

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE FUNDUS FLORESEİN
ANJİOGRAFİ BULGULARINA GÖRE DİYABETİK MAKÜLAR ÖDEM
SINIFLAMASI VE RETROSPEKTİF OLARAK TEDAVİYE YANITIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr.Uğur YILMAZ

TRABZON – 2022

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE FUNDUS FLORESEİN
ANJİOGRAFİ BULGULARINA GÖRE DİYABETİK MAKÜLAR ÖDEM
SINIFLAMASI VE RETROSPEKTİF OLARAK TEDAVİYE YANITIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr.Uğur YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hidayet ERDÖL

TRABZON – 2022

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda ve asistalık sürecinde her türlü bilgi, deneyim, sabır ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Hidayet ERDÖL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nurettin AKYOL, Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU, Prof. Dr. Adem TÜRK, Prof. Dr. Mehmet KOLA, Doç. Dr. Murat GÜNAY, Doç. Dr. Dilek UZLU' ya,

Teorik ve cerrahi alanda yetişmemde emeği olan Uzm. Dr. Ahmet Mehmet SOMUNCU ve Uzm. Dr. Ahmet Duhan ÖZBAY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellere, her türlü desteği üzerimden eksik etmeyen sevgili aileme,

Teşekkür ederim...

Dr. Uğur YILMAZ
Trabzon, 2022

ÖZET

Amaç: Diyabetik Maküler Ödemi (DMÖ) optik koherens tomografi (OKT) ve fundus florescein anjiyografi (FFA) bulgularına göre sınıflayıp intravitreal tedaviye yanıtı değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Ocak 2013 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında diyabetik retinopati tanısıyla takip edilen ve DMÖ tanısı alan 78 hastanın 104 gözü dahil edilerek yapıldı. Hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği, santral retina kalınlığı kaydedildi. DMÖ, OKT bulgularına göre diffüz maküler ödem, kistoid maküler ödem, kistoid dejenerasyon olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ayrıca her bir grup seröz maküla dekolmanı (SMD), sert ekuda, elipsoid zon bozukluğu ve vitreomaküler ara yüzey bozukluğunun olması durumuna göre alt gruplara ayrılarak değerlendirildi. Hastalar FFA bulgularına göre iskemi görülmeyen, sadece makülada ve ekvator arkasında iskemi görülen, sadece periferde iskemi görülen ve tüm retinada iskemi görülen olmak üzere 4 gruba ayrılıp değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 104 gözün 52'si sağ 52'si sol gözdü. Hastaların 46'sı (%59) erkek, 32'si kadın (%41) olup, yaş ortalaması 60,4±10,09 (36-82) idi. Hastaların tümünde tip 2 diyabet olup ortalama diyabet süresi 15,93±7,22 (2-34) yıldır. 104 gözün 56'sında (%53,8) NPDR, 48'inde (%46,2) PDR mevcuttu. Hastaların ortalama takip süresi 3,35±2,88 (1-15) yıldır. Hastalara takip süresince ortalama 6,25±3,04 (3-12) anti-VEGF enjeksiyon yapıldı. Çalışmada DMÖ alt tipleri olarak KMÖ %71,1, diffüz DMÖ %23,1, KD %5,8 oranında bulundu. DMÖ'lü hastalarda elipsoid zon bozukluğu %15,4, SMD %26,8, DRIL % 61,5, sert eksuda %55,8, arayüz bozukluğu %17,2 oranında bulundu. Tedavi öncesi görme keskinliği 0,53±0,45 (0,00-2,10) logMAR, tedavi sonrası görme keskinliği 0,56±0,473 (0,00-2,10) logMAR olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (p=0,437) En iyi görme keskinliği 0,50 logMAR ile KMÖ grubunda en kötü görme keskinliği ise 0,60 logMAR ile diffüz ödem grubunda görüldü. OKT bulgularına göre görme keskinliği değerlendirildiğinde sadece SMD olanlarda tedavi sonrası görme keskinliğinde artış

görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,396$) Görme değişimi ve OKT bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan lojistik regresyon analizinde SMD görme keskinliğini en az etkileyen parametre olarak bulundu. (OR: 0,672) Tedavi öncesi ve sonrası en düşük görme keskinliği elipsoid zon bozukluğu olanlarda, en yüksek görme keskinliği sert eksuda olanlarda görüldü. Santral retina kalınlıkları değerlendirildiğinde tedavi öncesi $402,20 \pm 167,01$ (139-852) μm iken tedavi sonrası $348,24 \pm 152,64$ (78-811) μm olup, değişim istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p=0,002$) FFA gruplarına göre görme keskinliğine bakıldığında hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası en yüksek görme keskinliği iskemi olmayan grupta en düşük görme keskinliği ise tüm retinada iskemi görülen grupta görüldü. Tüm retinada iskemi görülen grup hariç diğer gruplarda görme keskinliğinde azalma görüldü. ($p=0,176$)

Sonuç: Görme keskinliğinin en az olduğu grup diffüz DMÖ grubudur. SMD'nin diğer OKT bulgularına göre tedaviye daha iyi yanıt verdiği görüldü. Sadece tüm retinada iskemi görülen grupta tedavi sonrası görme keskinliğinde artış görüldü.

Anahtar kelimeler: diyabetik maküler ödem, OKT, biyobelirteç, seröz maküla dekolmanı

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the response to intravitreal treatment by classifying Diabetic Macular Edema (DME) according to optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA) findings.

Materials and Methods: The study was conducted by including 104 eyes of 78 patients diagnosed with DME and followed up with the diagnosis of diabetic retinopathy between January 2013 and August 2021. File records of the patients were reviewed retrospectively. Visual acuity and central retinal thickness were recorded before and after treatment. DME was divided into 3 groups according to OCT findings as diffuse macular edema, cystoid macular edema, and cystoid degeneration. In addition, each group was divided into subgroups according to the presence of serous macular detachment (SMD), hard exudate, ellipsoid zone disruption and vitreomacular interface disorder. The patients were divided into 4 groups according to their FFA findings as no ischemia, macular and posterior equator ischemia only, peripheral ischemia only, and whole retina ischemia.

Results: Of the 104 eyes included in the study, 52 were right and 52 were left eyes. 46 (59%) patients were male and 32 (41%) were female, with a mean age of 60.4 ± 10.09 (36-82). All patients had type 2 diabetes and the mean duration of diabetes was 15.93 ± 7.22 (2-34) years. Of 104 eyes, 56 (53.8%) had NPDR and 48 (46.2%) had PDR. The mean follow-up period of the patients was 3.35 ± 2.88 (1-15) years. The patients received an average of 6.25 ± 3.04 (3-12) anti-VEGF injections during the follow-up period. In the study, DME subtypes were found to be 71.1% for CME, 23.1% for diffuse DME, and 5.8% for KD. Ellipsoid zone disruption was found in 15.4%, SMD 26.8%, DRIL 61.5%, hard exudate 55.8%, interface disorder 17.2% in patients with DME. Visual acuity before treatment was 0.53 ± 0.45 (0.00-2.10) logMAR and after treatment 0.56 ± 0.473 (0,00-2,10) logMAR. There was no statistically significant difference in visual acuity change before and after treatment. ($p=0.437$) The best visual acuity was 0.50 logMAR in the CME group and the worst was 0.60 logMAR in the diffuse edema group. When visual acuity was evaluated according to OCT findings, visual acuity increased after treatment only in SMD

patients, but it was not found to be statistically significant. ($p=0.396$) In the logistic regression analysis performed to evaluate the relationship between vision change and OCT findings, SMD was found to be the parameter that least affected visual acuity. (OR: 0.672). The lowest visual acuity before and after treatment was seen in those with ellipsoid zone disorder, and the highest visual acuity was seen in those with hard exudate. When the central retinal thickness was evaluated, it was 402.20 ± 167.01 (139-852) μm before the treatment and 348.24 ± 152.64 (78-811) μm after the treatment, and the change was statistically significant. ($p=0.002$) When the visual acuity was evaluated according to the FFA groups, the highest visual acuity was seen in the group without ischemia, both before and after the treatment, and the lowest visual acuity was observed in the group with ischemia in the entire retina. Except for the group with ischemia in the entire retina, visual acuity decreased in the other groups. ($p=0.176$)

Conclusion: The group with the lowest visual acuity is the diffuse DME group. It was observed that SMD responded better to treatment compared to other OCT findings. Only in the group with entire retinal ischemia, visual acuity improved after treatment.

