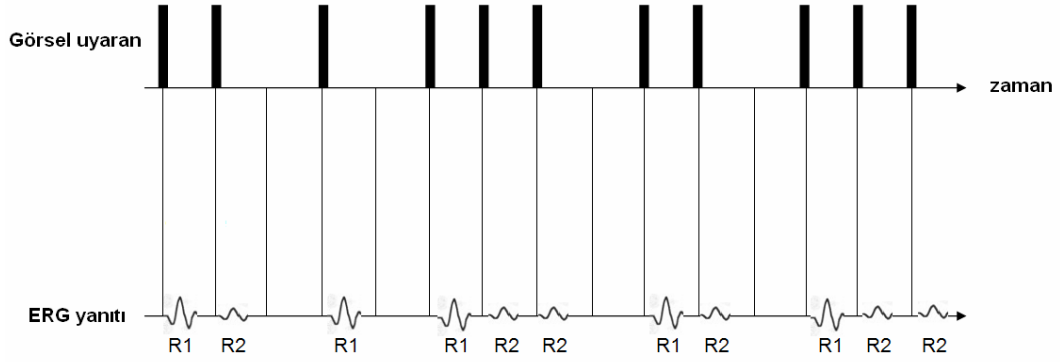
Eğer sistem doğrusal olarak çalışsaydı retinadan elde edilen sinyal yanıtı, verilen her bir uyaran siddeti ile orantılı olarak elde edilebilirdi. Yani uyaran iki kat artırıldığında yanıtta iki kat artardı. Eğer lineer olmayan bir sistem söz konusu ise elde edilen yanıt ve uyaran arasında bir orantı söz konusu olmaz. Bu duruma saturasyon (uyaran artırılmasına rağmen yanıtta belirli bir seviyeden sonra artış olmaması), histerezis (sistemin daha önce aynı uyaranla uyarılıp uyarılmamasına göre yanıtın değişmesi) gibi birçok açıklama getirilmeye çalışılmıştır.

Genellikle fotoreseptörlerin uyarılara büyük oranda lineer olarak yanıt verdiği fakat iç retinal katlarda ise non-lineer bir yanıt olduğu kabul edilmektedir. Eğer bu beklenti doğruysa; ERG yanıtındaki non-lineer komponentler iç retinal tabakaların aktivitesini yansıtmış olacaktır (Şekil 13).



Şekil 13 : Retinal uyarım ve uyarıma yanıt oluşturan iki ana retinal tabaka

Multifokal ERG de her retinal alan bir uyaran (flas) sırasıyla uyarıldığında lokal alanlardaki yanıtlar kendinden önce gelen bir flas uyaran olup olmamasına göre değişir.



Şekil 14 : Görsel uyaranlar ve uyartım dizimine göre retinal cevaplar

Sekilde gösterilen R1 yanıtları hemen öncesinde bir flas uyaran olmadan alınmış retinal yanıtı ifade eder. R2 yanıtı ise hemen öncesinde bir flas uyaran olduktan sonra tekrar uyartım ile elde edilmiştir ve retinanın non-lineer hafızası gereği amplitüt olarak R1 dalgasına göre daha düşüktür. First order kernel analizi R1 ve R2 dalgalarının tamamının ortalamasıdır, fakat second order kernel analizi ise R1 dalgalarının ortalamasıyla R2 dalgalarının ortalaması arasındaki farka eşittir (Şekil 14).

Uyaran altıgenlerin büyüklüğü yaklaşık olarak bütün retinal alanlarda aynı amplitüd yanıtını oluşturacak şekilde ölçeklenmiştir. Tipik olarak altıgenlerin boyutları koni reseptör dansitesi ile ters orantılı olarak periferde doğru boyutları büyüyen oranlarda değişmiştir ki ortalama olarak normal örneklerde lokal ERG yanıtlarının eşit amplitüdlere olması sağlanmaktadır. Altıgen alanlar yaklaşık 75Hz titreşim zamanı ile sunulmaktadır. Her hekzagonal alanın luminansı binary msquence sistemine göre koyu griden (100 cd/m²) açık griye (200 cd/m²), değişen şekilde bağımsız olarak değişmektedir, fakat ekranın yani bütün uyarılan retinal alandaki luminans (parıldama) yaklaşık olarak 50-100 cd/m²'de sabit kalmaktadır. Daha yüksek luminanslarda ısıtık dağılımı nedeniyle lokal defektleri göstermede daha az başarılı olunacağı belirtilmektedir. Görüntünün etkilediği retinal alanın boyutları değişmekteyse de yaklaşık olarak fiksasyon noktasını heriki tarafında 20-30° lik bir alanı etkilemektedir.

Multifokal elektroretinografide first kernel analizinde tespit edilen N1 dalgasının kon hücrelerinden P1 dalgasının bipolar hücrelerden kaynaklandığını ortaya koymuşlardır (181).

Oluşan göz kırpmaları ve hareketler, kaydedilen dalga şekillerini bozduğu için, kümülatif kayda eklenebilecek, bazı tepe noktalarının oluşumunu engelleyen artefakt reddi programları mevcuttur. Artefakt reddedilmesi daha çok bir kaydı temizlemek için kullanılmaktadır (179).

Multifokal ERG uygulaması (180):

Pupiller: Pupiller tam dilate edilmeli ve pupil büyüklüğü not edilmelidir.

Hasta pozisyonu: Hastalar ekranın önünde rahatça oturmalıdır. Yüz ve boyun kaslarının gevşemesi, kas artefaktlarını azaltacaktır. Bir çene ve / veya baş destekleyici yardımcı olabilir. Kontakt lens elektrotları kullanıldığında pupil korneal elektrot halkasında merkezlenmelidir. Uygun görüntüleme mesafesi, uyarılan retinanın alanını (görsel açı) kontrol etmek için ekran boyutuna göre değişecektir.

Fiksasyon monitorizasyonu: İyi sabitleme, hem merkezi hem de sabit, esastır. Böylece, sabitleme, tercihen bazı birimlerde mevcut olan izleme enstrümantasyonu kullanılarak izlenmelidir. Bu seçenek mevcut olmadığında, fiksasyon stabilitesini değerlendirmek için dikkatli doğrudan gözlem kullanılabilir. Fiksasyon hedefini hareket ettirerek eksantrik sabitleme telafi edilebilir.

Refraksiyon: Her ne kadar mfERG'lerin, sağlıklı bireylerde retinal görüntünün orta derecede bulanıklaşması ile etkilenmediğine dair bazı kanıtlar olsa da, en azından ± 3 diyoptri olduğunda, görüş mesafesinde optimal keskinlik için tashih yapılmalıdır. Bazı ticari cihazlarda, görüntüleme optiklerinin manuel olarak ayarlanması mümkündür. Alternatif olarak, lensler gözün önüne yerleştirilmiş bir tutucuya yerleştirilebilir. Refraksiyon düzeltmesinin görüntü boyutunu da etkilediği ve hata arttıkça belirginleşen bir etki olduğu kabul edilmelidir. Bu, refraktif düzeltmenin gerçekleştirilmesinin bir başka nedenidir ve

aynı düzeltmenin, sonuçları karşılaştırılabilir yapmak için bir hastanın tekrar tekrar test edilmesinde kullanılması önemlidir.

Monoöler, binoküler kayıt: Standart kayıt monoküler stimölasyon kullanır. Binoküler kayıtlar sadece gözler hizalanmışsa kullanılmalıdır. Hizalama zor olabilir ve sadece kayıt sırasında hastalarda kayma ortaya çıkabilir.

Adaptasyon: Testten önce hasta sıradan oda aydınlatmasında olmalıdır. Dolaylı oftalmoskopi ve fundus fotoğrafçılığı gibi incelemeler, mfERG prosedürü tamamlandıktan sonra yapılmalıdır. Bu tür muayeneler mfERG'den önce yapılmışsa, en az 15 dakikalık bir geri kazanım süresi gereklidir. Pratikte olduğu gibi, ön test ışık maruziyeti tüm mfERG testleri için aynı olmalıdır.

Oda aydınlatması: Orta veya loş oda ışıkları yanmalı ve ideal olarak uyarı ekranının ışığına yakın bir ışık üretmelidir. Ortam aydınlatması tüm kayıtlar için aynı olmalıdır ve lens yüzeylerinden yansımaları ortadan kaldırmak ve parlak ışık kaynaklarını hastanın doğrudan görmesinden uzak tutmak için dikkatli olunmalıdır.

Stimulus ve kayıt parametreleri: Merkezi fiksasyon noktası ile toplam 40° – 50° ye sahip 61 veya 103 element içeren bir ekran kullanılmalıdır. Deneyimli laboratuvarlar, kararlı dalga formlarına ulaşmak için kayıt sürelerini ayarlayabilirse de, 61 eleman dizisi için en az 4 dakikalık veya 103 eleman dizisi için 8 dakikalık bir toplam kayıt süresi önerilir. Bununla birlikte anlamsız zayıf veriler çıkarılıp, tekrar eski verileri kaybetmeden kayıtlara devam edilebilir. Elektriksel aktiviteye ve hastaların dayanmasına bağlı olarak kayıt sürelerinin uzunluğu değiştirilebilir.

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine görsel bulanıklık şikayetleri ile başvuran ve diyabetik maküler ödem tanısı konarak retina biriminde takibe alınan hastalar (32 olgu) çalışmaya dahil edildi. Diyabetik maküler ödem tanısı, görsel semptomlar, binoküler stereoskopik gözdibi muayenesi, makulanın optik koherens tomografi (OKT) incelemesi ve fundus flöresein anjiyografi (FFA) özellikleri ile konuldu. Diyabetik maküler ödem hastalarından yeni tanı konmuş ve daha önce hiç tedavi almamış olgulara anti-VEGF tedavisi önerilmiş; hastalık ve tedavisi ile ilgili bilgi verildikten sonra hastaların hastalık ve tedavilerini anladıkları ve tedaviye uyum göstereceği öngörülen hastalar çalışmaya alındı.

Afyonkarahisar Klinik Araştırmalar Etik Kurulu çalışmayı onayladı. Çalışmaya alınan 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 alınmadan önce rutin oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinliği, ETDRS eşeli yardımı ile ölçüldü ve ondalık ve logmar ve 20 lik değerleri kaydedildi. Biyomikroskopik muayeneyi takiben aplanasyon tonometresi yardımı ile göz içi basıncı ölçülerek kaydedildi. Pupilla dilatasyonunu takiben fundus muayenesi 90 diyoptri indirekt non kontakt fundus lensi kullanılarak yapıldı. Bazal muayenelerinde renkli fundus fotoğrafı ile FFA (Model, Zeiss, Visucam 5000, Almanya) çekimleri yapılarak anjiyografik özellikleri ve lezyon sınıflamaları belirlendi.

Çekilen OKT (Spectralis HRA + OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) görüntülemesi ile merkezi makula kalınlığı ve ilaveten makuladaki lezyona ait sıvı patternleri, eşlik eden vitreoretinal ara yüzey bozuklukları tespit edilerek kaydedildi. Merkezi makula kalınlığı ölçülürken cihazın belirlediği segmentasyon hataları saptandığında, manual olarak referans

izgileri 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.

Otomatik retinal segmentasyon analizi lm (Heidelberg Engineering Spectralis HRA+OKT Germany Segmentasyon Programı) ve otomatik segmentasyonda segmentler arası geçişlerde hata tespit edilirse programda var olan manual düzeltme modu ile düzeltmeler yapılıp tekrar segmentasyon ölçümleri hesaplanarak kaydedildi. Otomatik Retinal Segmentasyon analizinde hastalarımızda değerlendirilen parametreler ise ETDRS'nin belirlediği santralde 1mm"lık çaplı alanda sırasıyla Internal Limitan Membrandan (ILM) Retinal Sinir Lifi Tabakası (RNFL) bitimine kadar olan aralık Retinal Sinir Lifi Tabakası (RNFL) kalınlık ortalaması lm, RNFL bitiminden Ganglion Sinir Lifi Tabakası (GCL) bitimine kadar olan aralık GCL kalınlık ortalaması lm, GCL bitiminden İç Pleksiform Tabaka (IPL) bitimine kadar olanaralık IPL kalınlık ortalaması lm, IPL bitiminden İ Nükleer Tabaka (INL) bitimine kadar olan aralık INL kalınlık ortalaması lm, INL bitiminden Dış Pleksiform Tabaka (OPL) bitimine kadar olan aralık OPL kalınlık ortalaması lm, OPL bitiminden Eksternal Limitan Membran (ELM) bitimine kadar olan aralık Dış Nükleer Tabaka (ONL) kalınlık ortalaması lm, Retina Pigment Epiteli (RPE) başlangıcından Bruch Membran (BM) başlangıcına kadar olan aralık RPE kalınlık ortalaması lm, ILM'den ELM'ye kadar olan (RNFL+GCL+IPL+INL+OPL+ONL) aralık İ Retinal Katmanlar (IRL) kalınlık ortalaması lm, ELM'den BM'a kadar olan (Fotoreseptor+RPE kompleksi) aralık Dış Retinal Katmanlar (ORL) kalınlık ortalaması lm olarak değerlendirildi. ETDRS'nin belirlediği 1-3 mm arası i halkanın (perisantral alan), 3-6 mm arası dış halkanın (periferal alan) süperior, nazal, inferior, temporal alan değerleri ortalamaları hesaplanarak değerlendirildi. Segmentasyon lmleri ise yukarıdaki verilen segment alanlarının kalınlık ortalamalarının ölçümleri ayrı ayrı olarak ve bu alanların ortalaması alınarak değerlendirildi.

Hastalara ilk 5 ay ardışık olarak 1 ay ara ile aylık 2,0mg intravitreal 5 aflibercept (EYLEA®; Bayer) enjeksiyonu yapıldı.

Hastalara aylık takip randevuları verilerek kontrol muayeneleri yapıldı. Her ay kontrol muayenesinde rutin oftalmolojik muayene yapıldı ve OKT çekildi. İlk enjeksiyon öncesi, mikroperimetri (MP) ve multifokal elektroretinografi (mfERG) çekildi. Sonrasında 3.ay, 6.ay muayenelerinde mikroperimetri ve mfERG çekimleri tekrar edildi. Çekimler sırasında artefakt gelişimi görüldüğü zaman çekimler tekrar edildi. Gürültü seviyesi 5 μ V'un üzerindeki test sonuçları çalışmaya kabul edilmedi, kabul edilebilir gürültü seviyesi elde edinceye kadar testlere devam edildi.

Tüm MP (MP 1, Nidek Instruments Inc., Padova, Italy) çekimleri aynı teknisyen tarafından aynı cihaz yardımı ile yapıldı. MP-1, göz hareketleri için otomatik düzeltmeyle fundusun 45 derecelik non-midriyatik görünümünü sağlar. Her bir denekle ön test eğitimi yapıldı ve test başlamadan önce 5 dakika görsel adaptasyona izin verildi. Kontralateral göz çekim sırasında kapatıldı. Goldmann III beyaz uyaran ile, 4-2 merdiven stratejisi kullanıldı. Rastgele sunulan 68 uyaran (Humphrey 10-2) bir ızgara ile, merkezi 10 ° kapsayan 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. Uyaran atenuasyonları Goldmann tipi büyüklükte 0 ila 20 dB arasında değişir. Daha sonra 4-2'lik bir merdiven stratejisi gerçekleştirildi ve son eşik değeri son eşik olarak alındı. Muayene eden kişi başlangıç eşik değerini tanımlasa da, incelenen gözün gerçek eşiği açıklanmamıştır. Ek olarak, cihaz bir sonraki parlaklık seviyesine geçmeden önce tüm test konumlarında aynı parlaklık seviyelerini test eder. Ortalama retinal sensitiviteler, MP-1 mikroperimetri yazılımı tarafından otomatik olarak ortalaması alınan bir poligonda seçilen noktaların hesaplanmasıyla karşılaştırıldı.

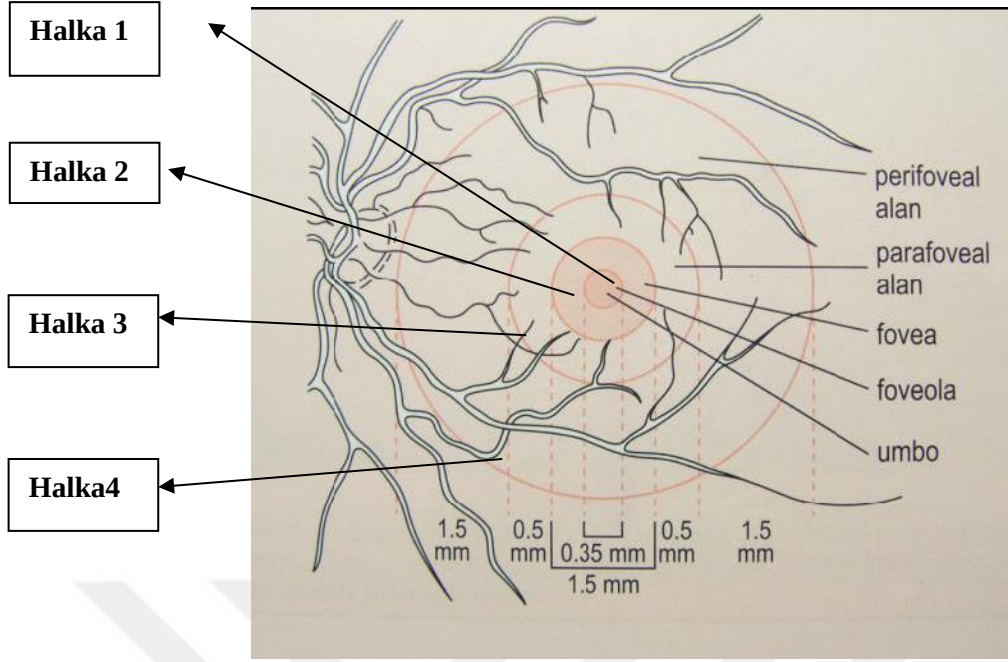
Fiksasyonu değerlendirmek için, hastanın fiksasyon hedefine bakarken muayene sırasında fundus hareketleri izlenir. Otomatik izleme sistemi bir referans karesine göre yatay ve dikey kaymaları hesaplar ve inceleme sırasında hastanın

göz hareketlerinin haritasını çıkarır. Kaydedilen tespit noktaları fiksasyon stabilite analizi için üç kategoride sınıflandırıldı (stabil, nispeten kararsız ve kararsız). Fiksasyon noktalarının % 75'inden fazlası, tüm fiksasyon noktalarının merkezini merkez alan 2 derecelik çaplı bir daire çemberinde ise stable fiksasyon, fiksasyon noktalarının %75'inden azı 2 derecelik çaplı çember içinde, % 75'inden fazlası 4 derecelik çaplı daire içindeyse nispeten kararsız fiksasyon, fiksasyon noktalarının % 75'inden azı 4 derecelik çaplı çemberin içindeyse kararsız fiksasyon olarak kaydedildi. Fiksasyon lokalizasyonunu değerlendirmek için foveaya merkezlenmiş çapı 2 derece (yaklaşık 700 µm) olan standart, dairesel, merkezi sabitleme alanı tanımlanmıştır. Fiksasyon lokalizasyonu 3 katogoride sınıflandırıldı. Tercih edilen fiksasyon noktalarının %50'sinden fazlası 2 derecelik çaplı dairede olanlar ağırlıklı olarak merkezi, tercih edilen fiksasyon noktalarının %25'inden fazlası %50'sinden azı santral 2 derece çaplı dairede olanlar zayıf merkezi, tercih edilen fiksasyon noktalarının %25'nden azı santral 2 derece çaplı dairede olanlar ağırlıklı olarak ekzantrik olarak kaydedildi. Fiksasyon karakteristikleri, bir işaretin foveal avasküler bölgenin merkezine yerleştirilmesinden sonra, MP-1 yazılımı tarafından otomatik olarak sınıflandırılır.

Tüm mfERG (Metrovision Monpack 3, Metrovision, Fransa) çekimleri aynı teknisyen tarafından aynı cihaz yardımı ile yapıldı. Çekim öncesinde %1.0 tropikamid (Tropamid fort, Bilim, Türkiye) yardımı ile maksimum pupilla dilatasyonu sağlandı. Refraksiyon kusuru, 33 cm'ye göre düzeltilerek çekim yapıldı. Çekim esnasında aktif elektrot olarak ERG-jet elektrot kullanıldı. ERG-jet elektrot, göze 1 damla %0.5 proparakain HCl damlatılmasını takiben kornea üzerine yerleştirildi. Toprak elektrodu ve referans elektrot yerleştirilmeden önce cildin yüzeyel tabakasını ve elektrik iletkenliğinin düşük olduğu bilinen yağlı tabakasını temizlemek amacı ile ilgili cilt bölgesine temizlik yapıp alkol ile silindi. Takiben toprak elektrodu alın bölgesinde orta hatta supraorbital kenarların hafif üzerine, referans elektrot ise dış kantusun 1 cm ilerisine temporal bölgeye yerleştirildi. Elektrotlar bağlantı kutusu aracılığıyla birleştirilerek sinyallerin işlenmesi sağlandı. Çekim yapılmayan göz kapatıldı ve olgunun çenesini çeneliğe yerleştirmesi sağlandı. Çekim süresince fiksasyon, infrared kamera ile takip

edildi. ISCEV kriterlerine uygun olarak MERG61B testi uygulandı. Monitör ekranında 61 altıgünden oluşan boyutları eşit sinyal oluşturacak şekilde ayarlanmış görüntü deseni kullanıldı ve retinanın 61 bölgesinden elde edilen kayıtlar yaklaşık 5 dakika içinde kaydedildi. Ekran çözünürlüğü 1024 x 768 olarak ayarlandı. Olgu, çekim esnasında ekrandan 33 cm uzakta olacak şekilde oturtuldu ve yatay olarak ± 30 derecelik alan, dikey olarak ± 24 derecelik alanın uyarılması sağlandı. Uyarın frekansı 17 Hz idi, luminansı 100 $\mu\text{m}/\text{m}^2$ idi. Zemin aydınlatma 30 $\mu\text{m}/\text{m}^2$ olarak ayarlandı. Test esnasındaki uyarın olmadığında var olan elektriksel aktivite, gürültü seviyesi kaydedildi ve gürültü seviyesi 5 μV 'un üzerinde olan sonuçlar değerlendirmeye alınmadı. Ayrıca dikkat kaybı ve reddedilen uyarın sayısı toplam uyarıdan %20 fazla olan test sonuçları çalışmaya dahil edilmedi.