Key Words: Diabetic macular edema, OCT, biomarker, serous macular detachment

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Retina Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi	2
2.1.1. Retina Embriyolojisi	2
2.1.2. Retina Histolojisi	2
2.1.3. Retina Anatomisi	5
2.1.4. Retinal Dolaşım	7
2.2. Diyabetik Retinopati	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Risk Faktörleri	9
2.2.3. Patogeneze	10
2.2.4. Sınıflandırma	11
2.3. Diyabetik Maküla Ödemi	12
2.4 Tanı Yöntemleri	17
2.5. Tedavi	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR	63

KISATMALAR DİZİNİ

DM	Diyabetes Mellitus
DMÖ	Diyabetik Maküla Ödemi
OKT	Optik Koherens Tomografi
ETDRS	Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study
FFA	Fundus Floresein Anjiografi
DR	Diyabetik Retinopati
ERM	Epiretinal Membran
NDRP	Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
WESDR	Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması
HbA_{1c}	Glikolize Hemoglobin
NV	Neovaskülarizasyon
İLM	İç Limitan Membran
RPE	Retinal Pigment Epiteli
AGE	Advanced Glycation End products
EZ	Elipsoid zon
logMAR	Logarithm Of The Minimum Angle Of Resolution
PKC	Protein Kinaz C
IRMA	İntraretinal Mikrovasküler Anomali
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
KD	Kistoid Maküla Dejenerasyonu
SMD	Seröz Maküla Dekolmanı
VMT	Vitreomaküler Traksiyon
DRIL	Disorganization of Retinal Inner Layers
VMA	Vitreomaküler Adezyon
KMÖ	Kistoid Maküler Ödem
FAZ	Foveal Avasküler Zon
SRK	Santral Retinal Kalınlık
DRCR.net	Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Optik Koherens Tomografide retina katmanları görünümü	5
Şekil 2. Makülanın topografik anatomisi	6
Şekil 3. Santral retinal arter ve venin retinadaki dağılımı	7
Şekil 4. OKT’de seröz maküla dekolmanı (kırmızı ok ile gösterilen bölge) ve sert eksuda bulgusu (mavi ok ile gösterilen bölge)	15
Şekil 5. OKT’de VMT bulgusu	16
Şekil 6. OKT’de elipsoid zon bozukluğu (kırmızı ok ile gösterilen bölge)	16
Şekil 7. OKT’de DRIL bulgusu (kırmızı ok ile gösterilen bölge)	17
Şekil 8. OKT’de kistoid maküler ödem	29
Şekil 9. OKT’de diffüz ödem	29
Şekil 10. OKT’de kistoid dejenerasyon	30
Şekil 11. a) Sadece makulda iskemi, b) Tüm retinada iskemi	30
Şekil 12. FFA’daki iskemi lokalizasyonuna göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama görme keskinliklerinin karşılaştırılması grafiği	44
Şekil 13. FFA’daki iskemi lokalizasyonuna göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlıklarının değişim grafiği	45
Şekil 14. Hastaların patolojilerinin kombinasyonlarına göre oluşturulan alt grupların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin değişim grafiği	46
Şekil 15. Hastaların patolojilerinin kombinasyonlarına göre oluşturulan grupların tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlıklarının değişim grafiği	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	33
Tablo 2. Hastaların maküler ödem tipine göre OKT bulgularının dağılımı	34
Tablo 3. Hastaların DRP evrelerine göre OKT bulguları dağılımı	35
Tablo 4. Hastaların DRP evrelerine göre tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 5. Hastaların FFA’da iskemi lokalizasyon dağılımı.....	36
Tablo 6. DMÖ tipine göre çalışmada değerlendirilen OKT patolojilerin alt gruplarının dağılımı	37
Tablo 7. Hastaların tümünün tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri ve santral retina kalınlıkları değişimlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 8. Hastaların maküla ödem tipine göre tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri karşılaştırılması	38
Tablo 9. OKT bulgularına göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 10. Maküler ödem tipine göre ek bulgu içeren olguların görme keskinliğindeki değişimi	40
Tablo 11. OKT bulgularının ek bulgular içermeye durumuna göre dağılımı	42
Tablo 12. OKT’deki patolojilere göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlığının karşılaştırılması	42
Tablo 13. Maküler ödem varlığında ek bulgular içermeye durumuna göre santral retina kalınlıklarındaki değişim.....	43
Tablo 14. OKT’de ek bulguların varlığına göre hastaların santral retina kalınlığındaki değişimi.....	44
Tablo 15. FFA’daki iskemi lokalizasyonuna göre hastaların görme keskinliğindeki değişim oranları	45
Tablo 16. FFA’daki iskemi lokalizasyonuna göre hastaların santral retina kalınlığındaki değişim oranları.....	46
Tablo 17. Hastaların maküla ödem tipi ve OKT bulgularına göre tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin karşılaştırılması	47
Tablo 18. Hastaların DMÖ grupları ve OKT bulgularına göre görme değişimi	48

Tablo 19. OKT bulguları ile görme keskinliği ve santral retina kalınlığı arasındaki korelasyon	49
Tablo 20. Görme değişimi için lojistik regresyon analizi	50



1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) günümüzde insidansı giderek artan dünyada en sık görülen endokrin hastalıktır. Dünyadaki DM'li hasta sayısı resmi olarak %1,5-2,5 olarak bildirilmektedir. Dünyadaki diyabetli sayısı 2013 yılı itibari ile 382 milyon iken 2035'de bu sayı %55 artarak 592 milyon olacağı tahmin edilmektedir (1).

Makülada ödem ve kalınlaşma ile karakterize diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabetik retinopatinin önemli bir komplikasyonu olup kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması'nda (WESDR) DMÖ prevalansı, tip 1 diyabetiklerde %20,1, insülin kullanan tip 2 diyabetiklerde ise %25,4, insülin kullanmayan tip 2 diyabetiklerde ise %13,9 olarak bildirilmiştir (2).

Optik koherens tomografi (OKT), retina hastalıklarının tanısı, seyri, hastalık aktivitesinin izleminde kullanılan temel görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Dokulara ait kesitsel görüntü sağlar. Ultrasonun optik analogu olarak tarif edilmektedir. Görüntü, dokulara gönderilen ışık yansımalarının gecikme miktarı ve dokunun optik geri yansıma özellikleri değerlendirilerek elde edilmektedir. DMÖ sınıflaması yapılırken sert eksuda, retina kalınlığı, vitreomaküler ara yüz bozuklukları, maküla bölgesinde biriken sıvının kantitatif olarak incelenmesi gibi parametreler kullanılmaktadır. DMÖ sınıflaması hastaya uygulanacak en uygun tedavinin belirlenmesinde ve uygulanan tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemlidir. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) sınıflaması dünyada en sık kullanılan DMÖ sınıflamasıdır. Son zamanlarda, DMÖ sınıflamasında OKT, fundus floresein anjiyografi (FFA)'ye göre daha kolay ve noninvaziv olduğu için daha sık kullanılmaktadır. OKT'ye dayalı ilk DMÖ sınıflaması 1999'da Otani ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (3).