Konsantrik halka analizi yapıldı. Konsantrik halka analizi için her bir halkadaki “birinci sıra kernel” dalgasının N1 dalgasının amplitüt ve implisit zamanı, P1 dalgasının amplitüt ve implisit zamanı, N2 dalgasının amplitüt ve implisit zamanı hesaplandı. Konsantrik halka analizinde 1. Halka fiksasyona göre 0-2 derecelik alan; 2. halka fiksasyona göre 2-5 derece’lik alan; 3. halka 5-10 derecelik alan; 4.halka 10-15 derecelik alan ve 5. halka 15 derecelik alanın periferini içermekte idi. Tüm halka analizi için ortalama amplitüt (nanovolt) ve implisit zamanı (milisaniye) kaydedildi.



Şekil 15 : Makulanın m-ERG ölçümünde kullanılan halka sisteminin şematik görünümü

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 mf-ERG 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 mf-ERG 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

EİDGK, göziçi basıncı, OKT ölçümleri, mikroperimetri ve mfERG ile elde edilen başlangıç değerleri değerleri ile karşılaştırıldı. Başlangıç mikroperimetri, mfERG ölçümleri ile başlangıç OKT ve görme keskinliği arasındaki korelasyon istatistiksel testler yardımı ile değerlendirildi.

İstatistiksel analiz:

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistikseldeğerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, 18.0 Worldwide Headquarters SPSS Inc.) programı kullanıldı. Görme keskinliği, göziçi basıncı, OKT verileri, mikroperimetri retinal duyarlılık verileri ve mfERG bulguları başlangıç değerleri ile karşılaştırılırken General Lineer Model ve paired sample t-test uygulandı. Tekrarlayan ölçümler olduğu için Bonferroni düzeltilmesi yapıldı ve p değeri 0,050 alınarak bu değerin altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi. Veriler arasında korelasyon değerlerdirilirken Pearson bivariate korelasyon analizi kullanıldı. Görme keskinliği grubu gibi gruplar göz önüne alınarak oluşturulan gruplar karşılaştırılırken one-way ANOVA testinden yararlanıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalardan bir tanesi serebrovasküler hastalık gelişmesi nedeni ile 3 tanesi kontrol muayenelerini aksatma, diğer sağlık problemleri ve mikropereometri çekimine uyum gösterememe gibi nedenlerle çalışmadan çıkarıldı. Dolayısı ile geriye kalan 32 hasta ile çalışma tamamlandı. 32 hastanın tümünde 6 ay boyunca yapılan takiplerinde aylık kontroller eksiksiz yapılabildi. Hastaların 18'i (%56,3) erkek, 14'ü (%43,8) kadındı (Tablo1). Ortalama yaş 61,4 (42 ile 79 yaş arası) yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan gözlerin 22'si (%68,8) sağ göz, 10'u (%31,3) sol göz idi. Olgular en az 6 ay takip edildiler. Hastaların 9 tanesinde diabetes mellitusa ek olarak hipertansiyon tanısında bulunmakta idi. Yapılan muayenelerde hastaların 5'i (%15,6) psödo fakik, 27'si (%84,3) fakik olarak gözlemlendi. Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ortalaması 0,73 logmar, 6 aylık takip sonrası EİDGK ortalaması 0,33 logmar idi.

Enjeksiyon sonrası üç hastada göziçi basınç ölçümlerinde normal sınırların üzerinde değerler izlendi. Başlanan bir haftalık topikal antiglokomatöz tedavi ile göziçi basınç yüksekliği kontrol altına alındı. Bir hastada takip sırasında serebrovasküler hastalık gelişti. Takip boyunca hastaların hiçbirinde, retinal yırtık, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ve endoftalmi gibi komplikasyonlar izlenmedi.

Cinsiyet (erkek/kadın)	18 / 14
Ortalama Yaş (min-maks) (yıl)	61,4 (42-79)
Lateralite (sağ/sol)	22/10
Lensin Durumu (Psödo fakik/fakik)	5/27

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

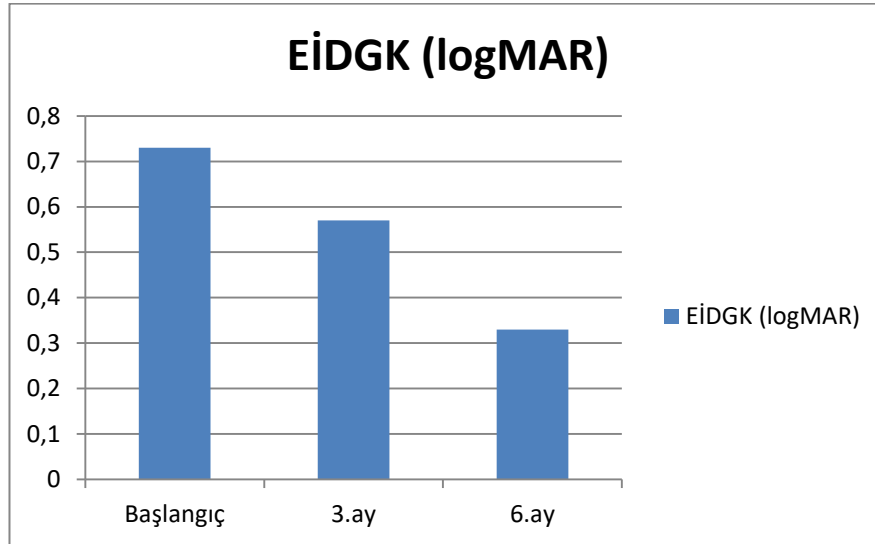
Görme Keskinliği Bulguları:

Başlangıçta hastalar arasında saptanan en yüksek EİDGK 0,30 logmar en düşük EİDGK 1,80 logmar olarak bulundu. 6 aylık takip sonucunda hastalar arasında saptanan en yüksek EİDGK 0,10 logmar en düşük EİDGK 0,70 logmar

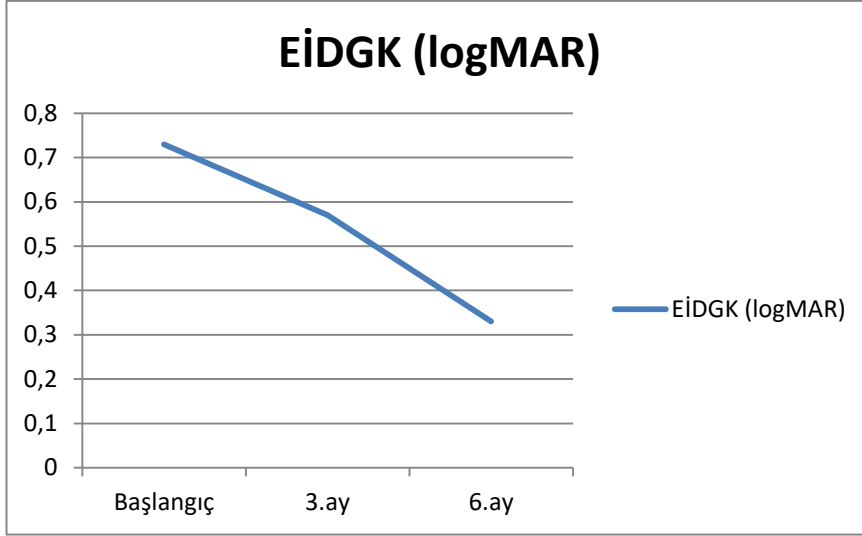
olarak bulundu. Hastaların EİDGK'lığı ETDRS eşeli ile kaydedildi. Başlangıçtaki ortalama EİDGK 0,73 logmar iken tedavi sonrası 3.ay ortalama EİDGK 0,57 logmar, 6.ay ortalama EİDGK'nin 0,33 logmar değerlerine yükseldiği saptandı (Şekil 16, Şekil 17). Başlangıçtaki EİDGK'nin logmar değeri ile 3.ay, 6.ay EİDGK logmar değeri karşılaştırıldığında 3.aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler görüldü (sırasıyla $p<0,001$ $p<0,001$) (Tablo2).

Zaman	Görme Keskinliği	%95 CI (GüvenAralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	0.73±0.33			
3. ay	0.57±0.20	0.10	0.23	0.001<
6. ay	0.33±0.19	0.31	0.47	0.001<

Tablo 2 : Olguların tedavi seyri boyunca EİDGK (logMAR) değişimleri



Şekil 16: EİDGK'nin tedavi seyri boyunca değişimi (Sütun grafik)



Şekil 17:EİDGK’ nin tedavi seyri boyunca değişimi (Çizgi grafik)

Göz İçi Basıncı Bulguları:

Tedavi öncesi göz içi basıncı ortalaması 16,19 mmHg, 6.ay göz içi basıncı ortalaması 15,97 mmHg idi. Göz içi basıncı değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,472$).

Optik Koherens Tomografi Bulguları:

Başlangıç santral makula kalınlığı (SMK) ortalama 390,2 μm (256-653 μm) iken 3. ay santral makula kalınlığı ortalama 289,7 μm (200-440 μm), 6.ay ortalama santral makula kalınlığı 242,6 μm (157-340 μm) olarak ölçüldü (Tablo3) (Şekil 18) (Şekil 20). Santral 1 mm’lik alanın kalınlık ortalaması (S1MMK) incelendiğinde başlangıçta ortalama S1MMK 425,4 μm (296-739 μm), 3.ayda ortalama S1MMK 332,8 μm (240-490 μm), 6.ayda ortalama S1MMK 290,2 μm (203-360 μm) idi (Tablo4) (Şekil 19). Hem SMK’da hem S1MMK’da başlangıç değerleri ile 3.ay ve 6.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0.001$).

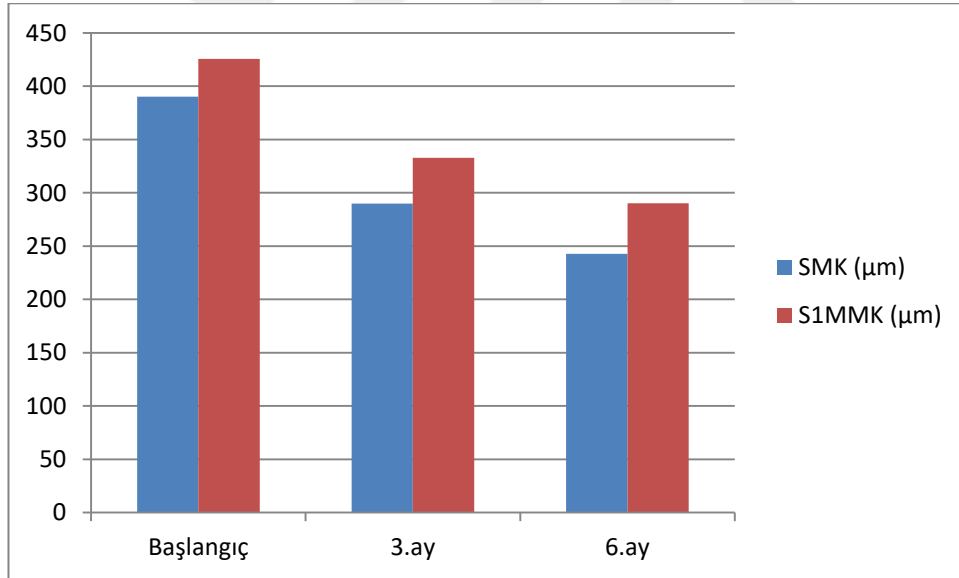
Zaman	Makula kalınlığı (μm)	%95 CI (Güven Aralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	390,2 $\pm$ 134,8			
3. ay	289,7 $\pm$ 56,6	62,9	138	<0.001

6. ay	242,6±44,4	96,7	198,4	<0.001
-------	------------	------	-------	--------

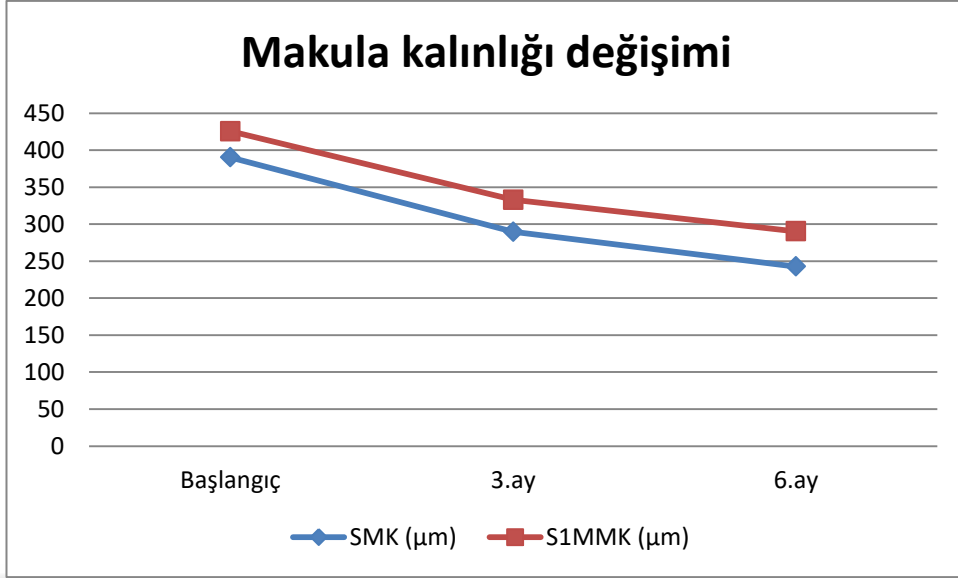
Tablo 3: Olguların tedavi seyri boyunca santral makula kalınlığı ölçüm değişimleri

Zaman	Makula kalınlığı (µm)	%95 CI (Güven Aralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	425,4±121,6			
3. ay	332,8±52,5	59,5	125,6	<0.001
6. ay	290,2±41,6	89,4	181	<0.001

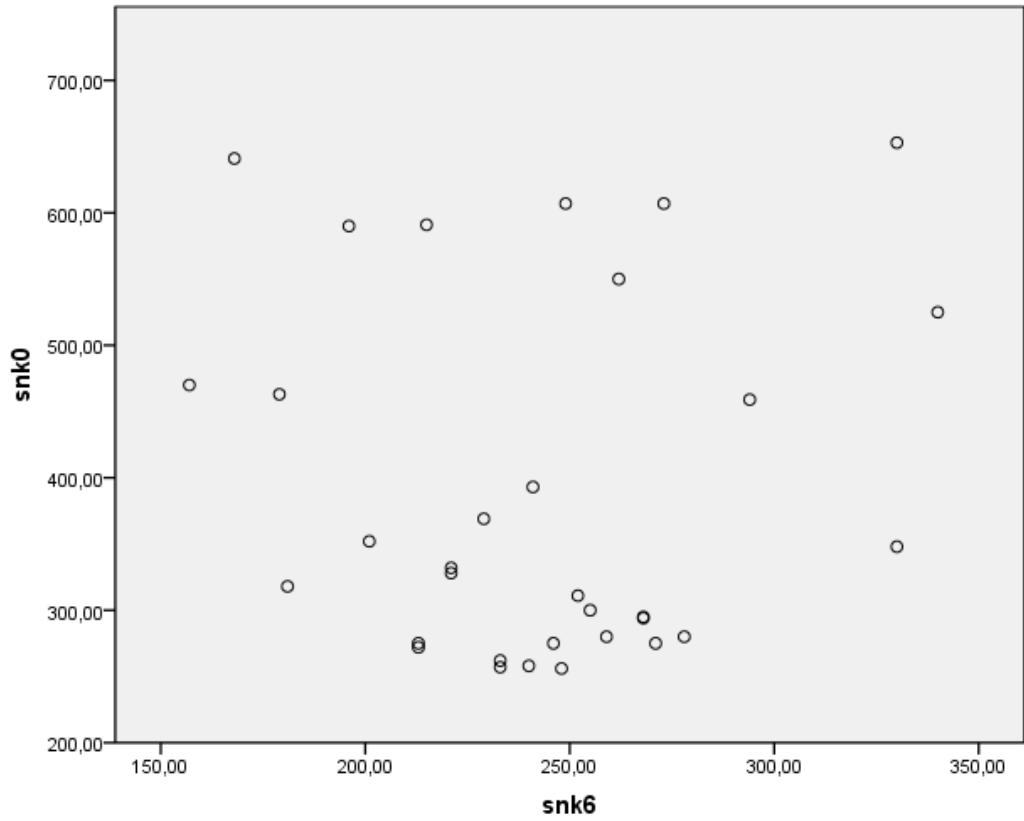
Tablo 4: Olguların tedavi seyri boyunca santral 1 mm alandaki kalınlık ortalaması değişimleri



Şekil 18: Santral makula kalınlığı ve santral 1 mm alan kalınlık ortalamasının tedavi seyri boyunca değişimi (sütun grafik)



şekil 19: Santral makula kalınlığı ve santral 1 mm alan kalınlık ortalamasının tedavi seyri boyunca değişimi (çizgi grafik)

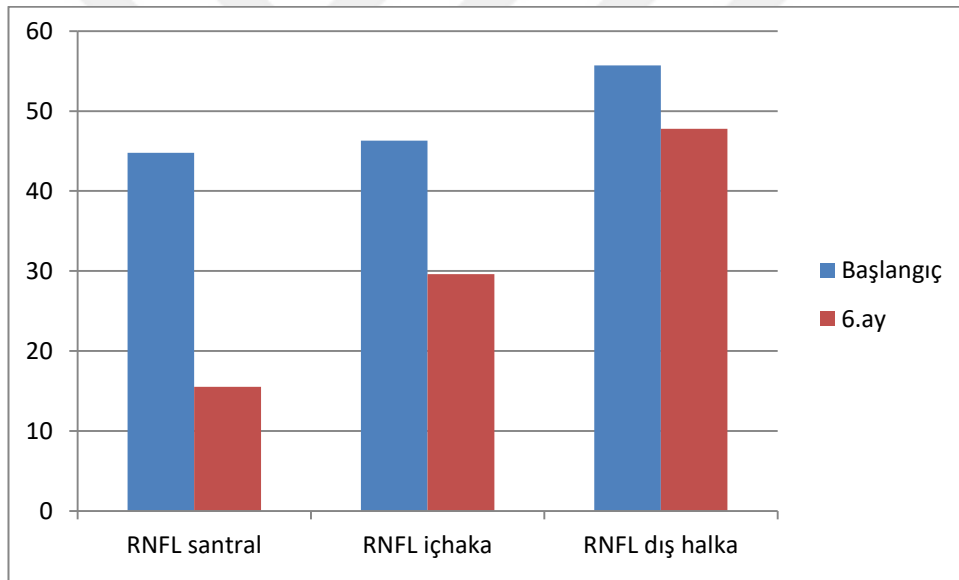


Şekil 20: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral makula kalınlığı değerlerinin dağılımı

Segmentasyon verilerinde RNFL analizlerine bakıldığında santral 1 mm’lik alan, iç halka ve dış halka da RNFL kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü (Tablo5) (Şekil 21).

ETDRS subfield	Başlangıç	6.ay	p değeri
RNFL santral	44,8	15,5	0,002
RNFL iç halka	46,3	29,6	<0.001
RNFL dış halka	55,7	47,8	<0.001

Tablo 5: RNFL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi sonunda değişimi

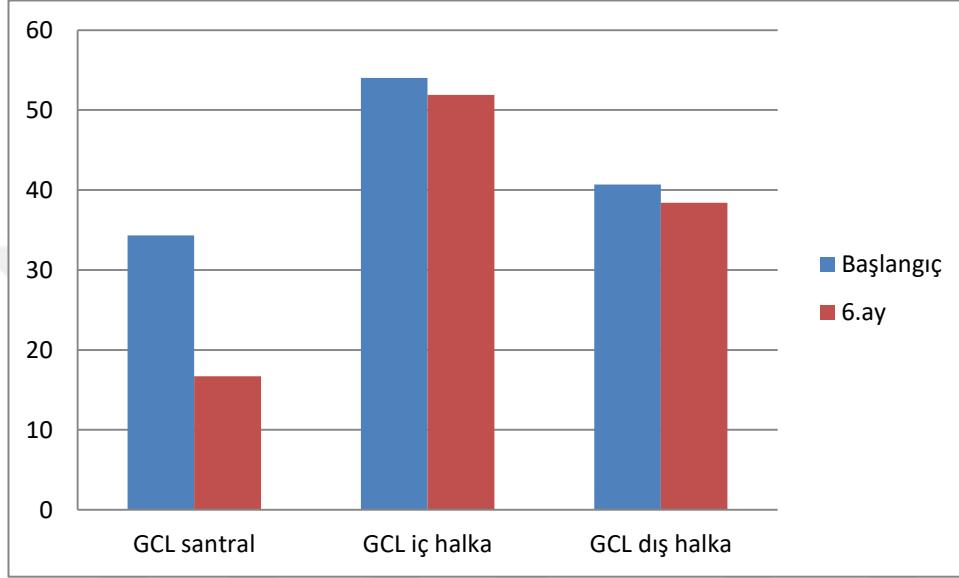


Şekil 21: RNFL kalınlığının başlangıç değerleri ve tedavi sonunda değişimi

Segmentasyon verilerinde GCL analizlerine bakıldığında santral 1 mm’lik alanda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu, iç halka ve dış halka kalınlığında azalma olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla $p<0.001$ $p=0,245$ $p=0,51$) (Tablo 6) (Şekil 22).

ETDRS subfield	Başlangıç	6.ay	p değeri
GCL santral	34,3	16,7	<0,001
GCL iç halka	54	51,9	0,245
GCL dış halka	40,7	38,4	0,051

Tablo 6: GCL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

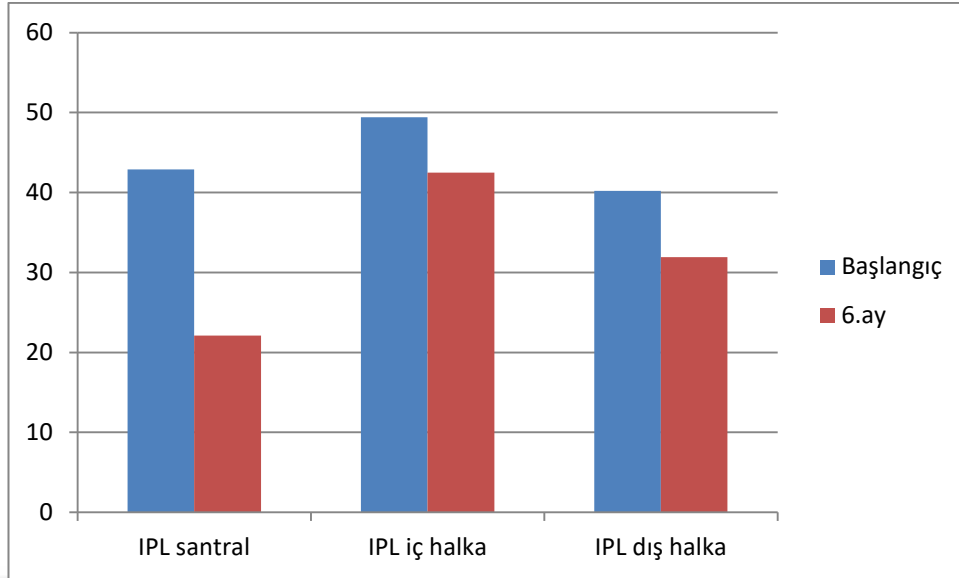


Şekil 22: GCL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

Segmentasyon verilerinde IPL analizlerine bakıldığında IPL santral 1 mm'lik alanda ve dış halka kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu, iç halka kalınlığında azalma olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla $p=0,027$ $p<0,001$ $p=0,097$) (Tablo 7) (Şekil 23).