Bu çalışmanın amacı DMÖ'yü OKT ve FFA bulgularına göre sınıflayıp intravitreal tedaviye yanıtı değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi

2.1.1.Retina Embriyolojisi

İntrauterin yaşamın 1. ayında nöroektodermden köken alan optik vezikül kendi içine doğru çukurlaşarak yüzey ektoderme yaklaşıp ikinci bir optik vezikül olan optik çanağı oluşturur. Optik çanağın içerisinde bulunan iç ve dış katlardan retina oluşmaya başlar. Tek hücreli yapıya sahip olan dış kat retina pigment epiteline dönüşür. İç katta bulunan hücreler mitoz bölünmeyle çoğalıp duysal retinayı oluşturur. İntrauterin yaşamın 2. ayında retina pigment epiteli ve duysal retina birbirine yaklaşır ve aradaki boşluk kaybolur. Aynı anda retina pigment epitelinde pigment hücreleri oluşmaya başlar (4).

2.1.2.Retina Histolojisi

Retina ışık mikroskopu ile incelendiğinde tabakalı bir yapıda olduğu görülür. Histolojik olarak bakıldığında retinanın içten dışa doğru 10 tabakadan oluştuğu görülür.

1. İç limitan membran (ILM)
2. Sinir lifi tabakası
3. Gangliyon hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotoreseptör hücre tabakası
10. Retinal pigment epiteli (RPE)

Bruch Membranı (Bazal lamina): Bruch zarı ite RPE dışta koryokapillaris arasında bulunur. Öne doğru ora serrataya kadar devam eder. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde 5 tabakadan oluştuğu görülür;

- RPE bazal laminası
- İ kollajen tabakası
- Kalın elastik lif bandı
- Dış kollajen tabakası
- Koryokapillarisin bazal laminasıdır (5).

Retina Pigment Epiteli (RPE): Aslında kök hücre grubuna dahil olan RPE hücreleri dışta koryokapillaris ite fotoreseptör hücre tabakası arasında bulunan bir grup epitel hücresinden oluşur. Hücreler arasında zonula occludens ve zonula adherens gibi sıkı bağlantıların olması dış kan-retina bariyerinin oluşmasını sağlar. RPE'nin başlıca fonksiyonları:

- Işığı absorbe eder.
- Fotoreseptör hücreler için A vitamin depolanmasını sağlar.
- Fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozunu sağlar.
- Subretinal alandan sıvı, besin ve transportunu sağlar.
- Yerel bağışıklık cevabını düzenler.
- İyonik çekim kuvvetiyle retinanın bulunduğu yerden ayrılmamasını sağlar.
- Kök hücre görevi görerek embriyolojik periyotta fotoreseptör hücrelerin oluşumunu sağlar (6).

Fotoreseptör Hücre Tabakası: Görme yollarında birinci hücre görevi gören 130 milyon basil ve 7 milyon koni hücresinin dış segmentleriyle oluşmuştur. Dış segment, fotoreseptör hücrelerin dış limitan membran ile RPE arasında kalan kısmıdır. Bu dış segmentler mükopolisakkarid yapıda bir tabaka ile kaplıdır ve RPE

ile temas eder. Foveola bölgesinde yalnızca koni hücreleri bulunur. Basiller foveoladan 500 mikron mesafede başlar ve foveolaya 5-6 mm mesafe en yoğun bulundukları yerdir. Koni hücrelerinin sayısı periferden merkeze doğru artış gösterir. Konilerin dış segmentleri basillerinkinden daha kısadır.

Dış Limitan Membran: Koni ve basil hücrelerinin dış segmenti ile iç segmenti arasından geçer. Gerçek bir membran değildir. Fotoresptör hücrelerin iç segmentleriyle Müller hücrelerinin dış uzantıları arasındaki bağlardan meydana gelmiştir.

Dış Nükleer Tabaka: Fotoresptör hücrelerin nukleus ve sitoplazmalarının oluşurduğu tabakadır.

Dış Pleksiform Tabaka: Birinci hücre olan fotoresptör ile bipolar hücreler arası sinaptik bağlantıların bulunduğu tabakadır. Normal retina bölgesinde kalınlığı 2 mikron olmasına rağmen, fovea çukuru kenarında kalınlığı 50 mikrona kadar ulaşır. Fovea bölgesinde kenarlara çekilerek henle tabakasını oluşturur.

İç Nükleer Tabaka: İkinci hücre olan bipolar hücrelerin, amakrin ve horizontal hücreler ile müller hücrelerinin nukleuslarının bulunduğu tabakadır.

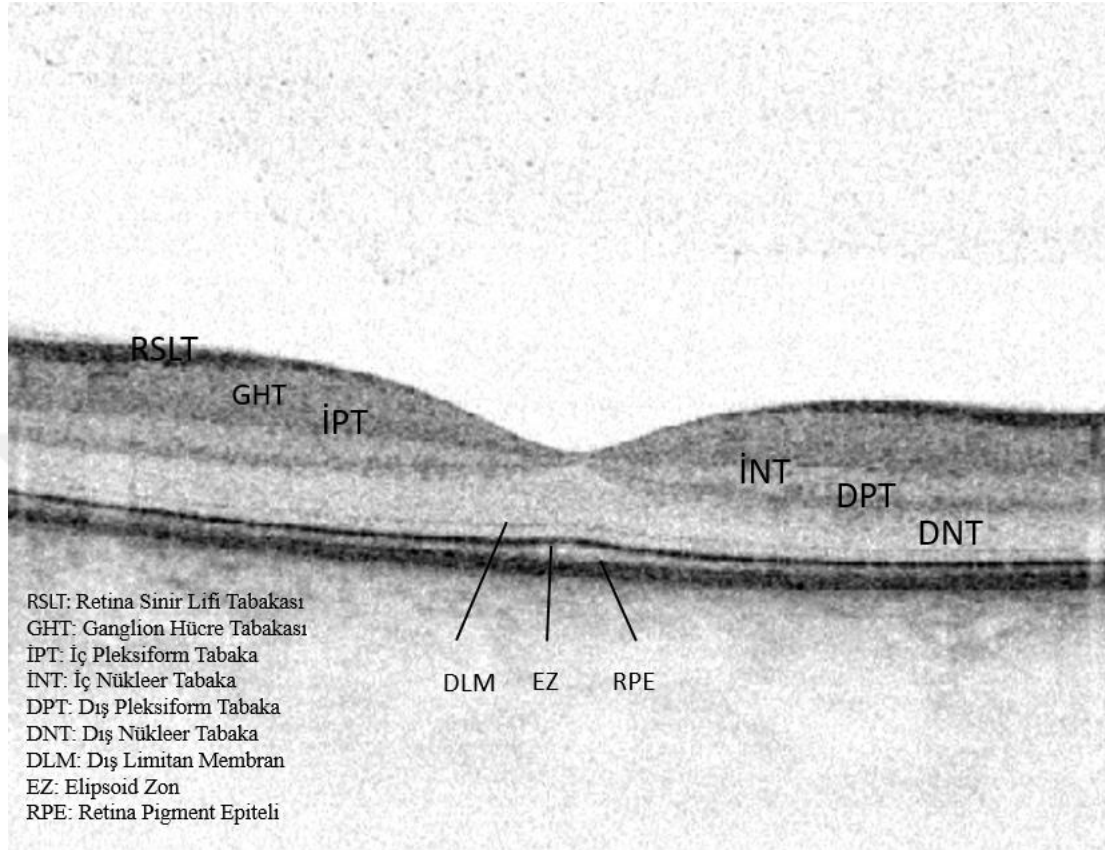
İç Pleksiform Tabaka: İç pleksiform tabakası bipolar hücrelerle gangliyon hücreleri ve amakrin hücrelerinin sinaps yaptığı tabakadır.

Gangliyon Hücre Tabakası: Gangliyon hücrelerinin bulunduğu tabakadır. Fovea kenarında en kalın olup foveola bölgesinde bulunmaz.

Sinir Lifi Tabakası: Gangliyon hücrelerinden çıkan aksonların oluşturduğu tabakadır. Bu tabakada ayrıca santral retinal arter ve venin dalları, mikroglial hücreler, astrositler ve oligodendrisitler de bulunur. Fovea merkezinden çıkan aksonlar düz çizgi şeklinde medialde optik sinire katılırken, temporal lifler maküla çevresinde radyal şekilde dolanarak, nasaldekiler yelpaze şeklinde toplanıp optik siniri meydana getirir.

İç Limitan Membran: Retinanın en içte bulunan tabakası olup müller hücreleri ve hyaloid zar arası bağlantılardan meydana gelmiştir. Dış kısmı Müller

hücrelerinin ayaksı çıkıntıları yüzünden pürüzlü bir yapıya sahip iken vitreus ile komşu olan iç kısmı düzdür (4).



Şekil 1. Optik Koherens Tomografide retina katmanları görünümü

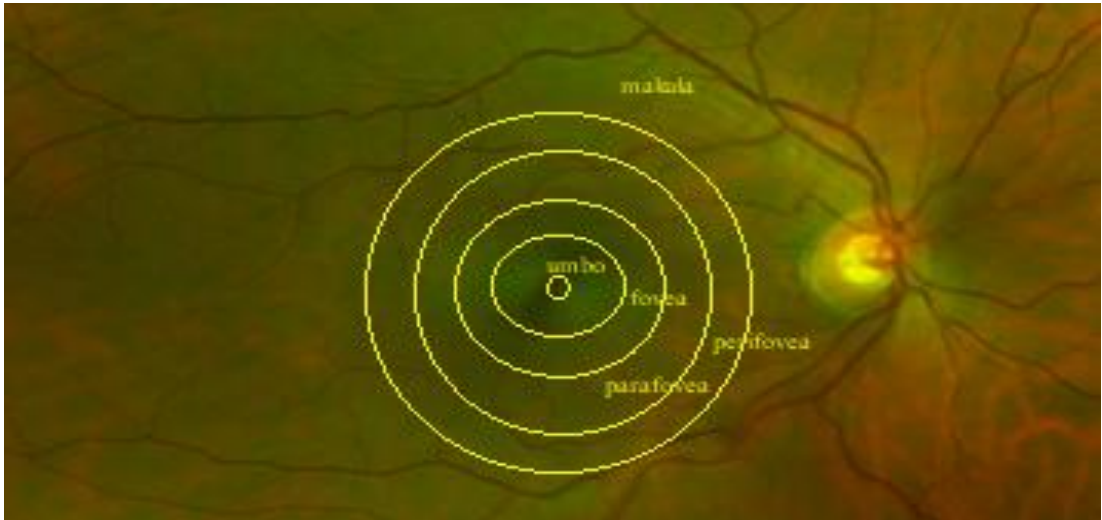
2.1.3. Retina Anatomisi

Retina, globun en iç kısmını oluşturan şeffaf ve ince bir dokudur. Optik sinir ve ora serrata arasında bulunur ve bu iki yerde RPE'ye oldukça sıkı şekilde yapışır. Retina anatomik olarak foveola bölgesinde ve ora serratada en ince iken, optik disk temporalinde en kalındır.

Retina vorteks venlerinin skleraya giriş yaptığı yerlerin posterior kenarından geçtiği varsayılan bir düzlem ile posterior (santral) ve anterior (periferik) retina olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Periferik retina da ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere ikiye ayrılır. Ora serrata yaklaşık üç optik çapında, ekvatoryal bölge ise dört disk çapında, bir genişliğe sahiptir.

Posterior retina ekvatorun arkasında kalan ve fundus muayenesinde direkt olarak görülen retina bölgesidir. Retinanın görme fonksiyonun önemli bir bölümü bu bölgede oluşur. Posterior retinanın merkezini oluşturan maküla, optik disk temporalinde, alt ve üst temporal damar arklarının arasında yer alır ve yaklaşık 4500 –6000 mikron arası çapa sahip bir bölgedir.

Makroskobik olarak kesin sınırlar ile ayrılmasa da anatomik olarak maküla birkaç bölümde incelenir. Fovea santralis makülanın merkezinde yaklaşık 1500 mikron çapında bir bölgedir. Bu bölgede koni ve müller hücreleri yoğun olarak bulunurken, rod hücresi bulunmaz. Foveal avasküler zon 400 mikronluk çapa sahip olup makülanın merkezini oluşturur. Bu bölgede retinal kapiller damarlar bulunmaz. Foveola santralde 450 mikron çapında bir bölgedir. Foveolada gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabaka bulunmaz. Umbo makülanın merkez noktasını oluşturmakta olup yaklaşık 150–200 mikron çapındadır. Burası görme keskinliğinin en yüksek olduğu bölgedir. Parafoveal bölge foveayı çevreleyen 500 mikronluk dairesel bölgedir. Bu bölgede 4–6 sıra gangliyon ve 7–10 sıra bipolar hücre bulunmaktadır. Perifoveal bölge ise parafoveal bölgeyi çevreleyen 1500 mikron genişliğinde dairesel bir bölgedir. Makülanın perifer sınırını oluşturmakta olup yaklaşık 5500 mikron çapındadır. Maküla bölgesindeki dış pleksiform tabakaya ‘Henle tabakası’ adı verilmektedir (7).



Şekil 2. Makülanın topografik anatomisi

2.1.4. Retinal Dolaşım

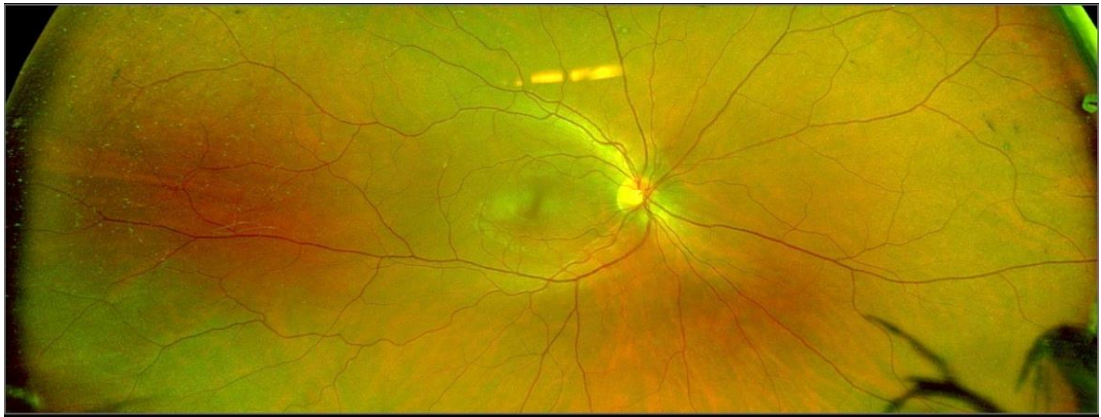
Retinanın 1/3 dış kısmı damarsız olup koroidin koriyokapillaris tabakasından difüzyon ile beslenir buna karşılık 2/3'lük iç kısmı ise santral retinal arter ve dallarından beslenmektedir.