ETDRS subfield	Başlangıç	6.ay	p değeri
IPL santral	42,9	22,1	0,027
IPL iç halka	49,4	42,5	0,097
IPL dış halka	40,2	31,9	<0,001

Tablo 7: IPL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

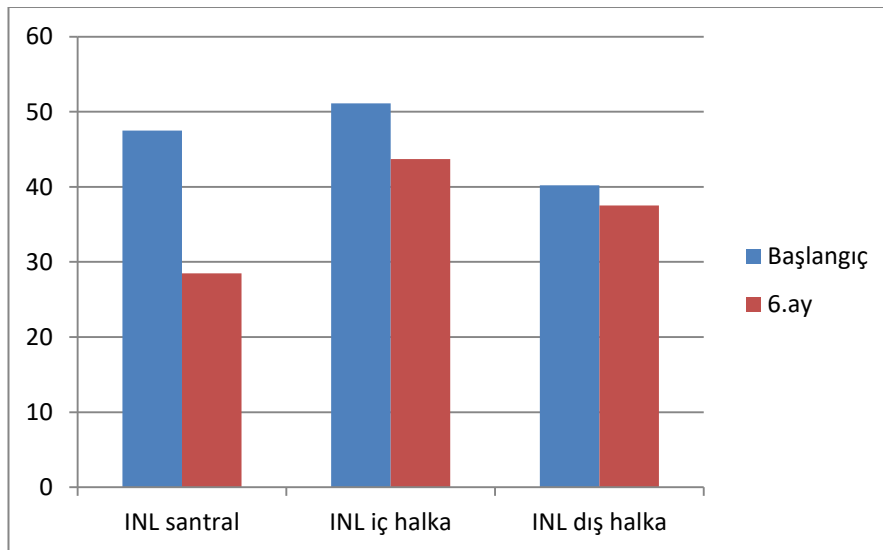


Şekil 23: IPL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

Segmentasyon verilerinde INL verilerine bakıldığında santral 1mm’lik alan, iç halka ve dış halka kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla $p=0,002$ $p<0,001$ $p<0,001$) (Tablo8) (Şekil 24).

ETDRS subfield	Başlangıç	6.ay	p değeri
INL santral	47,5	28,5	0,002
INL iç halka	51,1	43,7	<0,001
INL dış halka	40,2	37,5	<0,001

Tablo 8: INL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

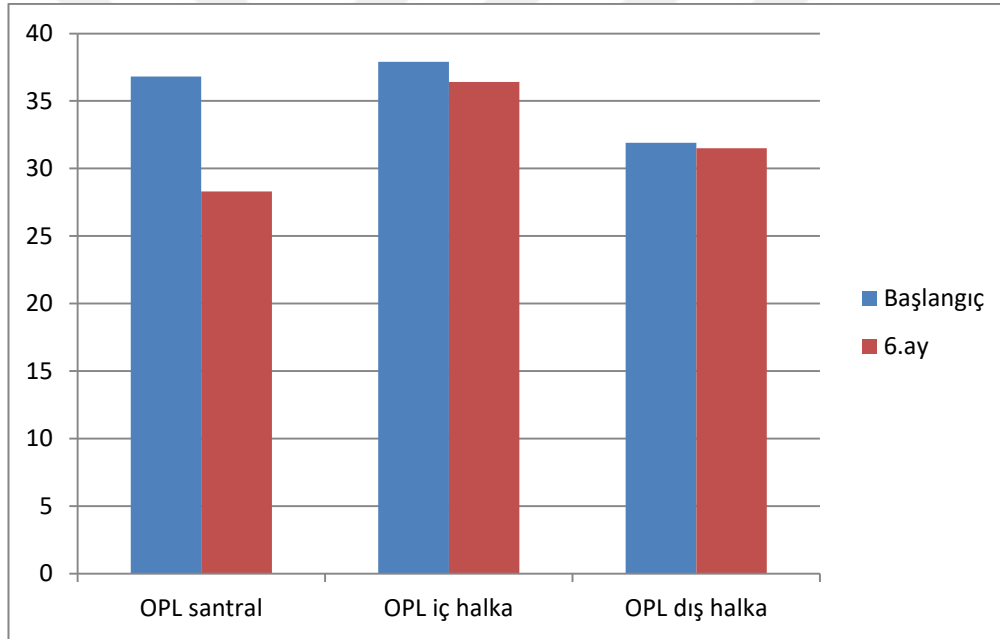


Şekil 24: INL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

Segmentasyon verilerinde OPL analizlerine bakıldığında santral 1 mm’lik alan kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu, iç halka ve dış halka kalınlığında azalma olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla $p=0,004$ $p=0,332$ $p=0,674$) (Tablo 9) (Şekil 25).

ETDRS subfield	Başlangıç	6.ay	p değeri
OPL santral	36,8	28,3	0,004
OPL iç halka	37,9	36,4	0,332
OPL dış halka	31,9	31,5	0,674

Tablo 9: OPL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

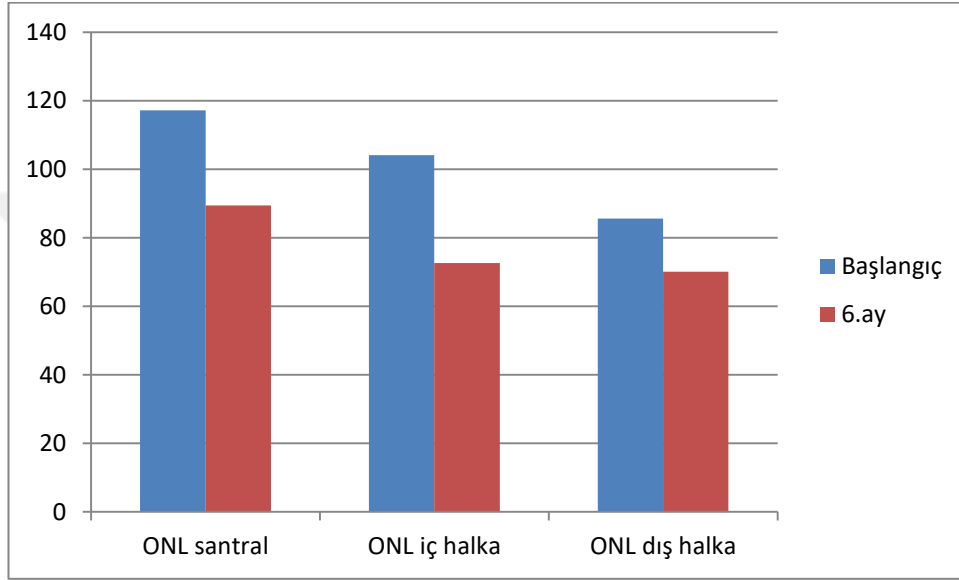


Şekil 25: OPL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

Segmentasyon verilerinde ONL analizlerine bakıldığında santral 1mm’lik alan, iç halka ve dış halka kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla $p=0,001$ $p<0,001$ $p=0,001$) (Tablo 10) (Şekil 26).

ETDRS subfield	Başlangıç	6.ay	p değeri
ONL santral	117,2	89,4	0,001
ONL iç halka	104,1	72,6	<0,001
ONL dış halka	85,6	70,1	0,001

Tablo 10: ONL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

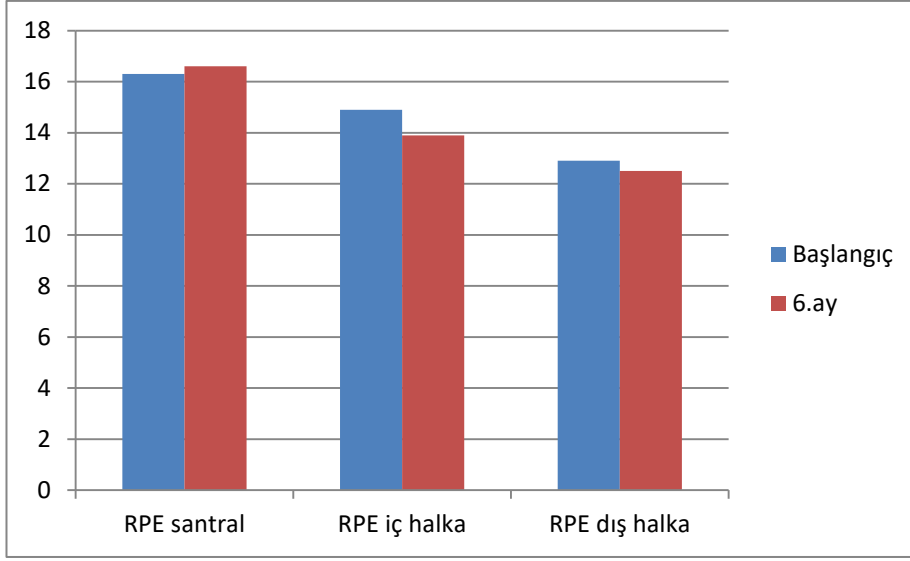


Şekil 26: ONL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

Segmentasyon verilerinde RPE analizlerine bakıldığında santral 1mm'lik alan, iç halka ve dış halka kalınlığında anlamlı azalma görülmedi (p değerleri sırasıyla p=0,877 p=244 p=331) (Tablo 11) (Şekil 27).

ETDRS subfield	Başlangıç	6.ay	p değeri
RPE santral	16,3	16,6	0,877
RPE iç halka	14,9	13,9	0,244
RPE dış halka	12,9	12,5	0,331

Tablo 11: RPE kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

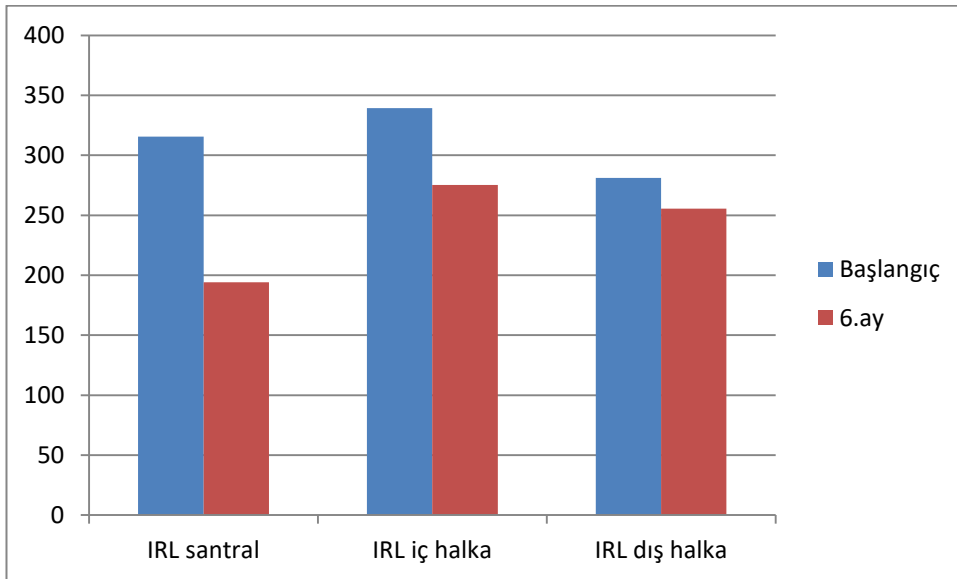


Şekil 27: RPE kalınlığının başlangıç ve tedavi sonunda değişimi

Segmentasyon verilerinde IRL analizlerine bakıldığında santral 1mm’lik alanda, iç halka ve dış halka kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü (p değerleri sırasıyla $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$) (Tablo 12) (Şekil 28).

ETDRS subfield	Başlangıç	6.ay	p değeri
IRL santral	315,6	194,2	<0,001
IRL iç halka	339,3	275,1	<0,001
IRL dış halka	281,1	255,6	<0,001

Tablo 12: IRL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonrası değişimi

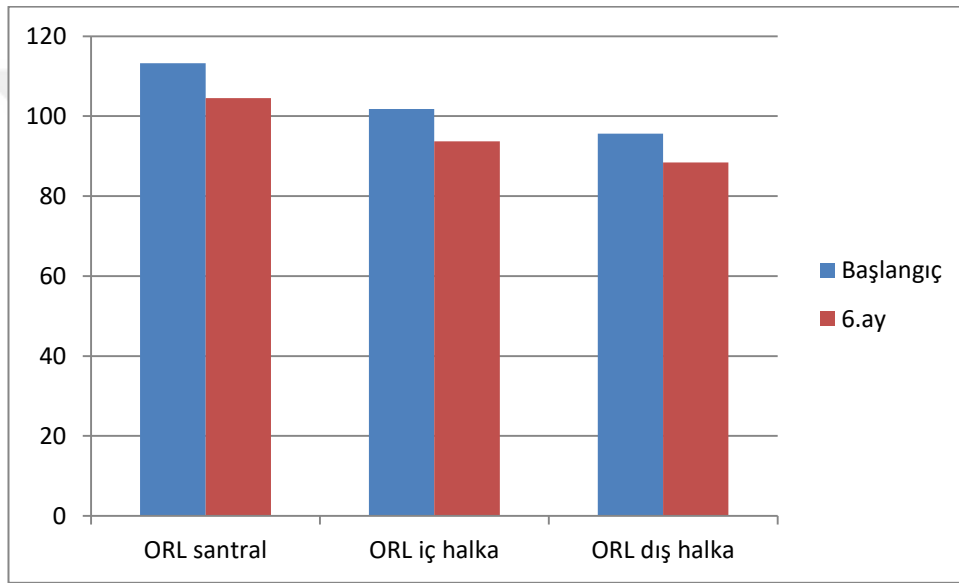


Şekil 28: IRL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonrası değişimi

Segmentasyon verilerinde ORL analizlerine bakıldığında santral 1 mm’lik alanda, iç halka ve dış halka kalınlıklarında azalma olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla $p=0,240$ $p=0,137$ $p=0,245$) (Tablo 13) (Şekil 29).

ETDRS subfield	Başlangıç	6.ay	p değeri
ORL santral	113,2	104,5	0,240
ORL iç halka	101,8	93,7	0,137
ORL dış halka	95,6	88,4	0,245

Tablo 13: ORL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonrası değişimi



Şekil 29: ORL kalınlığının başlangıç ve tedavi sonrası değişimi

Mikroperimetri Bulguları:

Tüm olguların fiksasyon stabilite analizi, fiksasyon lokalizasyonu ve retinal duyarlılık analizleri yapıldı.

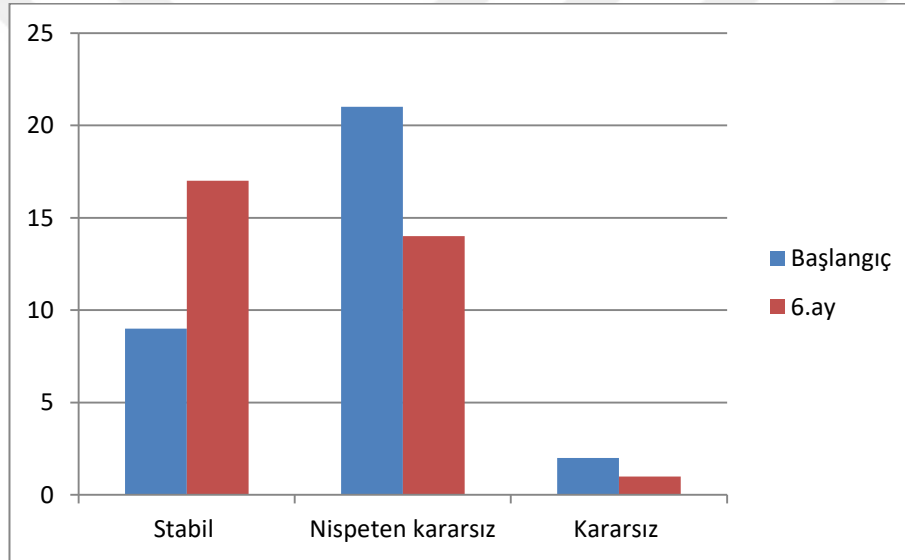
Fiksasyon stabilite analizi:

MP1 cihazından elde edilen verilerde hastaların fiksasyon stabilite analizlerine bakıldığında tedavi öncesi 9 hastada (%28,1) stabil fiksasyon, 21 hastada (%65,6) nispeten kararsız fiksasyon, 2 hastada (%6,3) kararsız fiksasyon olduğu görüldü (Şekil 31). Tedavi sonrası 6.ay çekimlerinde 17 hastada (53,1)

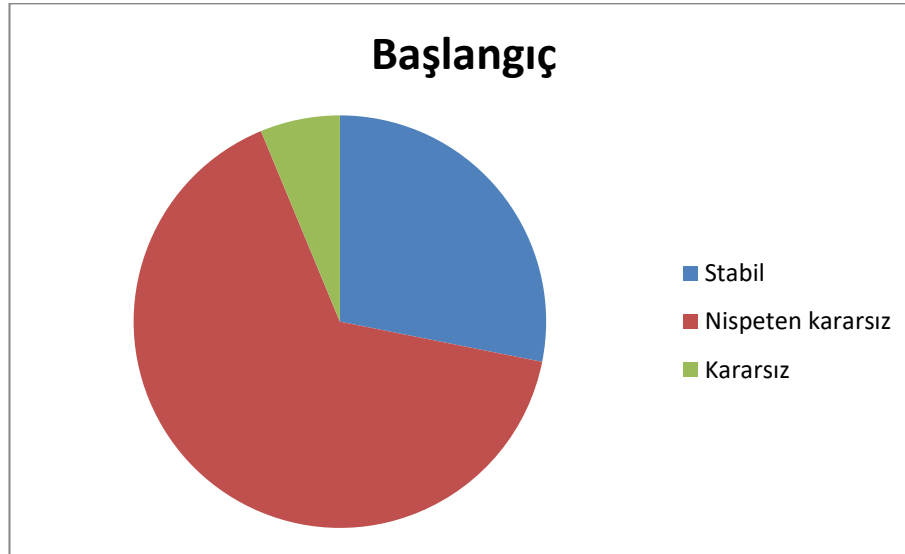
stabil fiksasyon, 14 hastada (%43,8) nispeten kararsız fiksasyon, 1 hastada (%3,1) fiksasyon olduğu görüldü (Tablo 14) (Şekil 30) (Şekil 32). Fiksasyon stabilite analizi verileri başlangıç ve 6.ay verileri marjinal homojenite testi ile değerlendirildi ve fiksasyon stabilitesindeki düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).

Fiksasyon stabilitesi	Başlangıç(n=32)	6.ay (n=32)
Stabil	9 (%28,1)	17 (%53,1)
Nispeten kararsız	21 (%65,6)	14 (%43,8)
Kararsız	2 (%6,3)	1 (%3,1)

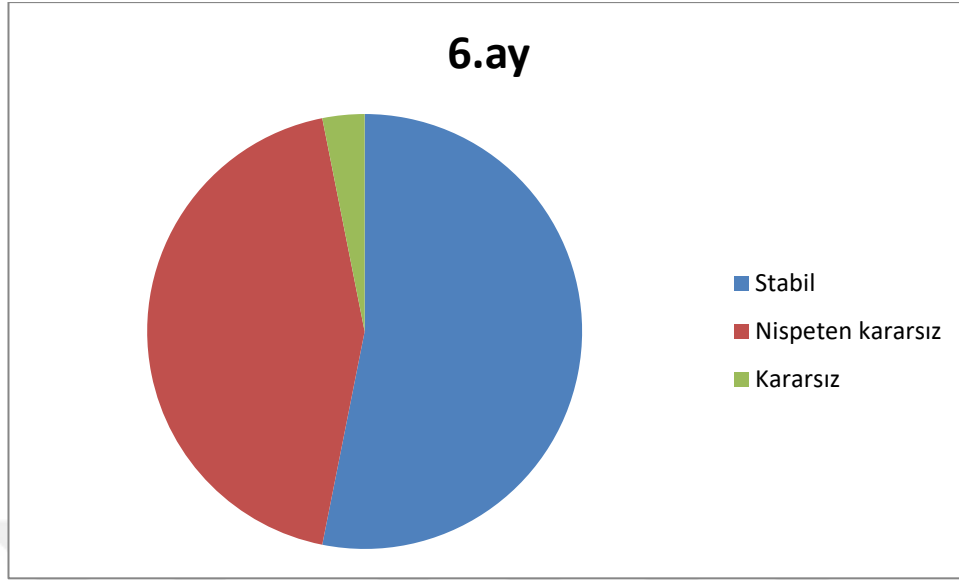
Tablo 14: Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç ve tedavi sonrası değişimi



Şekil 30: Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç ve tedavi sonrası değişimi



Şekil 31: Fiksasyon stabilite analizinin başlangıç verileri



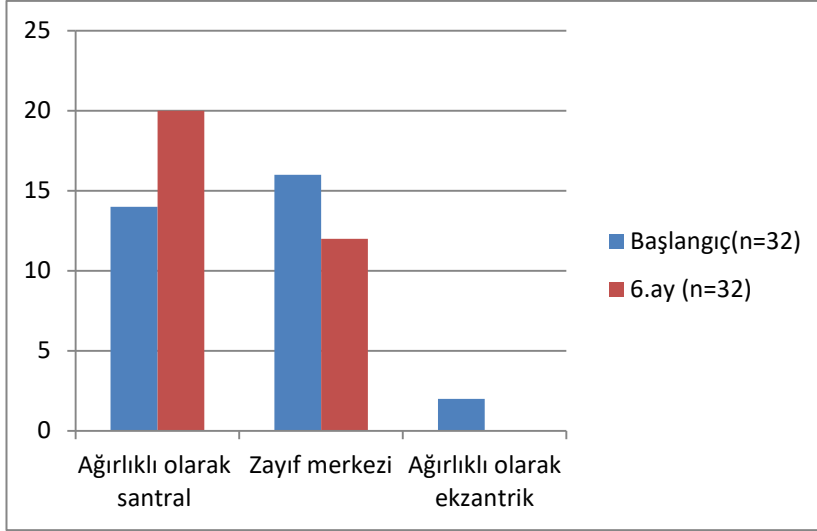
Şekil 32: Fiksasyon stabilite analizinin 6. ay verileri

Fiksasyon lokalizasyonu:

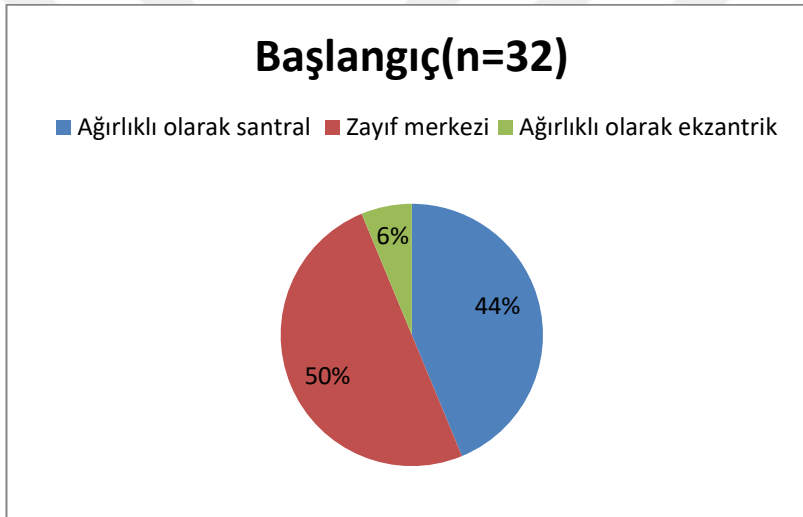
MP1 cihazından elde edilen verilerde hastaların fiksasyon lokalizasyonuna bakıldığında tedavi öncesi 14 hastada (%43,8) ağırlıklı olarak santral, 16 hastada (%50) zayıf merkezi, 2 hastada (%6,3) ağırlıklı olarak ekzantrik fiksasyon lokalizasyonu olduğu görüldü (Şekil 34). Tedavi sonrası 6. ay çekimlerinde 20 hastada (%62,5) ağırlıklı olarak santral, 12 hastada (%37,5) zayıf merkezi fiksasyon lokalizasyonu olduğu görüldü (Tablo 15) (Şekil 33) (Şekil 35).