2.1.4.1. Arterler

Santral retinal arter oftalmik arterin ilk dalı olup papilladan 1cm uzaklıkta optik sinir içine girer. Optik diskte alt ve üst sonra temporal, nasal dallara ayrılarak retinaya dağıılır. Retina sinir lifi tabakası ve iç limitan membran tabakası içinde seyreder. Perifere doğru gittikçe arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler. Siliyoretinal arter koroidden gelen, papilla çevresindeki Zinn arter halkasından çıkarak retinayı özellikle maküla bölgesini besler. Fundus fluoresin anjiyografi sırasında, retina arterlerinden önce koroid ile birlikte boyanır. Siliyoretinal arter insanların sadece %6-20'sinde bulunur.

2.1.4.2. Venler

Venler arterlere göre ora serratada daha perifere kadar ilerleyebilir. Ekvatordan sonra arterlerle yan yana ilerleyip optik disk başında birleşerek santral retinal veni oluştururlar. Arter ve venler beraber seyrederken sık sık çaprazlaşır. Bu çaprazlaştıkları bölgelerde aynı adventisya kılıfında bulunduklarından arteriyoskleroz durumunda arterler veni ezer (Gunn belirtisi). Santral retinal ven önce oftalmik vene sonra kavernöz sinüse dökülür. Arterlerin çapı venlere göre daha küçük olup ven çapının üçte ikisi kadardır.



Şekil 3. Santral retinal arter ve venin retinadaki dağıılımı

2.1.4.3. Kapillerler

Retina arteriyol ve venülleri arasında kapiller damarlar bulunur. Koryopakillarisin aksine retina kapillerlerinin duvarları sızdırmazdır. Retina kapillerleri bu özelliklerinden dolayı iç kan retina bariyerini oluşturur. Kapillerlerin bazal membranında endotel hücreleri zonula occludens ile birbirine sıkıca yapışıktır. Damar duvarlarında kasılmayı sağlayan perisit ve çizgisiz kas lifleri bulunur. Retina kapillerleri retinada yüzeysel ve derin olmak üzere iki ağ şeklinde bulunur. Yüzeysel olanlar retina sinir lifi tabakasında bulunurken derin olanlar dış pleksiform tabaka ile iç nükleer tabakanın kesiştiği bölgede bulunur. Dış pleksiform tabaka retina damarları ile beslenen bölge ile koroid damarlarından beslenen bölge arasında yer alır. Retinada lenfatik damar ve sinir bulunmaz (4).

2.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR) retinanın prekapiller arteriyollerini, kapillerlerini ve venüllerini tutan ve perisit kaybıyla başlayan bir mikroanjiopatidir. Retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, maküla ödemi, preretinal hemoraji, neovasküler glom gibi farklı komplikasyonlarla görme kaybına neden olur (8).

2.2.1. Epidemiyoloji

Diyabetik retinopati neredeyse her yaşta insanda görülmesine karşın daha çok 20-65 yaş arası kişilerde görülen önlenabilir bir hastalıktır. DR olan vakalar toplum geneline göre ortalama 25 kat daha fazla görme kaybı riski taşır. Dünya nüfusunun %2'sinde diyabet olup bu sayı giderek artmaktadır. 2050 yılında 10 kişiden birinin diyabet hastası olması beklenmektedir (9).

Dünyada 2017'de 18-99 yaş arası kişilerin ortalama 451 milyonunun diyabet olacağı ve bu sayının 2045'te 693 milyona ulaşacağı ön görülmüştür. Bu hastaların neredeyse yarısını (%49,7) henüz diyabet tanısı almamış kişiler oluşturmaktadır. Dünyada 2017'de 20-99 yaş arası 5 milyon kişinin diyabet nedeniyle hayatını kaybettiği düşünülmektedir (10).

2.2.2. Risk Faktörleri

2.2.2.1. Diyabetin Tipi ve Süresi

Diyabetin süresi, diyabetik retinopati ve diyabetik maküler ödem gelişiminde değiştirilemeyen en önemli risk faktörüdür (5). WESDR grubunun 4 yıl, 10 yıl, 25 yıl sonuçları değerlendirildiğinde diyabet süresi uzadıkça DR’de ilerleme, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve DMÖ’de artış görülmüştür (12-14).

2.2.2.2. Diyabetin Kötü Kontrolü

Kandaki glikoz düzeyinde artış DR oluşumu için en önemli risk faktörlerindendir. HbA_{1c} (Glikolize hemoglobin) 3 ay gibi uzun süreli kan glikoz düzeyini belirlemede kullanılır (9). Normal değeri %4-6 arası olup diyabetlilerde daha yüksektir. Klein ve ark.’ları tarafından yapılan bir çalışmada HbA_{1c}’deki her %1’lik artışın DMÖ gelişimi için 1,44 kat rölatif risk artışına neden olduğu görülmüştür (16).

2.2.2.3. Hipertansiyon

Yapılan birçok çalışma DR oluşum ve progresyonun azalmasında kan basıncı kontrolünün önemli olduğu gösterilmiştir. Zheng ve ark. Yaptıkları bir çalışmada sistolik kan basıncında 10 mmHg artışın DR oluşumunda 1,23 kat artış yaptığı gösterilmiştir (17).

2.2.2.4. Hiperlipidemi

Kan kolesterol ve lipit seviyelerindeki artışın maküladaki eksuda gelişimine sebep olduğu ve kandaki lipit seviyesi düşürüldüğünde maküladaki eksudaların azaldığı gösterilmiştir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında diyabetik maküler ödem olan hastalarda serum LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (18).

2.2.2.5. Gebelik

Gebelikte hipertansiyon ve proteinüri DR ve DMÖ gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Gebeliğin üçüncü trimesterinde DMÖ azalmakla birlikte bazı olgularda uzun dönemli görme keskinliğinde azalmaya neden olabilmektedir (19).

2.2.2.6. Nefropati

Diyabetik retinopatinin görülme sıklığı ile nefropati arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Nefropati gelişen diyabetlilerde 5 yılda ortalama %50'sinde, 12 yılda ise %75'inde diyabetik retinopati geliştiği görülmüştür (20).

2.2.2.7. Diğer Risk Faktörleri

Sigara kullanımı, obezite, anemi, sedanter yaşam, erkek cinsiyet DR gelişimi açısından diğer risk faktörleridir.

2.2.3. Patogenez

Diyabetik retinopatide biyokimyasal mekanizmalar:

- İleri glikasyon son ürünleri
- Polyol yolu aktivasyonu
- Protein kinaz C aktivasyonu
- Artmış oksidatif stres

2.2.3.1. İleri Glikasyon Son Ürünleri

Diyabetik hastalarda uzun süreli hiperglisemi sonucu glikoz, protein, lipid ve nükleik asitler non-enzimatik reaksiyon ile Amadori adı verilen bir takım kompleks ürünler oluştururlar. Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) bu ürünlerden biridir. İlerleyen dönemde bu ürünlerin okside olması sonucu ileri glikasyon son ürünleri (AGE – Advanced Glycation End Product) oluşur. Parçalanmaya dayanıklı bu AGE ürünleri bazal membranda IgG ve albümin birikimine neden olarak bazal membranda kalınlaşmaya sebep olur ve serbest radikal düzeyini artırır (21).