Fiksasyon lokalizasyonu	Başlangıç(n=32)	6.ay (n=32)
Ağırlıklı olarak santral	14 (%43,8)	20 (%62,5)
Zayıf merkezi	16 (%50)	12 (%37,5)
Ağırlıklı olarak ekzantrik	2 (%6,3)	0

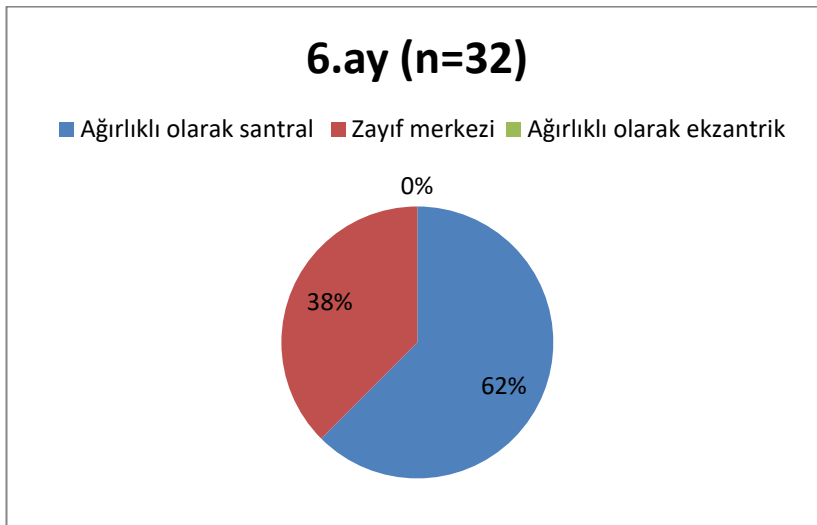
Tablo 15: Fiksasyon lokalizasyonunun başlangıç verileri ve tedavi sonrası değişimi



Şekil 33:Fiksasyon lokalizasyonunun başlangıç verileri ve tedavi sonrası değişimi



Şekil 34: Fiksasyon lokalizasyonunun başlangıç verileri oranı



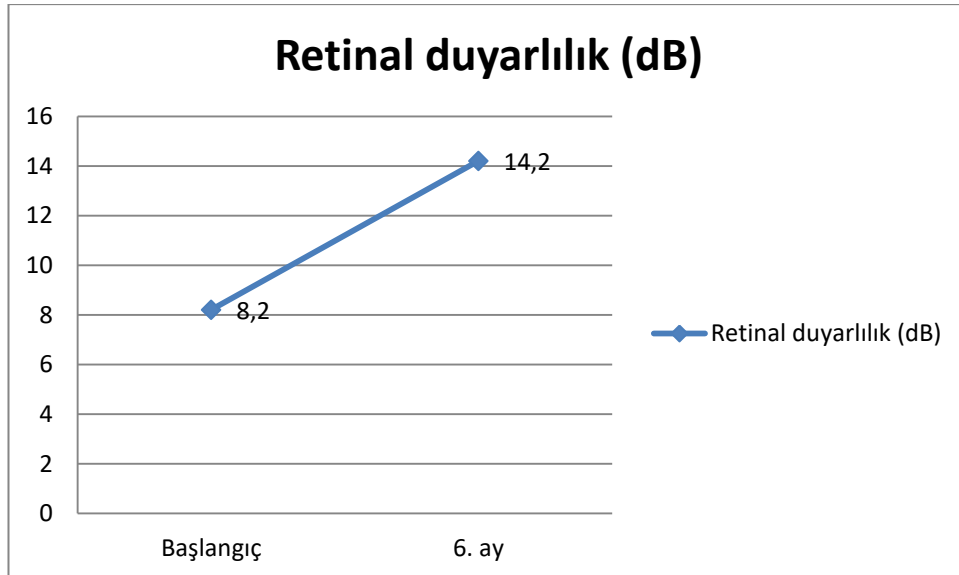
Şekil 35: Fiksasyon lokalizasyonunun 6. ay verileri oranı

Retinal duyarlılık analizi:

MP1 cihazından elde edilen verilerde tedavi öncesi ortalama retinal duyarlılık 8,2 dB, tedavi sonrası 6.ay ortalama retinal duyarlılık 14,2 dB olarak bulundu (Tablo 16) (Şekil 36). Ortalama retinal duyarlılıkta tedavi sonrası 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,001$). Retinal duyarlılık analizlerine göre tedavi öncesi ortalama lokal defisit -10,3 dB, tedavi sonrası 6.ay ortalama lokal defisit -5,5 dB olarak bulundu (Tablo 17) (Şekil 37). Ortalama lokal defisitte tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,001$).

Zaman	Retinal duyarlılık (dB)	%95 CI (Güven Aralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	8,2±2,9			
6. ay	14,2±2,5	-6,6	-5,3	<0,001

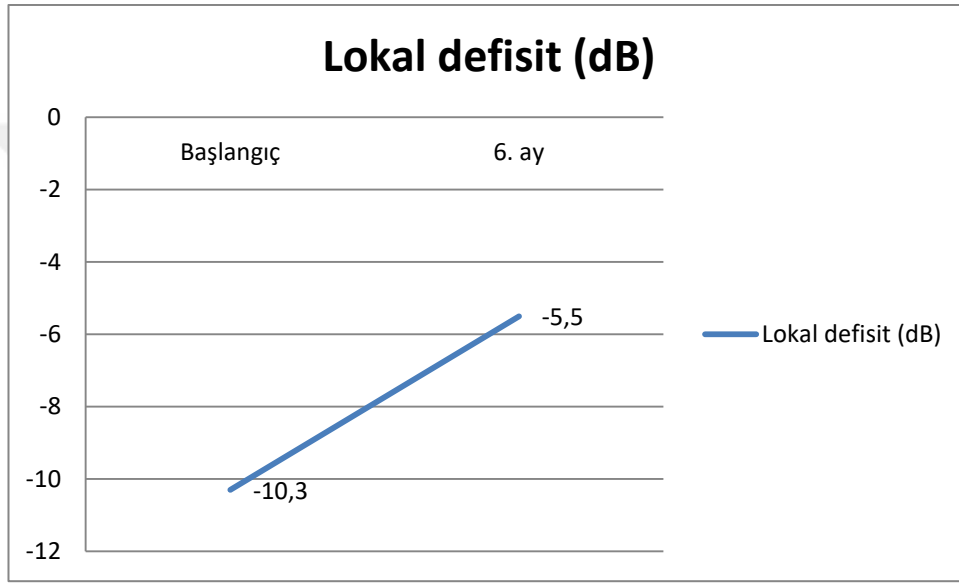
Tablo 16: Retinal duyarlılık başlangıç verileri ve tedavi sonrası 6. ay değişimi



Şekil 36: Retinal duyarlılık başlangıç verileri ve tedavi sonrası 6. ay değişimi

Zaman	Lokal defisit (dB)	%95 CI (Güven Aralığı)		p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Başlangıç	-10,3±2,8			
6. ay	-5,5±2,6	-5,3	-4,3	<0,001

Tablo 17: Lokal defisit başlangıç verileri ve tedavi sonrası 6. ay değişimi



Şekil 37: Lokal defisit başlangıç verileri ve tedavi sonrası 6. ay değişimi

Multifokal Elektroretinografi Bulguları:

Elde edilen verilerden N1 ve P1 dalgalarının amplitüt ve implisit zamanı değerleri istatistiksel olarak her halka için ayrı ayrı karşılaştırıldı.

N1 dalgası :

N1 amplitüt değeri :

Başlangıç 1. halka N1 dalgası ortalama amplitüt değeri -26,7nv/deg² tespit edilmiş iken 6.ay N1 dalgası ortalama amplitüt değerinin -30,1 nv/deg²'e yükseldiği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001).

Başlangıç 2.halka N1 dalgası ortalama amplitüt değeri -21,5 nv/deg2 iken 6. ay N1 dalgası ortalama amplitüt değerinin -22,6 nv/deg2'e yükseldiği saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,355$).

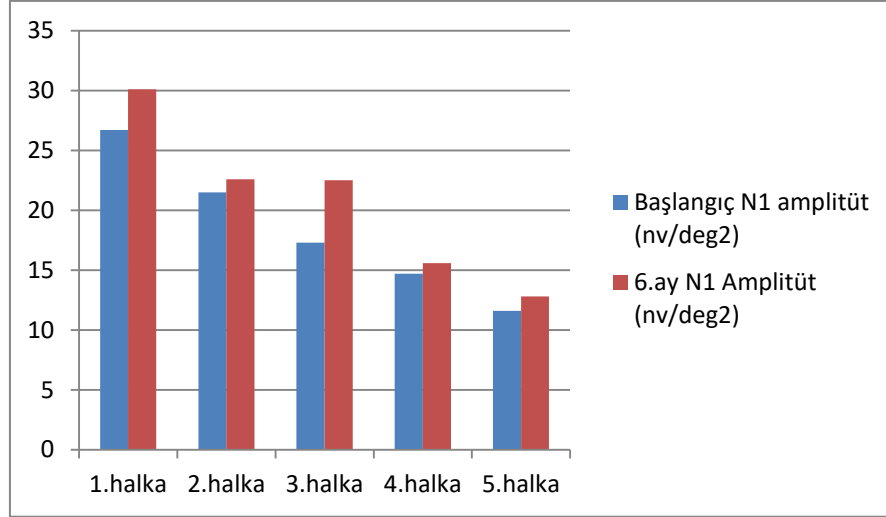
Başlangıç 3.halka N1 dalgası ortalama amplitüt değeri -17,3 nv/deg2 iken 6. ay N1 dalgası ortalama amplitüt değerinin -22,5 nv/deg2'e yükseldiği saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,114$).

Başlangıç 4.halka N1 dalgası ortalama amplitüt değeri -14,7 nv/deg2 iken 6. ay N1 dalgası ortalama amplitüt değerinin -15,6 nv/deg2'a yükseldiği saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,150$).

Başlangıç 5.halka N1 dalgası ortalama amplitüt değeri -11,6 nv/deg2 iken 6. ay N1 dalgası ortalama amplitüt değerinin -12,8 nv/deg2'e yükseldiği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,008$) (Tablo 18) (Şekil 38).

	Başlangıç N1 A	6.ay N1 A	P
	(nv/deg2)	(nv/deg2)	değeri
1.halka	-26,7±8,8	-30,1±8,2	<0,001
2.halka	-21,5±8,9	-22,6±7,7	0,355
3.halka	-17,3±5,8	-22,5±17,5	0,114
4.halka	-14,7±4,6	-15,6±5,4	0,150
5.halka	-11,6±3,6	-12,8±4,3	0,008

Tablo 18: N1 amplitüt değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi



Şekil 38: N1 amplitüt değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi

N1 implisit zamanı :

Başlangıç 1.halka N1 dalgası ortalama implisit zamanı 28,4 ms iken, 6.ay N1 dalgası ortalama implisit zamanının 26,9 ms'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Başlangıç 2.halka N1 dalgası ortalama implisit zamanı 28,8 ms iken, 6.ay N1 dalgası ortalama implisit zamanının 26,1 ms'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).

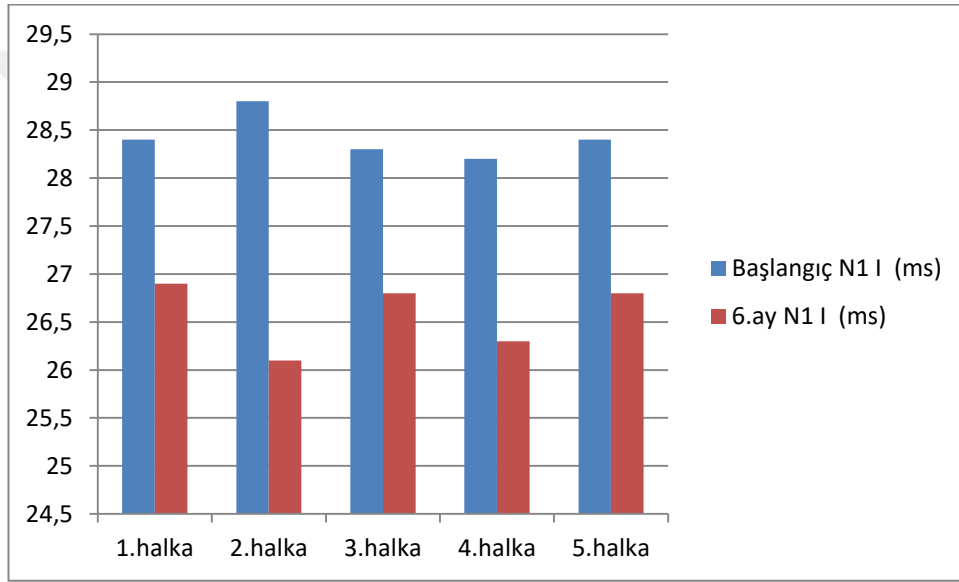
Başlangıç 3.halka N1 dalgası ortalama implisit zamanı 28,3 ms iken, 6.ay N1 dalgası ortalama implisit zamanının 26,8 ms'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Başlangıç 4.halka N1 dalgası ortalama implisit zamanı 28,2 ms iken, 6.ay N1 dalgası ortalama implisit zamanının 26,3 ms'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Başlangıç 5.halka N1 dalgası ortalama implisit zamanı 28,4 ms iken, 6.ay N1 dalgası ortalama implisit zamanının 26,8 ms'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (Tablo 19) (Şekil 39).

	Başlangıç N1 I (ms)	6.ay N1 I (ms)	P değeri
1.halka	28,4±4,5	26,9±4,4	<0,001
2.halka	28,8±3,7	26,1±3,1	0,001
3.halka	28,3±2,8	26,8±3,1	<0,001
4.halka	28,2±2,6	26,3±2,8	<0,001
5.halka	28,4±2,4	26,8±2,6	<0,001

Tablo 19: N1 implisit değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi



Şekil 39: N1 implisit değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi

P1 amplitüt değeri

Başlangıç 1. halka P1 dalgası ortalama amplitüt değeri 42,2 nv/deg² iken 6.ay P1 dalgası ortalama amplitüt değerinin 48,3 nv/deg²'e yükseldiği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,011).

Başlangıç 2. halka P1 dalgası ortalama amplitüt değeri 40,2 nv/deg² iken 6.ay P1 dalgası ortalama amplitüt değerinin 43,4 nv/deg²'e yükseldiği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003).

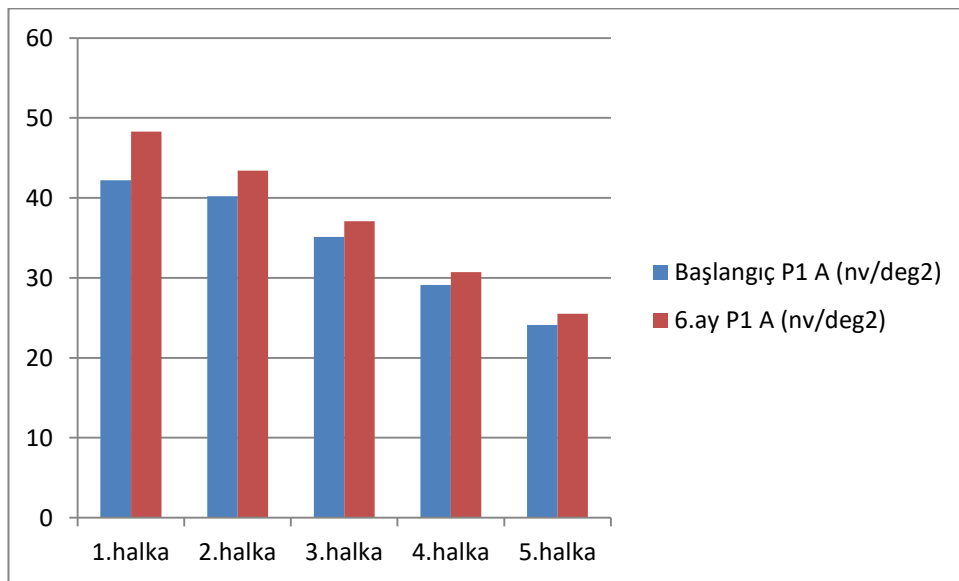
Başlangıç 3. halka P1 dalgası ortalama amplitüt değeri 35,1 nv/deg2 iken 6.ay P1 dalgası ortalama amplitüt değerinin 37,1 nv/deg2'e yükseldiği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,011).

Başlangıç 4. halka P1 dalgası ortalama amplitüt değeri 29,1 nv/deg2 iken 6.ay P1 dalgası ortalama amplitüt değerinin 30,7 nv/deg2'e yükseldiği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,024).

Başlangıç 5. halka P1 dalgası ortalama amplitüt değeri 24,1 nv/deg2 iken 6.ay P1 dalgası ortalama amplitüt değerinin 25,5 nv/deg2'e yükseldiği saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,012) (Tablo 20) (Şekil 40).

	Başlangıç P1 A (nv/deg2)	6.ay P1 A (nv/deg2)	P değeri
1.halka	42,2±13,6	48,3±15,1	0,011
2.halka	40,2±12,9	43,4±12,4	0,003
3.halka	35,1±10,9	37,1±11,7	0,011
4.halka	29,1±8,9	30,7±9,8	0,024
5.halka	24,1±7,8	25,5±9,1	0,012

Tablo 20: P1 amplitüt değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi



Şekil 40: P1 amplitüt değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi

P1 implisit zamanı

Başlangıç 1.halka P1 dalgası ortalama implisit zamanı 49,6 ms iken, 6.ay P1 dalgası ortalama implisit zamanının 47,7 ms'e düştüğü görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,251$).

Başlangıç 2.halka P1 dalgası ortalama implisit zamanı 49,1 ms iken, 6.ay P1 dalgası ortalama implisit zamanının 47,2 ms'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

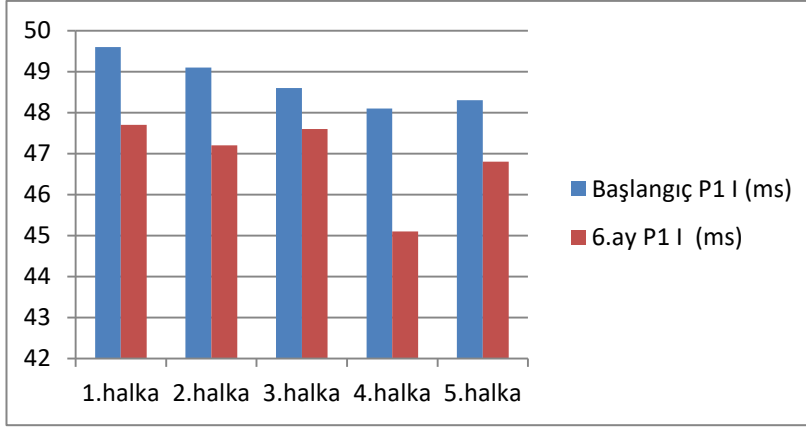
Başlangıç 3.halka P1 dalgası ortalama implisit zamanı 48,6 ms iken, 6.ay P1 dalgası ortalama implisit zamanının 46,6 ms'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Başlangıç 4.halka P1 dalgası ortalama implisit zamanı 48,1 ms iken, 6.ay P1 dalgası ortalama implisit zamanının 45,1 ms'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,022$).

Başlangıç 5.halka P1 dalgası ortalama implisit zamanı 48,3 ms iken, 6.ay P1 dalgası ortalama implisit zamanının 46,8 ms'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (Tablo 21) (Şekil 41).

	Başlangıç P1 I	6.ay P1 I	p değeri
	(ms)	(ms)	
1.halka	49,6±7,4	47,7±6,8	0,251
2.halka	49,1±3,9	47,2±3,6	<0,001
3.halka	48,6±3,1	47,6±3	<0,001
4.halka	48,1±3,1	45,1±7,5	0,022
5.halka	48,3±3,2	46,8±3,4	<0,001

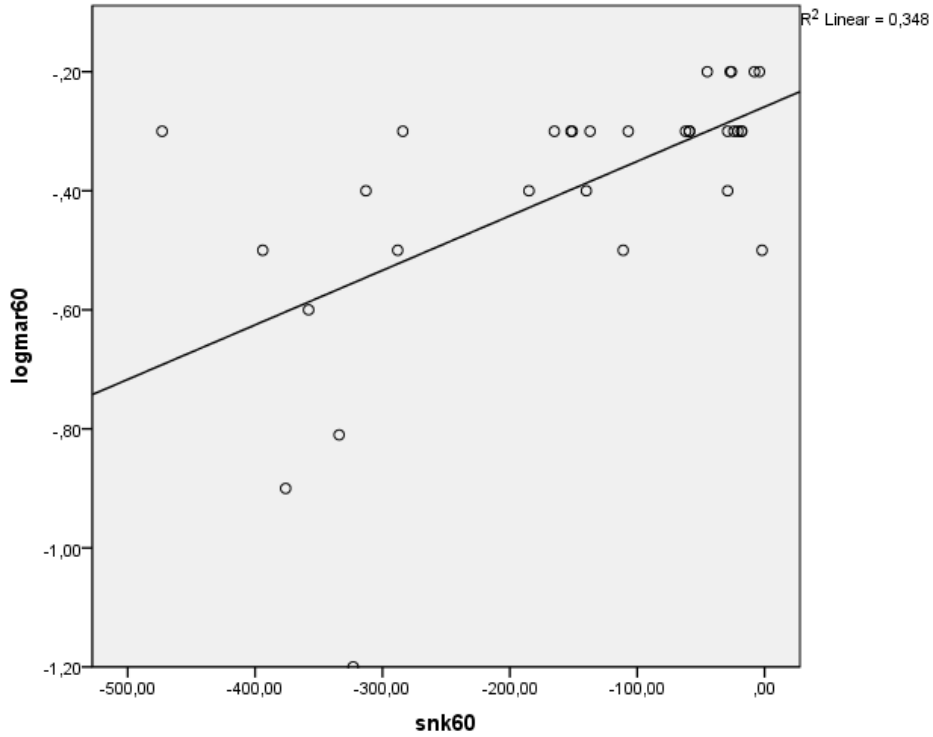
Tablo 21: P1 implisit değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi



Şekil 41: P1 implisit değerlerinin her halkadaki ortalamalarının başlangıç ve 6.aydaki değişimi

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARI İLE GÖRME KESKİNLİĞİ BULGULARI ARASINDAKİ KORELASYON

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile santral makula kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile SMK'deki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p<0,001$ $r=0,590$) (Şekil42).



Şekil 42: Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile SMK'deki azalma arasındaki korelasyon grafiği

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile santral 1mm alan kalınlık ortalaması başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile santral 1 mm alan kalınlık ortalamasındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p<0,001$ $r=0,636$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile RNFL santral alan kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile RNFL santral alan kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p=0,001$ $r=0,569$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile RNFL iç halka kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile RNFL iç halka kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p=0,001$ $r=0,579$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile GCL santral alan kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile GCL santral alan kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p=0,004$ $r=0,512$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile IPL santral alan kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile IPL santral alan kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p=0,002$ $r=0,539$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile IPL iç halka kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile IPL iç halka kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p=0,003$ $r=0,535$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile IPL dış halka kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile IPL dış halka kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p=0,032$ $r=0,400$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile INL santral alan kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile INL santral alan kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p<0,001$ $r=0,617$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile INL dış halka kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile INL dış halka kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p=0,043$ $r=0,378$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile IRL santral alan kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile IRL santral alan kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p<0,001$ $r=0,623$).

EİDGK'deki başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile IRL iç halka kalınlığındaki başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile IRL iç halka kalınlığındaki azalma arasında korelasyon izlenmiştir ($p=0,003$ $r=0,527$).

TETKİKLER VE BULGULAR ARASINDA KORELASYON ANALİZİ

EİDGK logMAR başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasındaki fark ile MP1 retinal duyarlılık başlangıç ve 6.ay değerleri arasındaki fark korelasyon açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile retinal duyarlılıkta ki artış arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

EİDGK logMAR başlangıç değerleri ile MP1 retinal duyarlılık başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$ $r=-$

0,697). EİDGK logMAR 6.ay değerleri ile MP1 retinal duyarlılık 6.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$ $r=-0,615$).

EİDGK logMAR başlangıç değerleri ile MP1 lokal defisit başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$ $r=-0,717$). EİDGK logMAR 6.ay değerleri ile MP1 lokal defisit 6.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,002$ $r=-0,530$).

SMK başlangıç değerleri ile retinal duyarlılık başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$ $r=-0,657$). SMK 6.ay değerleri ile retinal duyarlılık 6.ay değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

MP1 retinal duyarlılık başlangıç verileriyle mfERG 1. halka N1 amplitüdü başlangıç verileri arasında anlamlı korelasyon izlendi ($p=0,048$ $r=0,353$).

MP1 retinal duyarlılık 6.ay verileriyle mfERG 1.halka N1 amplitüdü 6. ay verileri arasında sınırda anlamlı korelasyon izlendi ($p=0,086$ $r=0,308$).

MP1 retinal duyarlılık 6.ay verileriyle mfERG 4.halka N1 amplitüdü 6. ay verileri arasında sınırda anlamlı korelasyon izlendi ($p=0,070$ $r=0,324$).

MfERG 1.halka N1 amplitüdü başlangıç verileriyle EİDGK logMAR başlangıç verileri arasında sınırda anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,083$ $r=-0,311$).

MfERG 4.halka N1 amplitüdü başlangıç verileriyle EİDGK logMAR başlangıç verileri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,012$ $r=-0,440$).

MfERG 1.halka N1 amplitüdü başlangıç verileriyle SMK başlangıç verileri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,012$ $r=-0,439$).

MfERG 4.halka N1 amplitüdü başlangıç verileriyle SMK başlangıç verileri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,030$ $r=-0,384$).

MfERG 1.halka N1 implisit zamanı 6.ay verileriyle SMK 6.ay verileri arasında anlamlı korelasyon izlendi ($p=0,015$ $r=0,426$).

Mf ERG 1.halka P1 amplitüdü başlangıç verileriyle SMK başlangıç verileri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,024$ $r=-0,398$).

Mf ERG 2.halka P1 amplitüdü başlangıç verileriyle SMK başlangıç verileri arasında sınırda anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,067$ $r=-0,328$).

Mf ERG 3.halka P1 amplitüdü başlangıç verileriyle SMK başlangıç verileri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,024$ $r=-0,398$).

Mf ERG 4.halka P1 amplitüdü başlangıç verileriyle SMK başlangıç verileri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,035$ $r=-0,374$).

Mf ERG 1.halka P1 amplitüdü 6.ay verileriyle SMK 6.ay verileri arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,024$ $r=-0,398$).

Mf ERG 2.halka P1 amplitüdü 6.ay verileriyle SMK 6.ay verileri arasında sınırda anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,071$ $r=-0,324$).

V. TARTIŞMA

Diyabetik maküler ödem(DMÖ), diyabetik retinopatinin en yaygın görmeyi tehdit eden tezahürüdür (4). Dünyada, diyabetik retinopatisi olan yaklaşık 93 milyon insan, proliferatif diyabetik retinopatisi olan 17 milyon insan ve diyabetik makula ödemi olan 21 milyon insan vardır (20). DM'nin ve en sık görmeyi tehdit eden komplikasyonu DMÖ'nün gittikçe artan oranı dikkate alındığında DMÖ'nün önlenmesi ve tedavisi önem arz etmektedir.

Neovasküler göz hastalıklarının altında yatan patofizyolojik sürece büyük oranda VEGF'in aracılık ettiği düşünülmektedir. Diyabetik retinal neovaskülarizasyonun VEGF inhibitörleri ile tedaviye karşı çok duyarlı olduğu gösterilmiş olup, neovaskülarizasyonun gerilemesi tedavi sonrası 1 gün gibi erken bir tarihte başlamakta ve tam regresyon görülmektedir (63). Bu nedenle, VEGF inhibitörleri, diyabetik retinal hastalıklar ve retinal vasküler patolojiler için son derece spesifik bir tedavi modeli olarak ortaya çıkmıştır.

Günümüzde DMÖ'nün tedavisi laser fotokoagulasyon, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Hastalara tedavi uygulamadan önce kan şekeri kontrolünün yanı sıra hipertansiyon, hiperkolesterolemi, mikroalbiminüri, proteinüri ve hamilelik gibi diğer etkili risk faktörlerinin kontrolü yaptırılarak DMÖ ve diğer mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi mümkündür.

20 yıl önce keşfedilen vasküler endotelial büyüme faktörü, vasküler endotel hücrelerinin çoğalması ve göçünün yanı sıra vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliğin ilerlemesinde kilit düzenleyicidir (125). Yara iyileşmesi, reproduksiyon ve organ gelişimi gibi pek çok fizyolojik süreçte yer alan vaskülogenez ve anjiyogenez sürecinde kritik bir rol oynar (126). Vasküler endotelial büyüme faktörü patolojik neovaskülarizasyonda, özellikle katı tümörlerin ve bazı görme-tehdit eden hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (127).

Son dekatta intravitreal anti-VEGF ajanların geliştirilmesiyle retinal vasküler hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. PRP'nin çoğunlukla görme alanı üzerindeki olumsuz etkileri, araştırmacılara PDR için alternatif tedavileri düşünmelerini sağlamıştır. Anti VEGF monoklonal antikorların erken çalışmalarında, bu ajanların hem vasküler geçirgenliği hem de proliferasyonu düşürdüğünü bulmuştur (128-130). DMÖ tedavisinde kullanıldığında, antiVEGF ajanlarının çoğu vakada şiddeti azalttığı veya en azından NPDR'yi stabilize ettiği bulunmuştur, ancak anti-VEGF ajanları, eşlik eden DMÖ bulunmayan gözlerde NPDR için birinci basamak tedavisi olarak henüz önerilmemektedir (129,130).

Aflibercept (EYLEA®; Bayer), 115 kDa rekombinant bir füzyon proteindir. VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü inhibe eder (154). Aflibercept, VEGF-A'ya bevacizumab ve ranibizumabdan 100 kat daha büyük afinite ile bağlanır (155). 2014'te ABD FDA tarafından DMÖ için onay almıştır.

DaVinci çalışması, DMÖ'lü 221 diyabetli hastayı araştıran, randomize, çift-maskeli, çok merkezli, bir faz 2 klinik araştırmadır. DaVinci çalışması, EİDGK 20/40 ve 20/320 arasında olan, DMÖ'lü 221 denek, 5 gruba randomize edildi (156). 4 haftada bir 0,5 mg aflibercept alanlar (0.5q4), 4 haftada bir 2,0 mg aflibercept alanlar (2q4), ilk 3 ay aylık dozdan sonra 8 haftada bir 2,0 mg aflibercept alanlar (2q8), ilk 3 ay aylık dozdan sonra gerektiğinde 2,0 mg aflibercept alanlar (2PRN) ve laser yapılanlar olmak üzere (157). Tüm VEGF Trap grupları sham laser aldı ve tüm lazer hastalarına sahte enjeksiyon yapıldı. EİDGK kazançları sırasıyla 0.5q4, 2q4, 2q8, 2PRN, lazer grupları için 11, 13, 10, 12, 2,5 harflerdi. Aflibercept gruplarının %24'ünde, %36'sında üç hatlı kazançlar görülürken, 165 ve 227 µm arasında retina kalınlığında azalma görülmüştür. Çalışma, aflibercept grupları arasındaki etkinlik farklılıklarını saptamak için güç sağlamamıştır; bununla birlikte, 2PRN (ortalama 7 enjeksiyon) ve 2q8 (ortalama 7 enjeksiyon) grubunun, 0.5q4 (ortalama 12 enjeksiyon) ve 2q4 (ortalama 11 enjeksiyon) daha sık enjeksiyon yapılan gruplarına benzer görme keskinlikleri kazandıkları bildirilmiştir. Bu çalışma, enjeksiyon sayısına bağlı olarak daha az tedavi yükü ile daha seyrek izleme için bir potansiyel keşfetti.

VISTA ve VIVID, DMÖ için aflibercepti lazerle karşılaştıran faz 3, paralel, randomize, çift maskeli, çok merkezli çalışmalardır (158). Çalışmalar dünya çapında gerçekleştirildi ve diğer DMÖ çalışmalarına kıyasla daha büyük oranda çok ırklı popülasyon içerdi. Hastaların 872 gözü her 4 haftada 2.0 mg aflibercept alanlar, 5 ay aylık dozdan sonra 8 haftada bir 2.0 mg aflibercept alanlar ve lazer yapılanlar olarak randomize edildi. Aflibercept gruplarında, 12. haftadan itibaren klinik olarak anlamlı makula ödemi mevcutsa lazer tedavisine izin verildi. 1 yılda, 3 grupta ortalama EİDGK kazancı sırasıyla +13, +11 ve +0 harf idi. 3 hatlı kazançlı gözlerin oranı sırasıyla % 42,% 31 ve% 8 idi. Retinal kalınlıktaki ortalama azalma sırasıyla 186, 183 ve 73 µm idi. Aflibercept gruplarında gözlenen görme keskinliği kazancı, 100 hafta boyunca devam etti (159). VISTA’da her 4 haftada 2 mg aflibercept alanlar ve her 8 haftada 2mg aflibercept alanlarda başlangıç ile 100. haftada ortalama harf kazancı +12, +11 idi, laser grubunda +0 idi. VIVID’de +11,+9 ve+0 idi. 100. haftada 15 harften fazla kazanç olan gözlerin oranı VISTA’da sırasıyla %38, %33,%13 idi. VIVID’de %38, %31, %12 idi. Sistemik advers olayların görülme sıklığı tüm tedavi gruplarında benzerdi. VIVID ve VISTA çalışmalarının 100 haftalık sonuçları, intravitreal aflibercept enjeksiyonlarının, lazer kontrol koluna kıyasla sürekli anatomik ve fonksiyonel faydalar sağladığını gösterdi. VIVID ve VISTA çalışmalarında, aylık 2 mg aflibercept alan gruplarda (+11,5 +11,4 harf), laser grubuna (+0,9 +0,7 harf) kıyasla daha fazla harf kazancı vardı.

Bizim çalışmamızda yeni tanı DMÖ hastalarına ilk 5 ay aylık intravitreal 2,0 mg aflibercept enjeksiyonu yapıldı. Hastaların her ay yapılan aylık muayene ve OKT çekimlerine bakıldığında, EİDGK’nin ve OKT bulgularının 3.aydan itibaren düzelmeye başladığını gördük. Başlangıçtaki ortalama EİDGK 0,73 logMAR iken tedavi sonrası 3.ay ortalama EİDGK 0,57 logMAR, 6.ay ortalama EİDGK’nin 0,33 logMAR değerlerine yükseldiği saptandı. Bu düzelme istatistiksel olarak da anlamlı idi (p değerleri sırasıyla p<0,001, p<0,001). Çalışmamızda ki EİDGK bulgularının DaVinci, VISTA ve VIVID çalışmalarıyla uyumlu olduğunu gördük (156,159). SMK’da 3.ayda ortalama 100,5 µm incelme 6.ayda ortalama 147,6 µm incelme olduğu saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001).

Çalışmamızda uygulanan tedavi protokolü ile elde edilen EİDGK ve SMK kazançları daha önce yapılan çalışmalarla benzerdir ve literatürle uyumludur.

Çalışmamızda hastaların başlangıç ve 6.ay OKT çekimlerinden Otomatik retinal segmentasyon (Heidelberg Engineering Spectralis HRA+OKT Germany Segmentasyon Programı) analizi yapılmıştır. Santral 1 mm'lik alan makula kalınlık ortalamasında 3.ay ve 6.ay verilerinde başlangıca göre anlamlı incelmeye saptandı ($p<0,001$). Diğer retina katmanları içinde; RNFL santral, iç halka ve dış halkada, GCL santral ve dış halkada, IPL santral ve dış halkada, INL santral, iç halka ve dış halkada, OPL dış halkada, ONL santral, iç halka ve dış halkada, IRL santral, iç halka ve dış halka kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı incelmeler olduğu görüldü. ORL'de incelmeye olsada bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. DMÖ'de segmentasyon analizi yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. DMÖ'sü bulunan hastalarda intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası OKT segmentasyon analizini değerlendiren çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır ve bu açıdan çalışmamız önem arz etmektedir.

Ebnetter ve ark.'nın yaptığı çalışmada intravitreal ranibizumab tedavisi alan 33 naive DMÖ hastasının OKT segmentasyon analizi yapılmıştır (182). Bu çalışmada santral alanda ONL hariç tüm katmanlarda anlamlı incelmeler olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada yapılan çoklu lineer regresyon analizine göre iç retinanın kalınlığının azalmasının daha iyi görme keskinliği ile ilişkili olduğu, oysa dış retina için bunun tersinin doğru olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda EİDGK ile segmentasyon analizi korelasyon analizlerine bakıldığında EİDGK'deki kazancın SMK, santral alan kalınlık ortlaması, RNFL santral alan ve iç halka, GCL santral alan, IPL santral alan, iç halka ve dış halka, INL santral alan ve dış halka, IRL santral ve iç halka kalınlıklarındaki değişim ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Dış halka kalınlıkları ile EİDGK arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. DMÖ'de tedavi sonrası iç retina katmanlarda kalınlık azalmasının görme keskinliği kazancı ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilir.

Retinanın santral retinal arterden metabolik tedarigi bazı özellikler taşımaktadır. İç retina tedarigi, ayrı anatomik bölgelerde yer alan dört kılcak ağ ile

sağlanır: RNFL, GCL, ve INL'nin IPL ve OPL'ye doğru olan sınırları burdan beslenir (183). Dış retinanın metabolik ihtiyaçları, çoğunlukla koryokapillaristen difüzyon ile karşılanır. Retinanın metabolik olarak en aktif hücreleri olan fotoreseptörleri içeren ONL, bir su havzası bölgesidir ve bu nedenle hipoksiye yatkındır (184). Aslında fotoreseptörler özellikle hipoksiye karşı duyarlıdır ve ekzojenik veya glikoz kaynağı ile fonksiyonel defisitler geri dönüşlüdür (185). İç tabakaların retinal kalınlaşması, dış kan retina bariyerinin bozulması ve eğer varsa subretinal sıvının yol açtığı artmış difüzyon yolu, dış retinadaki metabolik durumu kötü yönde etkileyebilir (186,187). Dekole retinada, ONL kalınlığı azalır ve zamana bağlı bir şekilde başarılı bir retina dekolmanı tamirinden sonra kısmen iyileşir (188). Retina dekolmanında açlık çeken retinaya benzer şekilde, DMÖ'de ONL kalınlığının azalabileceği varsayılabilir. ONL kalınlığının karşılaştırması için ne yazık ki DMÖ hastalarının tek tek katmanlarının verilerini içeren normotif veriler bulunmamaktadır.

Diyabetik retinopati yakın zamanda retinitis pigmentosa ve glokoma benzer şekilde nörodejeneratif bir oküler hastalık olarak sınıflandırılmıştır (189,190). Bu nedenle retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığının değerlendirilmesi, DRP gelişimini, DRP progresyonunu ve glokomun komorbiditesini değerlendirmede önemli bir yöntem olarak ortaya konmuştur (191). OKT'nin klinik uygulamaya girmesiyle glokomlu hastalarda peripapiller RNFL kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği daha önce bildirilmiş ve genel olarak kabul edilmiştir (192). Bununla birlikte, RNFL kalınlığı diyabetik makula ödemi olan DRP hastalarında artmakta ve DMÖ'süz DRP hastalarında hafifçe azalmaktadır (193). Min ve ark.'nın yaptığı çalışmada 51 DMÖ olmayan DRP hastası, 45 DMÖ'sü olan DRP hastası ve 35 sağlıklı olgudan oluşan 131 olgu çalışmaya dahil edilmiştir (194). RNFL kalınlığının DMÖ olan DRP hastalarında, DMÖ olmayan DRP hastalarına ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da RNFL santral alan, iç halka ve dış halka kalınlıklarında tedavi sonrası anlamlı incelmeye uğramıştır. Bunun RNFL kalınlığının DMÖ'lü gözlerde kalınlığının arttığına kanıt olabileceği düşünülmektedir.

Histolojik çalışmalarda da görüldüğü gibi, DMÖ'de iç nükleer tabaka (INL) ve dış pleksiform tabaka (OPL) içerisinde kistoid boşluklar oluşur (195). Dolayısıyla INL ve OPL katmanlarının kalınlığının DMÖ hastalarında artmasını bekleriz. Bizim çalışmamızda da INL ve OPL tabakalarında tedavi sonrası anlamlı incelmeler saptanmıştır. Bunun dolaylı olarak DMÖ'de INL ve OPL kalınlıklarının arttığının kanıtı olabileceğini düşünmekteyiz.

Diyabetik hastalarda, diyabetik retinopatinin ilk klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce, makula bölgesinde iç retina katlarının incilmesi, erken nörodejenerasyonun bir işareti olarak tanımlanmıştır (196). Bonnin ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir analizde, DMÖ için intravitreal anti-VEGF veya deksametazon tedavisinden sonra azalmış mutlak GCL + IPL kalınlığı değerleri ile bozulmuş görme keskinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (197). Bizim çalışmamızda intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası GCL+IPL kalınlığında azalma saptanmış ancak görme keskinliğinde kazanç ile ilişkili bulunmuştur. Bu tutarsızlık, Bonnin'in çalışmasında hastaların çalışmaya dahil edilmeden önce neredeyse yarısında maküler lazer tedavisi almasıyla ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada maküler lazer tedavisi yapılmadı. Lazer tedavisi, GCL ve IPL kalınlığını azaltması ve yıkıcı yapısı nedeniyle EİDGK kaybı için etken olabilir (198).

Prager ve ark.'nın yaptığı çalışmada 25 olgu incelenmiş ve intravitreal ranibizumab ve triamsinolon tedavisi sonrası katmanlardaki değişim incelenmiştir (198). Bu çalışmada da tedavi sonrası katmanlardaki değişimlerle EİDGK değişimleri arasında korelasyon yapılmış ve RNFL kalınlığındaki incelmenin 12 aydan fazla görme keskinliği kazancı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Her bir retina katmanı her iki tedavi kolunda da incelenmiştir. Başlangıca göre en fazla incelme ONL tabakasında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası en fazla incelme ONL iç halkada (-31,5µm), RNFL santral alanda (-29,4 µm), ONL santral alanda (-27,8 µm) saptanmıştır.