2.2.3.2. Polyol Yolu Aktivasyonu

Kandaki glikoz seviyesinin normal olduğu durumda glikoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz enzimi ile früktoza dönüşür. Kan glikoz seviyesi arttığında glikozun kullanıldığı diğer yollar doyuma ulaştığı için hücre içinde sorbitol birikmeye başlar. Sorbitolün früktoza dönüştüğü

reaksiyon yavaş olduğu için bu birikme devam eder. Sorbitolün fruktoza dönüştüğü reaksiyonda enzim kofaktörü olarak görev yapan NADPH'ın kullanımı artar ve bu durum oksidatif stresi artırıp hücre hasarına sebep olur. Ayrıca fruktoz AGE üretimini artırarak retina hücrelerine zarar verir (22).

2.2.3.3. Protein Kinaz C

Hiperglisemi endotel hücrelerindeki serin-treonin protein kinaz ailesine ait olan Protein Kinaz C (PKC)'nin aktivasyonunda artışa neden olur. Bu durum hücre zarının geçirgenliğini artırarak albüminin hücre içine geçişinin artmasına, vasodilatatör etkili prostoglandinlerin ve matriks proteinlerinin artışına neden olur. Yüksek PKC düzeyi vasküler hücre hasarına neden olur (23-24).

2.2.3.4. Oksidatif Hasar

Glikoz seviyesindeki artış reaktif oksijen ürünlerini artırarak oksidatif strese sebep olur. Bu durum serbest radikal miktarını artırır. Artan bu serbest radikaller proteinler arası çapraz bağların yapısını bozar ve farklı aminoasit kalıntılarının oluşmasına neden olur. Sonuç olarak kandaki aglütinasyon ve agregasyonlar artar. Serbest radikaller damarlarda mikrotromboz, apoptoz ve inflamasyona yol açarak vasküler hasara sebep olurlar (25).

2.2.4. Sınıflandırma

Diyabetik retinopati, diyabetik retinopati erken tedavi çalışma grubuna göre non-proliferatif diyabetik retinopati (NDRP) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere ikiye ayrılır.

2.2.4.1. NDRP

İlk bulgusu mikroanvrizmalardır. Sert eksudalar, yuvarlak şekilli ve mum alevi şeklinde hemorajiler görülebilmektedir. Hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere dört alt gruba ayrılır.

Hafif NDRP: Retinopatinin başlangıç evresi olup mikroanevrizmalar, yuvarlak şekilli hemorajier görülen ilk bulgulardır.

Orta NDRP: Retinada çok sayıda mikroanevrizmalar, yuvarlak ve mum alevi şeklinde kanamalar, yumuşak eksudalar, venöz boncuklanmalar vardır. İntraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) bir kadrandan fazla görülmezler.

Ağır NDRP: 4 kadranda ağır kanamalar veya en az 2 kadranda venöz boncuklanma veya en az 2 kadranda IRMA görülebilir.

Çok Ağır NDRP: Neovaskülarizasyon (NV) gelişmesinden bir önceki evredir. Ağır NDRP'ye benzer ama lezyonlar sayısı daha çoktur.

2.2.4.2. PDR

Proliferatif diyabetik retinopati tanısının koyulabilmesi için retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumuyla birlikte fibröz bağ doku progresyonunu görmek şarttır. NV'ler üst ve alt temporal ark boyunca ve optik disk üzerinde görülürler. Neovaskülarizasyon venöz damar endotelinin çoğalmasıyla başlar ve retina ile ILM arasında devam eder. İlerleyen dönemlerde ILM'i delerek vitreus boşluğuna ulaşır. Optik disk NV'leri ILM tabakası olmadığı için daha kolay vitreus boşluğuna ulaşır. Ayrıca NV'ler kontraksiyon özelliğine sahip fibroz doku ile çevrelenmiştir. PDR klinik olarak erken ve yüksek riskli olmak üzere ikiye ayrılır.

Erken PDR: Retinal NV ve bunlardan kaynaklanan preretinal hemorajiler ile karakterizedir.

Yüksek Riskli PDR: Retinal NV'ler vitreus içine doğru ilerlemiş ve fibröz doku belirgin hale gelmiştir. Ağır preretinal hemorajiler, vitre içi hemorajiler, traksiyonel dekolmanlar eşlik edebilir (5).

2.3. Diyabetik Maküla Ödemi

2.3.1. Epidemiyoloji

Diyabetik retinopatide ayrıntılı olarak yapılan ilk nüfus tabanlı değerlendirmesinde, Wisconsin Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojik Çalışması, 1980'lerde Güney Wisconsin'de tüm diyabet hastaları arasında %11,1'lik maküla ödemi prevalansı gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre erken yaşta diyabete yakalanma, diyabet süresinin uzun olması, kötü metabolik kontrol, proteinüri ve hipertansiyon

varlığı maküla ödemi için ek risk faktörleridir (2). WESDR genç yaşta başlayan diyabet hastalarında 10 yıllık bir DMÖ geliştirme oranını %20,1, insülin kullanan yaşlı hastalarda %25,4 ve insülin kullanmayan yaşlı hastalar grubunda ise %13,9 olarak bulmuştur (26).

2.3.2. Patofizyoloji

Diyabetik retinopatide vasküler hasar ilk başta perisit kaybı ve bazal membranda kalınlaşmayla başlar (27). Uzun süreli hiperglisemi kapiller oklüzyon ve mikroanevrizma oluşumuna neden olur (28). Sonrasında kan retina bariyerinde bozulma ve vasküler geçirgenlikte artış meydana gelir. Sonuç olarak maküler ödem oluşur (29).

Hiperglisemi sonucunda endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı noktalarında bozulmalar olmakta ve bunun sonucunda kapillerden retinaya gerçekleşen hücrelerarası sıvı akışında bir artış ortaya çıkmaktadır. Kapillerdeki artan permeabilite bir noktada sıvı geri emilimini aşarak retina ödeme neden olur (30).

Retinada iskemi sonucu vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve birçok sitokin salgınır. Sitokinler, oksijen radikalleri ve prostaglandinler perivasküler inflamasyona yol açıp iç kan retina bariyerini bozar (31). VEGF'ler sıkı bağlantı proteinleri olan okludin ve zonula okludensin fosforilasyonuna ve sayılarının azalmasına neden olur. Ayrıca nitrik oksit ile damar permabilitesinde artışa neden olur (32).

Vitreoretinal arayüz bozukluğu diyabetik maküla ödemi oluşumunda farklı mekanizmalarla etki etmektedir. Bu mekanizmalardan biride posterior vitreus ve iç limitan zarda ileri glikasyon ürünlerinin birikmesidir (33). Biriken bu maddelerin glial hücre proliferasyonunu tetiklediği, retina ve vitreus arası adezyonu artırdığı, vitreusta kollajen çapraz bağ oluşumunu arttırdığı görülmüştür (34).

2.3.3. Sınıflandırma

Diyabetik maküler ödem konumuna göre fokal, diffüz ve kombine olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Fokal ve diffüz diyabetik maküla ödemi ayrımı FFA'ya göre yapılır. Fokal DMÖ maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500µm) uzaklıkta herhangi bir alanda retina kalınlaşması veya sert eksuda varlığı olarak tanımlanır. Fokal DMÖ'de dilate kapillerlerden ve mikroanevrizmalardan ortaya çıkan sızıntı

makülada ödeme yol açar. FFA'da bu sızıntılar ayırık hiperflöresan noktalar olarak görülür. Diffüz DMÖ maküla merkezini içine alan iki veya daha fazla disk çapında retina kalınlaşması olarak tanımlanır. Diffüz DMÖ'de anjiyoda yaygın sızıntı alanları görülür. Bu alanlar dilate kapillerden ya da IRMA'lerden kaynaklanır.