Maküler hassasiyet görsel fonksiyonun en önemli etkenlerinden biridir. MP-1 mikroperimetresi, DMÖ'den etkilenen gözlerde tedavi sonrası görsel sonucu değerlendirmede yararlı bir araç gibi gözükmektedir. Grenga ve ark. ve Karacorlu

ve ark. , intravitreal triamsinolondan sonra makula duyarlılığında belirgin ilerlemeler bildirmiştir ve Rohrschneider ve ark. fokal lazer tedavisinden sonra tedavi edilen gözlerin % 50'sinde anlamlı bir düzelme bildirmiştir (199-201). MP-1 mikroperimetresi, retina patolojisinin psikofizik ölçümlerle doğrudan karşılaştırılmasını ve fiksasyon kalıplarının nesnel bir değerlendirmesini sunar. MP-1 mikroperimetre kullanarak merkezi görsel fonksiyonun değerlendirilmesi DMÖ'nün yönetiminde önemli olan ek faydalı bilgiler sağlayabilir. Makula eşiğinin ve retina fiksasyon özelliklerinin nicelendirilmesi klinisyene tıbbi tedavilerin sonucunu daha iyi değerlendirme olanağı sağlar. Makula duyarlılığında iyileşme, öğrenme etkileri ile açıklanabilir, ancak biz hastalara ön test eğitimi sağlayarak öğrenmeye bağlı değişkenliği azaltmaya çalıştık.

Diyabetik makula ödemi, diyabetli hastalarda görme keskinlik kaybının ana nedenlerinden biridir. Görme keskinliği ölçümlerinin değerlendirilmesi, makula ödeminde retina hasarının yoğunluğu ve lokalizasyonu hakkında sınırlı bilgi verir. Makula alanının ışık duyarlılığının doğru bir şekilde test edilmesi ve fiksasyon yerinin belirlenmesi DMÖ'lü hastaların yönetiminde daha fazla yardım sağlayan önemli bir rol oynayabilir. MP-1 mikroperimetresi, makula hastalığında retinanın duyarlılığını ve fiksasyon stabilitesini doğru bir şekilde ölçme kabiliyetine sahiptir. Fiksasyonun özellikleri mikroperimetri ile kolayca ve tam olarak belirlenir. Ortalama ışığa duyarlılığın diyabetik maküler ödemde belirgin olarak azaldığı bilinmektedir (202). Çalışmamızda, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, ortalama ışık duyarlılığında belirgin bir azalma bulundu. DMÖ'de retinanın duyarlılığı ve fiksasyon stabilitesi normal değerlere kıyasla azalmıştır. Ortalama ışık hassasiyeti, maküler alterasyon şiddeti ve süresi ile birlikte giderek azalmaktadır. Bu azalma çoğunlukla ciddi doku değişiklikleri olan bölgelerde ışık hassasiyetinin lokalize bir şekilde kaybedilmesinden ve ışık duyarlılığının dağılmasından kaynaklanmaktadır.

Fiksasyon özelliği, okuma gibi birçok görsel görev için kritik önem taşır. Büyüklük, şekil ve yoğunluk değişiklikleri görsel performansı büyük ölçüde etkiler. Mikroperimetrik parametrelerin, merkezi görme alanıyla yakından ilişkili gelişmelerin, hastanın günlük aktivitelerini olumlu yönde etkilediği açıktır. Zaten

yüzeylerin ve sembollerin tanınması, yönlendirilmesi ve okunması gibi önemli günlük görevlerin, merkezi görsel alanın korunmasına da oldukça bağımlı olduğu düşünülmektedir (200). MP-1, mikroperimetriden bağımsız olarak hedef üzerine fiksasyon inceleme kapasitesine sahiptir. Daha önce yapılan çalışmalar, özellikle DMÖ'sü olan diyabetli hastalarda fiksasyon kararlılığının kontrol deneklere kıyasla önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (203-205). Kube ve ark.'nın çalışmasında diyabetik hastalarda SLO cihazı ile yapılan değerlendirmede fiksasyon stabilitesinin anlamlı olarak azaldığı saptamıştır (205). Buna karşılık, Vujošević ve ark. fiksasyonun farklı derecelerde diyabetik makula ödemi bulunan hastalarda stabil ve merkezi olduğunu bildirmiştir (206). Retinal duyarlılık ile retina kalınlığı arasında anlamlı korelasyon olduğunu ancak retinal duyarlılık ile EİDGK arasında anlamlı korelasyon olmadığını saptamışlardır. Chalam ve ark., Sıvı Kristal Ekran (LCD) mikroperimetrisi ile ölçülen ortalama retinal duyarlılık ve fiksasyon stabilitesinin, çeşitli maküler patolojileri olan gözlerde görme keskinliği ile korelasyonlu olduğunu bildirilmiştir (207). Kusbeci ve ark.'nın çalışmasında DMÖ'lü gözlerde fiksasyon stabilite skoru ile EİDGK arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bu çalışmada EİDGK ile santral 4 derece retina duyarlılığı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası EİDGK'deki artış ile retinal duyarlılıkta ki artış arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. EİDGK logMAR başlangıç değerleri ile MP1 retinal duyarlılık başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$ $r=-0,697$). EİDGK logMAR 6.ay değerleri ile MP1 retinal duyarlılık 6.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$ $r=-0,615$).

MP-1 mikroperimetri bulgularımız, Lardenoye ve ark.'nın bildirdiği şekilde, konilerin sıralanması ve yapısındaki değişikliklerle ve / veya fotoreseptör hücrelerinin kaybıyla açıklanabilen DMÖ'de maküler duyarlılığın azaldığını gösterdi (209). Bu çalışmada histolojik çalışmalar konilerin kompresyon, yıkım ve dezoryantasyonunu gösterdi ve azalmış makula duyarlılığına neden olduğu görüldü. Fovea fotoreseptör tabakasının hem kalınlığı hem de bütünlüğü görsel fonksiyon ile ilişkilidir ve persistan makula ödemi olan gözlerde bozulma gösterebilir (210,211).

Menke ve ark., SLO mikroperimetresi ile ölçülen skotom boyutu ile OKT ile değerlendirilen yapısal hasar arasında yüksek anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (212). OKT ile saptanan fovea kalınlığının, diyabetik makula ödemi bulunan hastalarda EİDGK ile anlamlı derecede korele olduğu gösterilmiştir. MP-1 ile ölçülen makula alanındaki retina duyarlılığı, DMÖ'de görme keskinliği ve fovea kalınlığı ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Bizim çalışmamızda SMK başlangıç değerleri ile retinal duyarlılık başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$ $r=-0,657$). SMK 6.ay değerleri ile retinal duyarlılık 6.ay değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Küsbeci ve ark.'nın diyabetik makula ödeminde MP-1 mikroperimetri ile fiksasyon stabilitesi ve maküler duyarlılığı değerlendirdiği çalışmada klinik olarak anlamlı makula ödemi olan 22 diyabetik hastanın 30 gözü çalışmaya alınmış ve 32 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmıştır (208). DMÖ bulunan hastalarda ortalama retinal duyarlılık santral 4 derecede 7,1 dB, santral 12 derecede 8,1, santral 20 derecede 8,2 dB olarak bulunmuştur ve kontrol grubunun verilerine göre anlamlı olarak retinal duyarlılık azalmıştır. DMÖ'lü gözlerdeki ortalama retinal duyarlılık verileri bizim çalışmamızla benzerdir. Yine bu çalışmada DMÖ'lü hastaların fiksasyon stabilite analizine bakıldığında 8 stabil, 21 nispeten kararsız ve 1 kararsız fiksasyon olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da başlangıçta 32 hastanın 9'unda (%28,1) stabil fiksasyon, 21'nde (%65,6) nispeten kararsız fiksasyon, 2'sinde (%6,3) kararsız fiksasyon olduğu görüldü. Küsbeci ve ark.'nın çalışmasında DMÖ'lü gözlerde fiksasyon lokalizasyonuna bakıldığında 18 hastada ağırlıklı olarak santral, 11 hastada zayıf merkezi, 1 hastada ağırlıklı olarak ekzantrik fiksasyon olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi 14 hastada (%43,8) ağırlıklı olarak santral, 16 hastada (%50) zayıf merkezi, 2 hastada (%6,3) ağırlıklı olarak ekzantrik fiksasyon olduğu saptandı. Bu çalışma ile bizim çalışmamızın fiksasyon paterninin de benzer olduğu görülmektedir.

Malagola ve ark. yaptığı çalışmada DMÖ'lü 26 olguda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun sonuçlarını OKT ve MP1 mikroperimetrisi ile değerlendirmiştir (213). Hastalara 3 ay ardışık aylık bevacizumab enjeksiyonu

yapılmıştır ve 6.ayda MP1 çekimleri yapılmıştır. Bu çalışmada tedavi sonrası retinal duyarlılıkta anlamlı artış ve fiksasyon paternlerinde anlamlı düzelme izlenmiştir. Retinal duyarlılık ortalaması tedavi öncesi 8,29 dB iken tedavi sonrası 6.ayda 14,26 dB'e yükselmiştir. EİDGK ile retinal duyarlılık arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Başlangıçta, 26 gözün 20'sinde kararsız fiksasyon, 6'sında nispeten kararsız fiksasyon vardı. Takipte 16 gözde kararsız fiksasyon ve 10 nispeten kararsız fiksasyon izlendi. Fiksasyonun lokalizasyonu, başlangıçta, 26 gözün 20'sinde ağırlıklı olarak eksantrik fiksasyon, 6 gözde ise zayıf merkezi fiksasyon vardı. Takipte, 10 gözde zayıf merkezi fiksasyon, 16 gözde ağırlıklı olarak eksantrik fiksasyon izlendi. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ortalama retinal duyarlılık 8,2 dB, tedavi sonrası 6.ay ortalama retinal duyarlılık 14,2 dB olarak bulundu. Ortalama retinal duyarlılıkta tedavi sonrası 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,001$). Retinal duyarlılık analizlerine göre tedavi öncesi ortalama lokal defisit -10,3 dB, tedavi sonrası 6.ay ortalama lokal defisit -5,5 dB olarak bulundu. Ortalama lokal defisitte tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,001$). MP1 cihazından elde edilen verilerde hastaların fiksasyon stabilite analizlerine bakıldığında tedavi öncesi 9 hastada (%28,1) stabil fiksasyon, 21 hastada (%65,6) nispeten kararsız fiksasyon, 2 hastada (%6,3) kararsız fiksasyon olduğu görüldü. Tedavi sonrası 6.ay çekimlerinde 17 hastada (53,1) stabil fiksasyon, 14 hastada (%43,8) nispeten kararsız fiksasyon, 1 hastada (%3,1) fiksasyon olduğu görüldü. Fiksasyon stabilite analizi verileri başlangıç ve 6.ay verileri marjinal homojenite testi ile değerlendirildi ve fiksasyon stabilitesindeki düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). MP1 cihazından elde edilen verilerde hastaların fiksasyon lokalizasyonuna bakıldığında tedavi öncesi 14 hastada (%43,8) ağırlıklı olarak santral, 16 hastada (%50) zayıf merkezi, 2 hastada (%6,3) ağırlıklı olarak ekzantrik fiksasyon lokalizasyonu olduğu görüldü. Tedavi sonrası 6. ay çekimlerinde 20 hastada (%62,5) ağırlıklı olarak santral, 12 hastada (%37,5) zayıf merkezi fiksasyon lokalizasyonu olduğu görüldü. Malagola ve ark.'nın intravitreal bevacizumab tedavisini değerlendirdiği çalışma ile bizim intravitreal aflibercept tedavisini değerlendirdiğimiz çalışmamız MP1 mikroperimetri sonuçları açısından uyumludur.

Karacorlu ve ark. diyabetik makula ödemi olan hastalarda intravitreal triamsinolon asetonidin maküler fonksiyon üzerine etkisini değerlendirmiştir (214). DMÖ'sü olan 11 hastaya intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılmış ve tedavi sonrası 30.günde MP1 mikroperimetrisi ile retinal duyarlılık ve fiksasyon patarni analizleri yapılmıştır. DMÖ'lü gözlerde kontrol grubuna göre daha kötü fiksasyon stabilitesi ve fiksasyon lokalizasyonu olduğu görüldü. Başlangıçta DMÖ'sü olanlarda fiksasyon lokalizasyonu 6 hastada ağırlıklı olarak santral, 4 hastada zayıf merkezi, 1 hastada ağırlıklı olarak ekzantrik idi. Fiksasyon stabilitesi 4 hastada stabil, 6 hastada nispeten kararsız, 1 hastada kararsız idi. Retinal duyarlılık 8,45 dB'den 11,68 dB'e 30. günde anlamlı olarak yükselmiştir. DMÖ'lü gözler başlangıçtan 30 gün sonra, fiksasyon lokalizasyonunda anlamlı iyileşme gösterdi. Bu çalışmada DMÖ tedavisinde uzun yıllar boyunca kullanılan intravitreal triamsinolon asetonoidin maküler fonksiyon üzerine etkisiyle bizim çalışmamızda kullandığımız intravitreal afliberceptin maküler fonksiyon üzerine etkisinin benzer olduğu görülmektedir.

Mastropasqua ve ark. DMÖ'sü olan hastalarda intravitreal deksametazon implant tedavisi sonrası maküler fonksiyonu değerlendirmişlerdir (215). 27 naive DMÖ hastasına intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu yapılmış ve 1 yıl takip edilmiştir. Kontrolde fonksiyonu değerlendirmek için MP1, mfERG ve PERG çekimleri yapılmıştır. Ortalama retinal duyarlılık 1.ayda 7,55 dB'den 11,50 dB'e yükselmiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu çalışmada DMÖ tedavisinde FDA tarafından onaylanmış olan ve ülkemizde de DMÖ tedavisinde ruhsatlandırılan intravitreal deksametazon implant tedavisinin maküler fonksiyon üzerine etkisiyle bizim çalışmamızda kullandığımız intravitreal afliberceptin maküler fonksiyon üzerine etkisinin benzer olduğu görülmektedir.

Comyn ve ark.'nın intravitreal ranibizumab tedavisi ile laser tedavisinin anatomik ve fonksiyonel etkilerini karşılaştıran çalışmasında 33 hastanın 33 gözü incelenmiştir (216). Retinal fonksiyonu değerlendirmek için santral 4 derece ve santral 12 derece retinal duyarlılık ölçümleri mikroperimetri ile değerlendirilmiştir. PERG, FfERG ve mfERG çekimleri yapılmıştır. Santral 4 ve 12 derecede retinal duyarlılık, ranibizumab grubunda 3.2 ve 2.4 dB, lazer

grubunda 1.9 ve 1.1 dB artış görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Santral 4 derece maküler duyarlılık ranibizumab tedavisi alanlarda 10,8 dB'den 14 dB'e yükselmiştir. Bu çalışmada DMÖ tedavisinde FDA tarafından onaylanmış olan ve ülkemizde de DMÖ tedavisinde ruhsatlandırılan intravitreal ranibizumab tedavisinin maküler fonksiyon üzerine etkisiyle bizim çalışmamızda kullandığımız intravitreal afliberceptin maküler fonksiyon üzerine etkisinin benzer olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda yukarıda anlatıldığı gibi DMÖ tedavisinde kullanılan triamsinolon asetonoidin, bevacizumabın, ranibizumabın, deksametazon implantın mikropereimetrik verilerdeki etkileri gösterilmiştir. Henüz literatürde bizim çalışmamızda kullandığımız intravitreal afliberceptin DMÖ tedavisi sonrası mikropereimetri üzerine etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarının değerli olduğunu düşünüyoruz.

Multifokal elektroretinografi, retina dış katmanlarında bulunan lokalize patolojileri değerlendirmek ve retinanın birçok bölgesinden gelen yanıtları kaydetmek için 1992'de Sutter ve Tran tarafından geliştirilmiştir (217). MfERG retinanın fonksiyonel haritasını objektif olarak verebilir. DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept tedavisinde anatomik iyileşmeyi gösteren OKT verileri ile yapılan ve etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Diyabetik retinopati yakın zamanda retinitis pigmentosa ve glokoma benzer şekilde nörodejeneratif bir oküler hastalık olarak sınıflandırılmıştır (189,190). Biz çalışmamızda MP1 ve mfERG çekimleri yaparak tedavi sonrasında anatomik düzelmeye fonksiyonel düzelmenin eşlik edip etmediğini değerlendirmek istedik.

MfERG, farklı retinal bölgelerin lokal elektrofizyolojik yanıtlarının kaydedilmesi için geliştirilmiştir. Yanıtlar, negatif düşüş (N1) ve ardından pozitif bir zirve (P1) içeren bifazik dalgalanmadan oluşur. Tipik olarak, N2 isimli ikinci bir negatif dalga vardır. N1'in fotoreseptörlerden oluştuğu ve P1'in Müller ve iki kutuplu hücreler tarafından üretildiğine inanılmaktadır (218,219). Bu çalışmada, N1 ve P1'e, amplitüd ve implisit zamanı da dahil olmak üzere özelliklerine odaklanıldı.

DMÖ'lü gözlerdeki daha önceki histopatolojik gözlemler, retina şişmesinin Müller hücrelerinin intrasitoplazmik şişmesini başlattığını ve dış pleksiform tabaka veya Henle fiber tabakanın kalınlığında diyabetik gözlerde artış olduğunu göstermiştir (220). Kalıcı retinal ödemin, Müller ve komşu sinir hücrelerinin nekrozuna neden olduğu ve kistoid boşlukların oluşumuna neden olduğu bildirilmektedir (221). Dolayısıyla, maküler ödem süresinin hem anatomik hem de fonksiyonel sonuçları önemli derecede etkileyebileceği düşünülebilir (222).

Tehrani ve ark. diyabetik makula ödemi olan hastalarda multifokal elektroretinogram değişikliklerini değerlendirmek ve optik koherens tomografi özellikleri ve görme keskinliği ile olası ilişkilerini araştırmak için bir çalışma yapmışlardır (220). DMÖ'lü 29 olgunun 29 gözü ve 30 normal olgunun 30 gözü değerlendirildi. Diyabetik ve kontrol grupları arasındaki retinanın beş halka bölgesinde tüm mfERG parametrelerinde önemli farklılıklar vardı. DMÖ'lü hastalarda N1 ve P1 genliklerinin önemli ölçüde azaldığını ve latanslarının anlamlı olarak arttığını göstermektedir. Buna ek olarak, N1 ve P1 amplitütlerinin halka 1'den halka 5'e kademeli olarak düştüğünü gözlemlendi. EİDGK ve 1.halka P1 genliği arasındaki ilişki anlamlıydı ($P = 0.001$). EİDGK ile 1.halka N2 genliği arasında da anlamlı bir ilişki vardı ($P = 0.001$). Ayrıca, EİDGK ile merkezi N1 latansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki vardı ($P = 0.012$). Çalışmamızdaki DMÖ'lü hastaların başlangıç N1 amplitüt ve implisit zamanları ile P1 amplitüt ve implisit zamanlarının bu çalışma ile benzer olduğu görülmektedir. N1 ve P1 amplitüt değerlerinin 1.halkadan 5.halkaya giderek azaldığı görülmektedir.

Dhamdhere ve ark. 10 tip 1, 35 tip 2 diyabetli hasta ve 29 sağlıklı olguyu inceleyen bir çalışma yapmışlardır (222). Hiçbir olguda diyabete bağlı veya başka bir sebeple oküler patoloji bulunmuyordu. Bütün olguların EİDGK 20/20 ve üzerindeydi. Tüm olgulara OKT ve mfERG çekimi yapıldı ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Tip 2 diyabetli grupla tip 1 diyabetli grup ve sağlıklı katılımcılar arasında ortalama retinal kalınlıkta anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tip 2 diyabetli grupla tip 1 diyabetli grup ve sağlıklı katılımcılar arasında mfERG de ise N1 ve P1 dalgası amplitüd ve implisit zamanlarında anlamlı farklılıklar

ortaya çıkmıştır. Tip 2 diyabetli gruptaki katılımcılar diğer iki gruba göre anlamlı düşük amplitüd ve uzamış implisit zamanına sahiptir. Oysa Tip 1 diyabetli gruptaki katılımcılar ile sağlıklı gönüllüler arasında mfERG de anlamlı bir fark yoktur. Bizim çalışmamıza aldığımız hastalarda DMÖ mevcut olup başlangıç mfERG bulguları bu çalışmadaki diyabetik hastaların başlangıç mf-ERG bulguları ile benzerdir. Bu çalışmada da bahsedildiği gibi diyabetik hastalarda retinopati belirtileri ortaya çıkmadan önce subklinik bir retinopati olabilir bunu saptamadan mfERG değerli bir testtir.

Uluslararası Vizyon Klinik Elektrofizyoloji Derneği (ISCEV) temel alınarak, mfERG yanıtları, en çok sayıda koni fotoreseptörü ve iki kutuplu hücrelere sahip foveada daha büyük amplitüdü göstermektedir (180). Sonuçlarımız bu tanımla uyumludur. Başka bir deyişle, mfERG yanıtlarının ortalama amplitüdünün, ilk halkadan sonuncusuya (beşinci halka) kademeli olarak makula çevresindeki fovea merkeze göre koni ve bipolar hücrelerin seyrek popülasyonuna paralel olarak düştüğünü gözlemledik. N1 ve P1'in latansı için böyle bir eğilim gözlenmedi.

Çalışmamızda Mf ERG 1.halka ve 4.halka N1 amplitüdü başlangıç verileriyle EİDGK logMAR başlangıç verileri arasında sınırda anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p=0,083$ $r=-0,311$). Makülopatilerle ilgili daha önce yapılan çalışmalarda, örneğin best maküler distrofi, Stargardt hastalığı ve retina ven tıkanıklığı gibi MfERG amplitüdü ve EİDGK arasındaki anlamlı korelasyon bildirilmiştir (223,224). EİDGK ile implisit zamanları arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Bu sonuç, ciddi görme kaybına ve azalmış amplitüdlere rağmen latansların ılımlı olarak arttığını veya hatta normal değerler içerisinde olduğunu bildiren daha önceki çalışmalarla uyumluydu; bu da görme keskinliğinin implisit zaman değişiklikleri ile mutlaka ilişkili olmadığını gösterdi (225,226).

Browning ve diğerleri, mütevazı bir korelasyona rağmen herhangi bir retinal kalınlıkta görme keskinliğinde önemli farklılıklar olduğunu belirtmişlerdir (227). Kalınlaşmış makulalı birçok göz mükemmel görme keskinliğine sahiptir ve normal SMK sahip gözlerin çoğunda görme keskinliği azalmıştır. Bu sonuçlar, tek başına OKT ölçümünün, DMÖ üzerine yapılan çalışmalarda birincil sonuç olarak

görme keskinliği için iyi bir prediktör olmayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda OKT SMK verileri ile 1.halka ve 4.halka N1 amplitüdü, 1.2.3. ve 4. halka P1 amplitüdü arasında anlamlı korelasyonlar olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre anatomik iyileşmeye kısmen fonksiyonel iyileşmesinde eşlik ettiği sonucu çıkarılabilir. Fonksiyonel ve anatomik özellikteki bu iki testin her zaman aynı fikirde olmasını beklemiyorduk. Bununla birlikte, yapısal ve işlevsel testlerin hiçbir zaman tam olarak anlaşılamayacağı açıktır. Dale ve arkadaşları, retina anormalliklerinin saptanması için bu iki yöntem arasında önemli bir anlaşmazlığın var olduğunu ortaya koymuştur (228). mfERG OKT'de saptanabilen küçük lokal anormallikleri kaçırma eğilimindedir. Öte yandan, açıkça anormal mfERG sonuçları karşısında OKT normal görünebilir. Bazı durumlarda, OKT'de yapısal değişiklik saptanmadan önce mfERG'de fonksiyonel hasar görülebilir (228).

Mastropasqua ve ark. DMÖ'sü olan hastalarda intravitreal deksametazon implant tedavisi sonrası maküler fonksiyonu değerlendirmişlerdir (215). 27 naive DMÖ hastasına intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu yapılmış ve 1 yıl takip edilmiştir. Kontrolde fonksiyonu değerlendirmek için MP1, mfERG ve PERG çekimleri yapılmıştır. MfERG N1R2 ve P1R2 genliklerinin yanı sıra mfERG N1R1 ve P1R1 amplitüdları deksametazon uygulamasının dördüncü ayına kadar önemli ölçüde değişmediği görüldü. Bizim çalışmamızda başlangıç 1.halka ve 5.halka N1 dalgası ortalama amplitüt değerlerinin 6.ayda anlamlı olarak arttığı saptandı. Diğer halkalarda N1 amplitüdünün arttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. P1 amplitüdünün tüm halkalarda tedavi sonrası 6.ayda anlamlı olarak arttığı saptandı.

Karacorlu ve ark. intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonundan sonra diyabetik makula ödemi olan hastalarda maküler fonksiyonu mfERG ile değerlendirmişlerdir (228). DMÖ'lü 15 hastanın 15 gözü intravitreal triamsinolon asetonoid enjeksiyonu sonrası prospektif olarak izlenmiştir. Hem merkezi hem de periferik halkalarda ortalama P1 genliklerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar vardı (her biri için, $p < 0.001$). Orta ve periferik halkalar için ortalama P1 latansları kısalmıştı, ancak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası 6.ayda P1 amplitüdünün tüm halkalarda tedavi

sonrası 6.ayda anlamlı olarak arttığı saptandı. Bu çalışmada DMÖ tedavisinde uzun yıllar boyunca kullanılan intravitreal triamsinolon asetonoidin mfERG bulgularıyla bizim çalışmamızda kullandığımız intravitreal afliberceptin mfERG bulgularının benzer olduğu görülmektedir.

Comyn ve ark.'nın intravitreal ranibizumab tedavisi ile laser tedavisinin anatomik ve fonksiyonel etkilerini karşılaştıran çalışmasında 33 hastanın 33 gözü incelenmiştir (216). Retinal fonksiyonu değerlendirmek için santral 4 derece ve santral 12 derece retinal duyarlılık ölçümleri mikropereometri ile değerlendirilmiştir. PERG, FfERG ve mfERG çekimleri yapılmıştır. Santral ve periferik halkalarda multifokal ERG yanıtları ranibizumab ile tedavi edilen ve lazerle tedavi edilen gruplar arasında karşılaştırıldı ve araştırmacıların normal laboratuvar verileri referans alınarak niteliksel olarak rapor edildi. Yanıt amplitüdündeki değişiklikler 12, 24 ve 48. haftalarda her iki grupta da değişti. Hem ranibizumab ile tedavi edilen hem de lazerle tedavi edilen gruplardaki tüm olgular, orta ila ciddi şekilde azalmış merkezi tepkileri, yani orta ila şiddetli merkezi maküler disfonksiyon göstermişlerdir. Başlangıçta, % 70 veya daha fazla bir amplitüt azalması saptanmıştır Lazer ile tedavi edilen gruptaki olguların yaklaşık % 60'ında orta/ağır derecede periferik makula disfonksiyonu (genellikle % 25 ila % 70 azalma) saptandı. Ranibizumab uygulanan grupta bu oran % 10'du. Ranibizumab ile tedavi edilen hastaların %34'ü ve lazerle tedavi edilen deneklerin % 18'i, 48 haftada merkezi yanıtlarda hafif ila orta derecede artış yaşadı. Ranibizumab ile tedavi edilen deneklerin% 14'ü ve lazerle tedavi edilen deneklerin% 27'si, 48 haftada merkezi yanıtlarda azalma yaşadı. Diğer olgular (ranibizumab ile tedavi edilen deneklerin% 52'si ve lazerle tedavi edilen deneklerin% 55'i) başlangıçtan 48 haftaya kadar merkezi veya periferik yanıtlarda hiçbir değişiklik göstermedi. Bu çalışmada ranibizumab tedavisi uygulanan gözlerde mfERG merkezi yanıtlarda amplitütlerde anlamlı artışlar olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da aflibercept uygulanan gözlerde 6.ayda 1.halka N1 ve P1 amplitütlerinde anlamlı artışlar saptandı.

Anti-VEGF tedavisi DMÖ ile birlikte birçok retinal hastalıkta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bazı vakalarda enjeksiyon sayısı çok sayıda

olabilmektedir. Son zamanlarda araştırmacılar bu tekrarlayan anti-VEGF uygulamasının retinaya toksik etkileri olabileceğini düşünerek elektrofizyolojik çalışmalara bu yönden bakmaya başlamışlardır. Shetty ve ark. maküler ödemli bulunan retinal ven tıkanıklığı ve DMÖ tanılı 17 hastaya intravitreal bevacizumab tedavisi uygulamışlardır (229). Hastaların 2.hafta ve 1.ay kontrollerinde mfERG çekimleri yapılmıştır. Off-label kullanılan bevacizumab maküler ödemde belirgin düzelme sağlamış ve retinaya gösterilebilen toksik bir etkisi görülmemiştir. Feigl ve ark. YBMD'li hastalarda yaptıkları çalışmada anti-VEGF'lerin hedeflerinin yeni gelişen damarlar olduğunu ve sağlıklı retina dokusuna etkisinin ne olduğu konusunda kanıtların bulunmadığından bahsetmişlerdir (230).

Yaptığımız çalışmada intravitreal aflibercept tedavisinin sağlıklı retina üzerine toksik etkisini değerlendirmek için perifer makulanın nöroretinal fonksiyonunu yansıtan 4. Ve 5. Halkadaki elektrofizyolojik değişiklikler dikkate alınabileceğini düşündük. 5.halkada dahil olmak üzere hiçbir halkada P1 ve N1 amplitüt değerlerinde bozulma izlenmedi, hatta çoğu zaman düzelmeler izlendi. Hastalarımızın tamamı yeni tanılı ve görmenin büyük çoğunluğunda 20/200 üstünde olduğu olgular olduğundan 4. ve 5. halkanın birçok olguda etkilenmemiş veya minimal etkilenmiş olduğunu varsayarak elde ettiğimiz sonuçlar tekrarlayan intravitreal aflibercept enjeksiyonlarının retinaya anlamlı toksik bir etkisinin bulunmadığını gösteren kanıtlar olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bahsedecek olursak, fonksiyonel testlerin daha uzun takip süreli çalışmalarda incelenmesi uygun olacaktır. Daha fazla sayıda olgu ile daha uzun takip süreli yapısal-fonksiyonel iyileşmeyi gösteren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak DMÖ'de intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanan hastalarda hem anatomik ve yapısal bütünlüğü gösteren OKT bulgularında hem de fonksiyonel ve nörofizyolojik düzelmeyi gösteren MP-1 ve mfERG bulgularında anlamlı düzelmeler olduğu görülmektedir. DMÖ patagonezinde günümüzde gittikçe öne çıkan nörodejenerasyonun etkisi düşünüldüğünde intravitreal antiVEGF tedavilerinin, MP-1 ve mfERG ile OKT'nin kombine edilerek nörofizyolojik etkilerinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇ

1. DMÖ tedavisinde kullanılan intravitreal aflibercept tedavisi hastaların EİDGK ve makula kalınlığı değerlerinde 1.aydan itibaren başlayan istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler izlendi.
2. DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept uygulanan gözlerde özellikle iç retinal katmanlar olmak üzere anlamlı incelmeler saptandı.
3. DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept uygulanan gözlerde 6.ayda mikropereimetri testinde fiksasyon paternlerinde anlamlı düzeltilmeler izlendi.
4. DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept uygulanan gözlerde 6.ayda mikropereimetri çekimlerinde maküler duyarlılıkta anlamlı artış saptandı.
5. DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept uygulanan gözlerde 6.ayda mikropereimetri çekimlerinde lokal defisit değerlerinde anlamlı azalma saptandı.
6. DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept uygulanan gözlerde 6.ayda mfERG çekimlerinde N1 amplitüdü 1.halka ve P1 amplitüdü bütün halkalarda anlamlı artışlar izlendi.
7. DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept uygulanan gözlerde 6.ayda mfERG çekimlerinde N1 dalgası implisit zamanı bütün halkalarda ve P1 dalgası 2.,3.,4. ve 5. halkalarda anlamlı azalma izlendi.
8. DMÖ tedavisinde intravitreal aflibercept uygulanan gözlerde EİDGK ile segmentasyon analizi korelasyon analizlerine bakıldığında EİDGK'deki kazancın SMK, santral alan kalınlık ortlaması, RNFL santral alan ve iç halka, GCL santral alan, IPL santral alan, iç halka ve dış halka, INL santral alan ve dış halka, IRL santral ve iç halka kalınlıklarındaki değişim ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
9. SMK başlangıç değerleri ile retinal duyarlılık başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi
10. OKT SMK verileri ile 1.halka ve 4.halka N1 amplitüdü, 1.2.3. ve 4. halka P1 amplitüdü arasında anlamlı korelasyonlar olduğu görüldü. Bu sonuçlara

göre anatomik iyileşmeye kısmen fonksiyonel iyileşmesinde eşlik ettiği sonucu çıkarılabilir.

11. Sonuç olarak DMÖ’de intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanan hastalarda hem anatomik ve yapısal bütünlüğü gösteren OKT bulgularında hem de fonksiyonel ve nörofizyolojik düzelmeyi gösteren MP-1 ve mfERG bulgularında anlamlı düzelmeler olduğu görülmektedir.



VII. ÖZET

AMAÇ : Diyabetik maküler ödem tedavisinde uygulanan intravitreal aflibercept tedavisi ile elde edilen görme keskinliği ve anatomik düzelmeye nöroretinal fonksiyonda iyileşmenin eşlik edip etmediğinin tespit edilmesi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Daha önce herhangi bir tedavi almamış diyabetik maküler ödem tanılı 32 hastanın 32 gözünün dahil edildiği prospektif girişimsel bir çalışma planlandı. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalara beş ay aylık intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılmak üzere 6 ay takip edildi. Hastaların tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kaydedildi, fundus fluorescein anjiyografileri, optik koherens tomografileri (OKT), mikropereometri ve mfERG'leri çekildi. Olguların her ay OKT'leri çekildi ve EİDGK'leri değerlendirildi. Ayrıca 3. ve 6. ayda mikropereometri ve mfERG'leri çekildi.

BULGULAR : Başlangıçtaki ortalama EİDGK 0,73 logmar iken tedavi sonrası 3.ay ortalama EİDGK 0,57 logmar, 6.ay ortalama EİDGK'nin 0,33 logmar değerlerine yükseldiği saptandı ($p<0,001$). Göz içi basıncı değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,472$). Başlangıç SMK ortalama 390,2 μm iken 3. ay SMK ortalama 289,7 μm , 6.ay ortalama SMK 242,6 μm olarak ölçüldü. SMK'da başlangıç değerleri ile 3.ay ve 6.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,001$). OKT segmentasyon analizi verilerinde başlangıç değerleri ile 6.ay verileri kıyasladığında, S1MMK'da, RNFL tüm alanlarda (santral 1mm, iç halka, dış halka), GCL santral alanda, IPL santral ve dış halkada, INL tüm alanlarda, OPL santral alanda, ONL tüm alanlarda, IRL tüm alanlarda anlamlı incelmeler izlendi (her biri için $p<0,050$). Tedavi sonrası 6.ayda mikropereometri testinde fiksasyon paternlerinde anlamlı düzeltilmeler izlendi. Maküler duyarlılık 8,2 dB'den 14,2 dB'e yükseldi ve anlamlı idi ($p<0,001$). Lokal defisit -10,3 dB'den -5,5 dB'e düştü ve anlamlı idi ($p<0,001$). 6.ayda mfERG çekimlerinde N1 amplitüdü 1.halka ve P1 amplitüdü bütün halkalarda anlamlı artışlar izlendi (her biri için $p<0,050$). 6.ayda mfERG çekimlerinde N1 dalgası implisit zamanı bütün halkalarda ve P1 dalgası 2.,3.,4. ve 5. halkalarda anlamlı azalma izlendi (her biri için $p<0,050$).

SONUÇ : DMÖ’de intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanan hastalarda hem anatomik ve yapısal bütünlüğü gösteren OKT bulgularında hem de fonksiyonel ve nörofizyolojik düzelmeyi gösteren MP-1 ve mfERG bulgularında anlamlı düzelmeler olduğu görülmektedir. DMÖ patagonezinde günümüzde gittikçe öne çıkan nörodejenerasyonun etkisi düşünüldüğünde intravitreal antiVEGF tedavilerinin, MP-1 ve mfERG ile OKT’nin kombine edilerek nörofizyolojik etkilerinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.



VIII. SUMMARY

Objective: To determine whether visual acuity and anatomical improvement obtained with intravitreal aflibercept treatment in diabetic macular edema treatment are accompanied by healing of neuroretinal function.

Material and Methods: A prospective interventional study involving 32 eyes of 32 patients with previously untreated diabetic macular edema was planned. Patients who met the criteria for admission to the study were followed up for a period of 6 months to receive a 5-month monthly intravitreal aflibercept injection. At baseline all patients underwent fluorescein angiography, optical coherence tomography, best-corrected visual acuity (BCVA) assessment, microperimetry and mfERG. . In all monthly visits, BCVA and OCT were performed. . In addition, microperimetry and mfERG recordings were obtained at month 0,3, and 6.

Results: The mean initial BCVA was 0.73 logMAR while the mean 3rd month BCVA was 0.57 logMAR and the mean 6th month BCVA was 0.33 logMAR after treatment ($p<0,001$). Intraocular pressure change was not statistically significant ($p=0,472$). Initial SMT mean was 390.2 μm , mean 3 months was 289.7 μm , mean 6th SMT was 242.6 μm . It was observed that there was a statistically significant decrease between initial values and values of 3rd month and 6th month in SMT ($p<0,001$). In comparison with the initial values in the OCT segmentation analysis, the RNFL in all areas (central 1mm, inner ring, outer ring), GCL central area, IPL central and outer ring, INL in all areas, OPL central area, ONL In all areas, significant thinning was observed in all areas of the IRL ($p <0.05$ for each). Significant improvements in fixation patterns were observed in the 6th posttreatment microperimetry test. The macular sensitivity increased from 8.2 dB to 14.2 dB and was significant ($p<0,001$). The local deficit decreased from -10,3 dB to -5,5 dB and was significant ($p<0,001$). In the 6th month recordings of mfERG, the amplitude of N1 in central ring and amplitude of P1 in all rings amplitude were significantly increased ($p <0.05$ for each). In the 6th month recordings of mfERG, the implicit time of N1 in all rings and the

implicit time of P1 in 2.nd, 3rd, 4th, 5th rings were significantly decreased ($p < 0.05$ for each).

Conclusion: It is seen that patients with intravitreal aflibercept injection in DME have significant improvements in OCT findings showing both anatomical and structural integrity and MP-1 and mfERG findings showing functional and neurophysiological improvement. Considering the effect of increasingly prominent neurodegeneration in DME patagonia, there is a need to evaluate the neurophysiological effects of intravitreal antiVEGF treatments by combining MP-1 and mfERG with OCT.



IX. KAYNAKLAR

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137–149.
2. Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the global epidemic. *Diabetes Care.* 2016;39(3):472–485.
3. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1227–1239.
4. Singh A, Stewart JM Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin.* 2009;49(2):1–11.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, “Early photocoagulation for diabetic retinopathy ETDRS report number 9,” *Ophthalmology*, vol. 98, no. 5, pp. 766–785, 1991.
6. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, Amano S, Hida T, Oguchi Y, Adamis AP. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2155-2162.
7. McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, Liang H, Lamoureux E, Wang JJ, Connell PP. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2014;28:419-425.
8. Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care.* 2015 Sep;42(3):451-64. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.005.
9. Mayes PA. Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper’ın biyokimyası. Murray RK, Mayes PA, Granner DK. Barış/ Appleton, Lange. 1993: 225-236.
10. Wan TT, Li XF, Sun YM, Li YB, Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 74 (2015) 145–147.
11. Wu Y, Tang L, Chen B. Oxidative stress: implications for the development of diabetic retinopathy and antioxidant therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:752387.

12. Barnet AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* 1993;7: 218-222.
13. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22: 1–29.
14. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480–1487.
15. ETDRS Report Number 10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House classification. *Ophthalmology* 1991;98(5 suppl):786-806.
16. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 1-226
17. Aiello LM. Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In Albert DM and Jakobiec FA. ed. *Principles and Practice of Ophthalmology*, WB. Saunders Company 1994:747-760.
18. Guyer D, Yanuzzi L, Shields J (Editor). Retinavitreal- macula. In: Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, Bursell S. *Diabetic retinopathy*. WB Saunders Co, 1999:316-29.
19. Guillermo A-U, Ariadna S-L. Diabetik Retinopati. Agarwal S, Agarwal Athiya, Apple D J, Buratto L, Alio J L, Pandey S K, Agarwal Amar. *Textbook of Ophthalmology. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous*. New Delhi 2002:2560-2580.
20. Zhang J, Ma J, Zhou N, Zhang B, An J. Insulin use and risk of diabetic macular edema in diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit*. 2015 Mar 30;21:929-36.

21. 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.
22. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64
23. 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.
24. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem U, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47:164-174.
25. Musat O, Cernat C, Labib M, Gheorghe A, Toma O, Zamfir M, Boureanu AM. DIABETIC MACULAR EDEMA. *Rom J Ophthalmol*. 2015 Jul-Sep;59(3):133-6.
26. Tarbett AK, Van Roekel RC, Howard RS, Vigersky RA. The use of optical coherence tomography to determine the effect of thiazolidinediones retinal thickness in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:945-51.
27. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Current Eye Res* 2011;36:168-77.
28. Hainsworth DP, Katz ML, Sanders DA, et al. Retinal capillary basement membrane thickening in a porcine model of diabetes mellitus. *Comp Med*. 2002;52:523–529.
29. Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol*. 2005;7:452–464.
30. Rucker HK, Wynder HJ, Thomas WE. Cellular mechanisms of CNS pericytes. *Brain Res Bull*. 2000;51:363–369.

31. Moore J, Bagley S, Ireland G, et al. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. *J Anat.* 1999;194:89–100.
32. Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol.* 1987;105:1455–1462.
33. Lindahl P, Johansson BR, Leve'en P, et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science.* 1997;277:242–245.
34. Kador PF, Takahashi Y, Wyman M, et al. Diabetes like proliferative retinal changes in galactose-fed dogs. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:352–354.
35. van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 2005;48:1300–1306.
36. G.L. King, The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications, *J. Periodontol.* 79 (2008) 1527–1534.
37. MacKinnon JR, Knott RM, Forrester JV. Altered L-selectin expression in lymphocytes and increased adhesion to endothelium in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1137–1141.
38. Chibber R, Ben-Mahmud BM, Chibber S, et al. Leukocytes in diabetic retinopathy. *Curr Diab Rev.* 2007;3:3–14.
39. Linderkamp O, Ruef P, Zilow EP, et al. Impaired deformability of erythrocytes and neutrophils in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42:865–869.

40. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156-163.
41. Y. Gong, Y. Fan, L. Liu, D. Wu, Z. Chang, Z. Wang, Erianin induces a JNK/SAPK dependent metabolic inhibition in human umbilical vein endothelial cells, *In Vivo* 18 (2004) 223–228.
42. M.C. Mocan, S. Kadayifcilar, B. Eldem, Elevated intravitreal interleukin-6 levels in patients with proliferative diabetic retinopathy, *Can. J. Ophthalmol.* 41 (2006) 747–752.
43. S. Li, X.A. Fu, X.F. Zhou, Y.Y. Chen, W.Q. Chen, Angiogenesis-related cytokines in serum of proliferative diabetic retinopathy patients before and after vitrectomy, *Int. J. Ophthalmol.* 5 (2012) 726–730.
44. E.C. Leal, J. Martins, P. Voabil, J. Liberal, C. Chiavaroli, J. Bauer, J. Cunha-Vaz, A.F. Ambrosio, Calcium dobesilate inhibits the alterations in tight junction proteins and leukocyte adhesion to retinal endothelial cells induced by diabetes, *Diabetes* 59 (2010) 2637–2645.
45. Takamura Y, Tomomatsu T, Kubo E, et al. Role of the polyol pathway in high glucose-induced apoptosis of retinal pericytes and proliferation of endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3216–3223.
46. R. Milne, S. Brownstein, Advanced glycation end products and diabetic retinopathy, *Amino Acids* 44 (2013) 1397–1407
47. H. Zong, M. Ward, A.W. Stitt, AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy, *Curr. Diab. Rep.* 11 (2011) 244–252.