OKT'ye göre maküla ödemi kistik, diffüz ve kombine olmak üzere üçe ayrılır. Kistik maküler ödem en sık görülen tiptir ve sıklıkla FFA'da karakteristik kistik maküla ödemi bulguları ile birlikte (7,11). Kistik ödem sıklıkla foveal konturda düzleşmeye ve foveada kalınlık artışına neden olan yansıma özelliği olmayan (hiporeflektif) içinde sıvı bulunan boşluklar ile karakterizedir. Kistik boşluklar sıklıkla dış pleksiform tabaka gibi retinanın dış katmanlarında bulunur (35). Diffüz maküla ödemi retinada kistik boşluklar olmadan retinada kalınlık artışı ile görülür. Bu kalınlaşma sıklıkla dış pleksiform tabakanın üzerinde görülür. Kistik tipe göre daha az sıklıkta görülür. Epiretinal membran (ERM) oluşumu bu tipte daha sık görülür ve kistik tipe göre tedaviye daha dirençlidir. Kombine tipte retina içi kistik boşluklarla beraber diffüz retinal kalınlaşma görülür. Diffüz tipten daha sık oranda görülür ve tedaviye yanıtı daha iyidir. Kombine tipte kistik tipten farklı olarak kistik boşluklar dış pleksiform katmanın alt veya üst kısmında yer alır (11).

2.3.4. Optik Koherens Tomografi Bulguları

2.3.4.1. Kistoid Maküla Dejenerasyonu (KD)

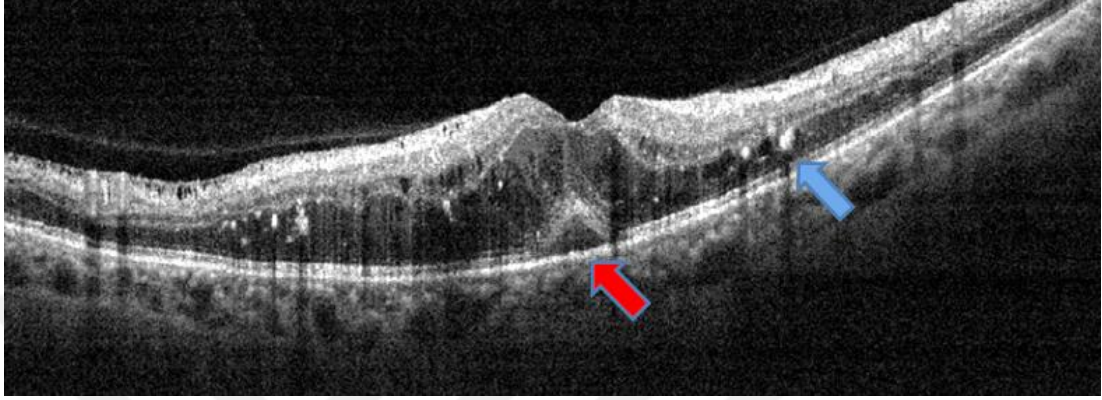
Kistoid maküla dejenerasyon özellikle foveada kistik ödeme göre daha az sayıda ve geniş kistler bulunmasıdır. Kist dışında kalan alanda retina dokusu çok incedir. Görme prognozu kistik tipe göre daha kötüdür.

2.3.4.2. Seröz Maküla Dekolmanı (SMD)

Seröz maküla dekolmanı fovea altında yer alan tepesi sıklıkla foveal çukurluğa denk gelen üçgen ya da oval şeklinde içi hiporeflektif tepesi kısmı retina tabanından dolayı hiperreflektif bir çizginin oluşturduğu bir yapıdır. SMD genelde kistik tipte daha sık görülür. Sadece diyabette değil santral retinal ven tıkanıklığı, Behçet Hastalığı, Irvine Gass sendromu gibi birçok hastlığa eşlik edebilir. SMD sadece OKT ile teşhis edilebilen bir patoloji olup diyabetik makülopatide görülme oranı %20-30'dur. (Şekil 4)

2.3.4.3. Eksudalar

Eksudalar OKT’de retina içi ya da altında yüksek yansımaya yapan sınırları belirgin alanlar şeklinde görülür. Yansıtıcılık dereceleri farklı olmakla beraber arkasında gölgelenme koridoru oluşturur. (Şekil 4)



Şekil 4. OKT’ de seröz maküla dekolmanı (kırmızı ok ile gösterilen bölge) ve sert eksuda bulgusu (mavi ok ile gösterilen bölge)

2.3.4.4. Retina İçi Hiperreflektif Noktalar

Hiperreflektif noktalar retina damarlarının aksine retinanın daha dış tabakalarında yer almaktadır. İnflamatuar hücrelerin birikimiyle oluştuğu düşünülmektedir. DMÖ’ye özgü lezyonlar olmayıp patogenezinde inflamasyonda yer aldığı yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda da görülebilir (7).

2.3.4.5. Vitreomaküler Yüzey Patolojileri

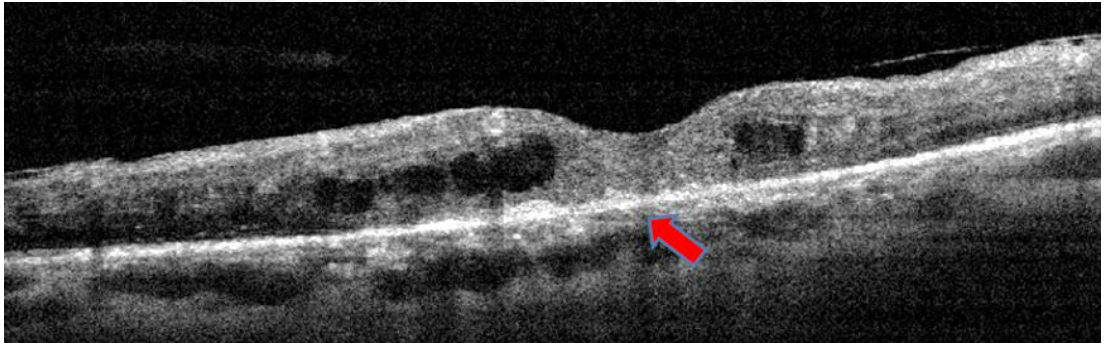
Diyabetik retinopatide maküler hole, ERM, vitreomaküler traksiyon (VMT), lameller maküler hole gibi patolojiler çokça görülür. OKT bu patolojilerin tespitinde çok değerli bir yöntemdir. Bazı VMT olguları OKT kullanılmadan FFA ve fundus muayenelerine göre DMÖ tanısı alıp bu olgulara yanlış tedavi uygulanabilmektedir. ERM erken dönemde retina yüzeyinde ince hiperreflektif çizgi şeklinde görülür. DR’ ye sekonder gelişen ERM’de retinadaki kistik boşluklar sık görülürken primer ERM’ de sadece diffüz retinal kalınlaşma görülür (36). (Şekil 5)