48. S. Yamagishi, S. Maeda, T. Matsui, S. Ueda, K. Fukami, S. Okuda, Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes, *Biochim. Biophys. Acta* 1820 (2012) 663–671.
49. Schmetterer L, Findl O, Fasching P, Ferber W, Strenn K, Breiteneder H, Adam H, Eichler HG, Wolzt M. Nitric oxide and ocular blood flow in patients with IDDM. *Diabetes* 1997;46:653-658.
50. Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, et al. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem* 1991;47:211–218.
51. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983–985.
52. Fong DS, Aiello LP, Ferris III FL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540–2553.
53. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:445–450.
54. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538–1544.
55. Aiello, LP. Vascular endothelial growth factor. 20th Century mechanisms, 21st-century therapies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1647–1652.
56. Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: New concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci* 2014;4:27.
57. Zhang M, Zhang J, Yan M, et al. A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:672–678.

58. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004; 10: 512–20.
59. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, Hida T, Oguchi Y, Ambati J, Miller JW, Gragoudas ES, Ng Y-S, D'Amore PA, Shima DT, Adamis AP. VEGF164 mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003; 198: 483–9.
60. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 18751–6.
61. Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development* 2012; 139: 1371–80.
62. . Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor derived-angiogenesis. *Am J Physiol* 2002;282: 947-970.
63. Avery, RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:352–354.
64. McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, Liang H, Lamoureux E, Wang JJ, Connell PP. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2014;28:419-425
65. Banu Turgut Ozturk, B. B., Hurkan, K., Mehmet, O., Umit, K., & Kemal, G. Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. *Molecular Vision*, 2009;15, 1906–1914.
66. Jürgen Schellera, A. C., Dirk, S. -A., & Stefan, R. -J. The pro- and antiinflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 2011;1813(5), 878–888.

67. Barutta, F., et al. Protective role of cannabinoid receptor type 2 in a mouse model of diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2011; 60(9), 2386–2396.
68. Wang, Q., Gorbey, S., Pfister, F., Höger, S., Dorn-Beineke, A., Krügel, K., et al. Long-term treatment with suberythropoietic Epo is vaso-and neuroprotective in experimental diabetic retinopathy. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2011;27(6), 769–782.
69. Cai, J., & Boulton, M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: Old concepts and new questions. *Eye (London, England)*, 2002;16(3), 242–260.
70. Alderton, W. K., Cooper, C. E., & Knowles, R. G. Nitric oxide synthases: Structure, function and inhibition. *Biochemical Journal*, 2001;357(Pt 3), 593–615.
71. Napoli, C., et al. Effects of nitric oxide on cell proliferation: Novel insights. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 62(2), 89–96.
72. Mones, J. Inhibiting VEGF and PDGF to treat AMD. *Review of Ophthalmology*, 2011; 18(9), 56–61.
73. 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.
74. Joussen, A. M., et al. TNF-alpha mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations. *Molecular Vision*, 2009;15, 1418–1428.
75. Elsherbiny, N. M., & Al-Gayyar, M. M. Adenosine receptors: New therapeutic targets for inflammation in diabetic nephropathy. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 2013; 12(3), 153–161.
76. Mendel, T. A., et al. Pericytes derived from adipose-derived stem cells protect against retinal vasculopathy. *PLoS One*, 2013;8(5), e65691.

77. Park, K., et al. Overexpression of pigment epithelium-derived factor inhibits retinal inflammation and neovascularization. *American Journal of Pathology*, 2011; 178(2), 688–698
78. Haurigot, V., et al. Long-term retinal PEDF overexpression prevents neovascularization in a murine adult model of retinopathy. *PLoS One*, 2012; 7(7), e41511.
79. Mori, K., et al. AAV-mediated gene transfer of pigment epithelium-derived factor inhibits choroidal neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2002;43(6), 1994–2000
80. T. Inoguchi, P. Li, F. Umeda, H.Y. Yu, M. Kakimoto, M. Imamura, T. Aoki, T. Etoh, T. Hashimoto, M. Naruse, H. Sano, H. Utsumi, H. Nawata, High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells, *Diabetes* 49 (2000) 1939–1945.
81. K. Kuboki, Z.Y. Jiang, N. Takahara, S.W. Ha, M. Igarashi, T. Yamauchi, E.P. Feener, T.P. Herbert, C.J. Rhodes, G.L. King, Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin, *Circulation* 101 (2000) 676–681.
82. D. Pathak, A. Gupta, B. Kamble, G. Kuppusamy, B. Suresh, Oral targeting of protein kinase C receptor: promising route for diabetic retinopathy? *Curr. Drug Deliv.* 9 (2012) 405–413.
83. M.B. Ganz, A. Seftel, Glucose-induced changes in protein kinase C and nitric oxide are prevented by vitamin E, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278 (2000) E146–E152.
84. S. Yung, M.K.M. Chau, Q. Zhang, C.Z. Zhang, T.M. Chan, Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6

mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy, PLoS One 8 (2013) e54501.

85. H. Ha, R.Y. Mi, J.C. Yoon, M. Kitamura, B.L. Hi, Role of high glucose-induced nuclear factor-kB activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells, J. Am. Soc. Nephrol. 13 (2002) 894–902.

86. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. Acta Ophthalmol Scand 1999;77:170-175

87. Ning Cheung, Paul Mitchell, Tien Yin Wong. Diabetic retinopathy. Lancet 2010; 376: 124–36

88. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. Diabetes 2006; 55: 2401–11.

89. M.D. Abramoff, M.K. Garvin, M. Sonka, Retinal imaging and image analysis, IEEE Rev. Biomed. Eng. 3 (2010) 169–208.

90. B. Brown, Structural and functional imaging of the retina: new ways to diagnose and assess retinal diseases, Clin. Exp. Optom. 91 (6) (2008) 504–514.

91. Maalej A, Cheima W, Asma K, Riadh R, Salem G. Optical Coherence Tomography for Diabetic Macular Edema: Early Diagnosis, Classification and Quantitative Assessment. J Clin Experiment Ophthalmol 2012; S2:004.

92. R.A. Costa, M. Skaf, L.A. Melo, D. Calucci, J.A. Cardillo, J.C. Castro, D. Huang, M. Wojtkowski, Retinal assessment using optical coherence tomography, Progr. Retin. Eye Res. 25 (3) (2006) 325–353.

93.] D. Gaucher, R. Tadayoni, A. Erginay, B. Haouchine, A. Gaudric, P. Massin, Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema, Am. J. Ophthalmol. 139 (5) (2005) 807–813.

94. L. Yeung, V.C. Lima, P. Garcia, G. Landa, R.B. Rosen, Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein

angiography patterns in diabetic macular edema, *Ophthalmology* 116 (6) (2009) 1158–1167.

95. Mookiah MR, Acharya UR, Fujita H, Tan JH, Chua CK, Bhandary SV, Laude A, Tong L. Application of different imaging modalities for diagnosis of Diabetic Macular Edema: A review. *Comput Biol Med.* 2015 Nov 1;66:295-315.

96. S. Nunes, I. Pereira, A. Santos, R. Bernardes, J. Cunha-Vaz, Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME, *Br. J. Ophthalmol.* 94 (9) (2010) 1201–1204.

97. G. Cennamo, E.C. Vecchio, M. Finelli, N. Velotti, G. de Crecchio, Evaluation of ischemic diabetic maculopathy with Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetry, *Can. J. Ophthalmol./J. Can. Ophtalmol.* 50 (1) (2015) 44–48.

98. Agarwal P, Karule P T. “Measurement of retinal thickness for detection of Glaucoma,” in *Proceedings of the International Conference on Green Computing Communication and Electrical Engineering (ICGCCEE ‘14)*, Coimbatore 2014; 14: 1–4

99. Polaczek-Krupa B., Grabska-Liberek I. Application of retinal thickness analyzer (RTA) in diagnosis and treatment monitoring in retinal diseases. *Klinika Oczna.* 2006;108(10–12):452–456.

100. M. Mujat, R. C. Chan, B. Cense et al., “Retinal nerve fiber layer thickness map determined from optical coherence tomography images,” *Optics Express* 2005; 13: 9480–949.

101. M. Mayer, R. Tornow, R. Bock, J. Hornegger, and F. Kruse, “Automatic nerve fiber layer segmentation and geometry correction on spectral domain OCT images using fuzzy c-means clustering,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008;49: 1880–1890.

102. Kafieh, H. Rabbani, M. D. Abramoff, and M. Sonka, "Intraretinal layer segmentation of 3D optical coherence tomography using coarse grained diffusion map," *Medical Image Analysis* 2013; 17: 907–928.
103. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:121-125.
104. Lihteh Wu, Priscilla Fernandez-Loaiza, Johanna Sauma, Erick Hernandez-Bogantes, Marissé Masis. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular Edema. *World J Diabetes* 2013 December 15; 4(6): 290-294.
105. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmology* 1985;103:1796-806.
106. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 1/2014 2014;37 Suppl 1:S14–S80.
107. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12):1707–1715.
108. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1993;100(6):862–867.
109. Brown GC, Ridley M, Haas D, Lucier AC, Sarin LK. Lipemic diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1984;91 (12):1490–1495.
110. Chowdhury TA, Hopkins D, Dodson PM, Vafidis GC. The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: Is there a place for lipid lowering therapy? *Eye (Lond)*. 2002;16 (6):689–693.

111. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy: The Diabetes in Early Pregnancy Study: National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*. 1995;18(5):631–637.
112. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol*. 1976;81(4):383–396.
113. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of The Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology*. 1978;85(1):82–106.
114. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766–785.
115. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(4):469–80.
116. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol* 2008;56:178-188.
117. Funatsu H, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116 (1):73–9.
118. Tamura H, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1440–4.

119. Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: Switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(3):365–74.
120. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115(9):1447–9, 1449 e1–10.
121. Demirel S, et al. Updates on the clinical trials in diabetic macular edema. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016;23(1):3–12.
122. Chang-Lin JE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):80–6.
123. Boyer DS, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904–14.
124. Pearson PA, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: A 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118(8):1580–7.
125. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306–9.
126. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Trends Cardiovasc Med* 1993; 3: 244–50.

127. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 331–71.
128. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(8):839–841.
129. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113 (10):1695e1691 1615.
130. Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064–1077 e1035.
131. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research, Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137–2146.
132. Hala El Rami, Rasha Barham, Jennifer K. Sun & Paolo S. Silva. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. *Seminars in Ophthalmology*, 2017; 32(1): 67–74.
133. Lee J-H, Canny MD, De Erkenez A, Krilleke D, Ng Y-S, Shima DT, Pardi A, Jucker F. A therapeutic aptamer inhibits angiogenesis by specifically targeting the heparin binding domain of VEGF165. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 18902–7.
134. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805–16.

135. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508.e1–25.
136. Ferrara N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(8):859–70.
137. Radwan S. Ajlan, Paolo S. Silva, and Jennifer K. Sun. Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetic Retinal Disease. *Seminars in Ophthalmology*, 2016; 31(1–2): 40–48.
138. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064–1077, e35.
139. Elman MJ, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118 (4):609–14.
140. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: Three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119(11):2312–8.
141. Bressler SB, et al. Five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:57–68.

142. 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.
143. 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.
144. Nguyen QD, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789–801.
145. Bressler NM, et al. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: Results from RIDE and RISE. *Ophthalmology* 2014;121(12):2461–72.
146. Do DV, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(2):139–45.
147. Nguyen QD, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117(11):2146–51.
148. Do DV, et al. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (ranibizumab for edema of the mAcula in Diabetes- Protocol 3 with high dose). *Eye (Lond).* 2015;29(12):1538–44.
149. Mitchell P, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615–25.

150. Massin P, 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;33(11):2399–405.
151. Ranieri G, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: From the biology to the clinic. *Curr Med Chem.* 2006;13(16):1845–57.
152. Rasha Barham, Hala El Rami, Jennifer K. Sun & Paolo S. Silva. Evidence-Based Treatment of Diabetic Macular Edema. *Seminars in Ophthalmology*, 2017; 32(1): 56–66
153. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114 (10):1860–7
154. Holash J, et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99 (17):11393–8.
155. 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
156. D. V. Do, U. Schmidt-Erfurth, V. H. Gonzalez et al., “The da VINCI study: Phase 2 primary results of VEGF trap-eye in patients with diabetic macular edema,” *Ophthalmology*, vol. 118, no. 9, pp. 1819–1826, 2011.
157. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1658e65

158. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247e54
159. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122:2044e52.
160. Akiba J, Arzabe CW, Trempe CL. Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1990;97(7):889–891.
161. Ono R, Kakehashi A, Yamagami H, et al. Prospective assessment of proliferative diabetic retinopathy with observations of posterior vitreous detachment. *Int Ophthalmol*. 2005;26(1–2):15–19.
162. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: Two-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(11):1644–1652.
163. Hala El Rami, Rasha Barham, Jennifer K. Sun & Paolo S. Silva. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. *Seminars in Ophthalmology*, 2017; 32(1): 67–74
164. Moradian S, Ahmadi H, Malihi M, Soheilian M, Dehghan MH, Azarmina M. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1699–1705.
165. Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology*. 2009;116(5):927–938.

166. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes: Protocol 4 with Tocilizumab: The READ-4 Study. 2015. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511067>
167. A study to evaluate ASP8232 in reducing central retinal thickness in subjects with diabetic macular edema (DME) (VIDI). 2015. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302079>
168. A phase 2, multi-center study to compare the efficacy and safety of a chemokine CCR2/5 receptor antagonist with ranibizumab in adults with diabetic macular edema. 2013. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01994291>
169. Campochiaro PA, et al. Treatment of diabetic macular edema with an inhibitor of vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase that activates Tie2. *Ophthalmology* 2015;122(3):545–54.
170. A Phase 1, open-label study of Teprotumumab in patients with diabetic macular edema (DME). 2014. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02103283>
171. Markowitz SN, Reyes SV. Microperimetry and clinical practice: an evidence-based review. *Can J Ophthalmol*. 2013 Oct;48(5):350-7.
172. Molina-Martín A, Pérez-Cambrodí RJ, Piñero DP. Current Clinical Application of Microperimetry: A Review. *Semin Ophthalmol*. 2017 Oct 9:1-9.
173. Markowitz SN, Aleykina N. The relationship between scotoma displacement and PRLs in low vision patients with AMD. *Can J Ophthalmol*. 2010;45:58-61.

174. Ozturk F, Yavas GF, Küsbeci T, et al. A comparison among Humphrey field analyzer, micro-perimetry, and Heidelberg retinal tomograph in the evaluation of macula in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17:118-21.
175. Lima VC, Prata TS, De Moraes CG, et al. A comparison between microperimetry and standard achromatic of the central visual field in eyes with glaucomatous paracentral visual field defects. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:64-7.
176. Doss LR, Doss L, Coleman AL. Fixation stability during perimetry in advanced glaucoma. ARVO poster 5486/A287. 2011.
177. Fletcher DC, Schuchard RA. Preferred retinal loci relationship to macular scotomas in low-vision population. *Ophthalmology*. 1997;104:632-8.
178. Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M. ISCEV standard for clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol*. 2009; 118:69–77
179. Marmor MF, Hood D, Keating D, Kondo M, Seeliger MW, Miyake Y. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol*. 2003; 106:105–115.
180. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Palmowski-Wolfe AM; International Society For Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012 Feb;124(1):1-13.
181. Hood DC (2000) Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res* 19:607–646

182. Ebner A, Wolf S, Abhishek J, Zinkernagel MS. Retinal layer response to ranibizumab during treatment of diabetic macular: Thinner is Not Always Better. *Retina*. 2016 Jul;36(7):1314-23.
183. Tan PE, Yu PK, Balaratnasingam C, et al. Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5728–5736.
184. Lange CA, Bainbridge JW. Oxygen sensing in retinal health and disease. *Ophthalmologica* 2012;227:115–131.
185. Holfort SK, Klemp K, Kofoed PK, et al. Scotopic electrophysiology of the retina during transient hyperglycemia in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2790–2794.
186. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:617–624.
187. Qaum T, Xu Q, Joussen AM, et al. VEGF-initiated bloodretinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2408–2413.
188. Dooley I, Treacy M, O'Rourke M, et al. Serial spectral domain ocular coherence tomography measurement of outer nuclear layer thickness in rhegmatogenous retinal detachment repair. *Curr Eye Res* 2015;40:1073–1076.
189. Simó R, Hernández C, Bandello F, Burks D, Cunha-Vaz J, Egan C et al. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:23–33.

190. Simó R, Hernández C, Arce R, Bandello F, Burks D, Cunha-Vaz J et al. Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1285–1290.
191. Ozdek S, Lonneville YH, Onol M, Yetkin I, Hasanreisoglu BB. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye* 2002;16:761–765.
192. Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ, Budenz DL. Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116:2294–2299.
193. Hwang DJ, Lee EJ, Lee SY, Park KH, Woo SJ. Effect of diabetic macular edema on peripapillary retinal nerve fiber layer thickness profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4213–4219.
194. Min JK, Lee S, Kim JS, Woo JM, Yang HS. Effects of Diabetic Macular Edema on Repeatability of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements at the Macular and Peripapillary Area Using Swept Source Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res.* 2017 Feb;42(2):307-314.
195. Otani T, Kishi S. Correlation between optical coherence tomography and fluorescein angiography findings in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:104–107.
196. 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;56: 6333.
197. Bonnin S, Tadayoni R, Erginay A, Massin P & Dupas B (2015): Correlation between ganglion cell layer thinning and poor visual function after resolution of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56: 978– 982.

198. Prager SG, Lammer J, Mitsch C, Hafner J, Pemp B, Scholda C, Kundi M, Schmidt Erfurth U, Kriechbaum K. Analysis of retinal layer thickness in diabetic macular oedema treated with ranibizumab or triamcinolone. *Acta Ophthalmol.* 2018 Mar;96(2):e195 e200.
199. Grenga P, Lupo S, Domanico D, Vingolo EM (2008) Efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide in long standing diabetic macular edema. A microperimetry and optical coherence study. *Retina* 28:1270–1275
200. Karacorlu M, Ozdemir H, Senturk F, Karacorlu SA, Uysal O. Macular function after intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2010 Aug;88(5):558-63.
201. Rohrschneider K, Bultmann S, Gluck R, Kruse Fe, Fendrich T, Volcker He (2000) Scanning laser ophthalmoscope fundus perimetry before and after laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 129:27–32.
202. Sawa M, Gomi F, Toyoda A, Ikuno Y, Fujikado T, Tano Y. A Microperimeter That Provides Fixation Pattern and Retinal Sensitivity Measurement. *Jpn J Ophthalmol.* 2006;50:111-5.
203. Mori F, Ishiko S, Kitaya N, et al. Use of scanning laser ophthalmoscope microperimetry in clinically significant macular edema in type 2 diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol.* 2002;46:650-5.
204. 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;20:805-9.

205. Kube T, Schmidt S, Toonen F, Kirchhof B, Wolf S. Fixation stability and macular light sensitivity in patients with diabetic maculopathy: a microperimetric study with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmologica*. 2005;219:16-20.
206. 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;47:3044-51.
207. Chalam KV, Shah VA. Liquid crystal display microperimetry in eyes with reduced visual acuity from macular pathology. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52:293-6.
208. Kusbeci et al., Microperimetry in Diabetic Macular Edema. *TJO* 42; 5: 2012.
209. Lardenoye CWTA, Probst K, DeLint PJ, Rothova A (2000) Photoreceptor function in eyes with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:4048–4053
210. Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kojima H, Nakamura H, Kurimoto M, Yoshimura N (2009) Photoreceptor integrity and visual acuity in cystoid macular oedema associated with retinitis pigmentosa. *Eye* 23:1411–1416
211. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, Yamaike N, Sakamoto A, Kotera Y, Miyamoto YK, Kita M, Yoshimura N. Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):273-280
212. Menke MN, Sato E, Van De Velde FJ, Feke GT. Combined use of SLO microperimetry and OCT for retinal functional and structural testing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:634-8.
213. 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; 33(3):261-7.

214. Karacorlu M, Ozdemir H, Senturk F, Karacorlu SA, Uysal O. Macular function after intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2010 Aug;88(5):558-63.

215. Mastropasqua R, Toto L, Borrelli E, Di Antonio L, De Nicola C, Mastrocola A, Di Nicola M, Carpineto P. Morphology and Function over a One Year Follow Up Period after Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema. *PLoS One*. 2015 Dec 31;10(12):e0145663.

216. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, Bunce CV, Patel PJ, Egan CA, Bainbridge JW, Hykin PG. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol*. 2014 May;157(5):960-70.

217. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man, I: the photopic luminance response. *Vision Res*. 1992;32: 433–446.

218. Hood AC, Odel JG, Chen CS, Winn BJ. The multifocal electroretinogram (mfERG): Applications and limitations. *J Neuroophthalmol* 2003;23:225-235.

219. Graham SL, Klistorner A. Electrophysiology: A review of signal origins and applications to investigating glaucoma. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26:71-85.

220. Tehrani NM, Riazi-Esfahani H, Jafarzadehpour E, Mirzajani A, Talebi H, Amini A, Mazloumi M, Roohipour R, Riazi-Esfahani M. Multifocal Electroretinogram in Diabetic Macular Edema; Correlation with Visual Acuity and Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015 Apr-Jun;10(2):165-71.

221. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28 Suppl: 505-511.

222. Dhamdhere KP, Bearse MA Jr, Harrison W, Barez S, Schneck ME, Adams AJ. Associations between local retinal thickness and function in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Sep 12;53(10):6122-8.
223. Eksandh L, Ekström U, Abrahamson M, Bauer B, Andréasson S. Different clinical expressions in two families with Stargardt's macular dystrophy (STGD1). *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:524-530.
224. Hvarfner C , Andreasson S , Larsson J . Multifocal electroretinography and fluorescein angiography in retinal vein occlusion. *Retina* 2006;26:292-296.
225. Scholl HP, Schuster AM, Vonthein R, Zrenner E. Mapping of retinal function in Best macular dystrophy using multifocal electroretinography. *Vision Res* 2002;42:1053-1061.
226. Eksandh L, Ekström U, Abrahamson M, Bauer B, Andréasson S. Different clinical expressions in two families with Stargardt's macular dystrophy (STGD1). *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:524-530.
227. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, et al. Relationship between optical coherence tomography measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-536.

228. Karacorlu M, Ozdemir H, Senturk F, Arf Karacorlu S, Uysal O. Macular function by multifocal electroretinogram in diabetic macular edema after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Jul Aug;18(4):601-8.
229. Shetty R, Pai SA, Vincent A, Shetty N, Narayana KM, Sinha B, Shetty BK. Electrophysiological and structural assessment of the central retina following intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular edema. *Doc Ophthalmol*. 2008 Mar;116(2):129-35.
230. . Feigl B, Greaves A, Brown B. Functional outcomes after multiple treatments with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration beyond visual acuity. *Clin Ophthalmol* 2007; 1: 167–175.