Şekil 5. OKT’de VMT bulgusu

2.3.4.6. Fotoresptör Elipsoid Zon Bozuklukları

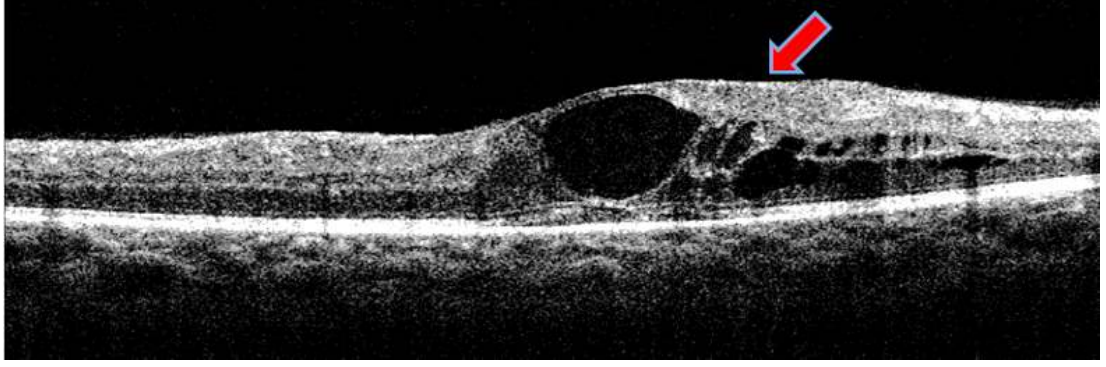
Elipsoid zon OKT’ de fotoresptör iç ve dış segment (IS/OS) bandındaki yüksek hiperreflektif banda karşılık gelir. Bu tabaka fonksiyonel görme açısından çok önemli olup bu tabakada görülen herhangi bir bozulma kötü görsel prognoz ile ilişkilidir (37). (Şekil 6)



Şekil 6. OKT’de elipsoid zon bozukluğu (kırmızı ok ile gösterilen bölge)

2.3.4.7. DRIL (Disorganization of Retinal Inner Layers)

DRIL, μm cinsinden ölçülen horizontal planda dış pleksiform, gangliyon, iç pleksiform, iç nükleer katmanın sınırlarının belirsiz olduğu alanlardır. Soliman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada santrali tutan DRIL’in kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). (Şekil 7)



Şekil 7. OKT’ de DRIL bulgusu (kırmızı ok ile gösterilen bölge)

2.4. Tanı Yöntemleri

2.4.1. Oftalmoskopi

DMÖ tanısında oftalmoskopi temel muayene yöntemidir. Direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılır. Direkt oftalmoskopide, biomikroskopik indirekt oftalmoskopiye göre daha büyük bir görüntü elde edilmesine rağmen stereoskopik bir görüntü sağlanamaz. Bu yüzden biomikroskopik indirekt oftalmoskopi muayene için daha ideal bir yöntemdir. Biomikroskopik indirekt oftalmoskopide muayane 60 D, 78 D, 90 D nonkontakt asferik lensler ya da Goldman gibi kontakt lensler ile yapılır. Pupillanın genişletilmesiyle yapılan fundus muayenesinde DR taramasındaki sensitivitesi %50’nin üzerinde gösterilmiştir (39).

2.4.2. Fundus Floresin Anjiyografi

Diyabetik maküla ödemli olgularda sızıntının belirlenmesi ve sınıflandırılmasında hassas bir yöntem olarak kullanılmaktadır (40). Fakat son zamanlarda tedavi kararı daha çok OKT ile verildiğinden, FFA DMÖ’de daha az kullanılmaya başlanmıştır. Yine de FFA mikroanevrizma veya dilate kapillerlerden sızıntı olup olmadığını göstermede, IRMA’ların sınırlarını belirlemede, retinada kapiller kaybına bağlı oluşan iskemik alanları belirlemede ve FAZ genişlemesini tespit etmede çoğu klinisyen tarafından kullanılmaktadır (41).

2.4.3. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi, retina hastalıklarının tanısı, seyri, hastalık aktivitesinin izleminde kullanılan temel görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Dokulara ait kesitsel görüntü sağlar. Ultrasonun optik analogu olarak tarif edilmektedir. Görüntü, dokulara gönderilen ışık yansımalarının gecikme miktarı ve dokunun optik geri yansıma özellikleri değerlendirilerek elde edilmektedir. İncelenen dokuya ait haritalar çizilirken yapay renkler kullanılır. Yüksek yansıma beyaz veya kırmızı ile düşük yansıma mavi veya siyah ile gösterilir.

İlk kez 1991 yılında Huang tarafından in vitro ortamda kullanılmıştır. Tarif edilen sistemde aksiyel rezolüsyonu 17 μm olan 150 A taramadan oluşan görüntü, 190 saniyede elde edilebilmiştir (42). Hee ve ark'ları 1995 yılında OKT'nin klinik olarak kullanılabildiği aksiyel rezolüsyonu 10 μm olan cihazı tarif etmişlerdir (43).

Erken dönem stratus OKT cihazları, düşük koherens interferometre ile time domain analizi yapmaktaydı. Hareketli bir referans ayna kullanılarak dokuya gönderilen ışının dokudaki yansıması referans aynadan gelen ışın ile karşılaştırılmakta ve gecikme miktarı analiz edilmekteydi. OKT teknolojisi geliştikçe spektral domain OKT kullanıma girdi. Bu cihazlarda dokudan yansıyan tüm ışınların sabit referans aynadan yansıyan ışınlar ile oluşturduğu interferans paterni, Fourier transformasyon ile reflektivite profilini oluşturmak için kullanıldı. Yüksek hızda saniyede 25.000-80.000 A tarama görüntüsü elde edilebildi. Swept source OKT ile ise saniyede 100.000 A tarama görüntüsüne ulaşılabilirdi. Elde edilen bu hız sayesinde görüntü kalitesi arttı, cihazların rezolüsyonu 3-8 μm 'ye ulaştı ve retina katmanları daha ayrıntılı incelenebilir hale geldi. Bu sayede elde edilen görüntüler dokunun histolojik kesitleri ile karşılaştırılabilir olmasını sağladı ve optik biyopsi olarak adlandırıldı.

OKT, diyabetik maküla ödemli olgularda tanı koyma, tedavi planlama ve takipte sıkça yararlanılan bir yöntemdir. DMÖ'de OKT bulguları preretinal (VMT ve ERM), intraretinal (kistoid maküler ödem, eksuda, kistoid dejenerasyon) ve subretinal (SMD, sert eksuda, subretinal fibrozis) olmak üzere üçe ayrılır. Subretinal fibrozis görme fonksiyonu açısından kötü prognozu göstermektedir (44).

2.4.4 Retinal Kalınlık Analizatörü (RTA)

Retinaya oblik açıyla laser sliti gönderilerek korioretinal, vitreoretinal yüzeyden gelen yansımaları analiz ederek retinal kalınlığı ölçmeye yarayan bir yöntemdir. Maküla ödemi için duyarlılığı %69-100 arası olarak gösterilmiştir (45).

2.4.5. Fundus Fotoğraflama

Renkli fundus fotoğraflama yöntemi DMÖ'lü olgularda hastalığın seyrini takip etmede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır (46).

2.4.6. Diğer Yöntemler

Mikroperimetri, oküler ultrasonografi, Heidelberg Retina Tomografisi, elektroretinografi DMÖ tanı ve tedavi takibinde yararlanılabilecek diğer yöntemlerdendir.

2.5. Tedavi

Diyabetik retinopati, günümüzde gelişmiş toplumlarda körlüğün en önemli nedenidir. Görme bozukluğu daha çok diyabetik maküla ödemi ve proliferatif retinopatiye bağlı olarak meydana gelmektedir (47). DMÖ tedavisi dört gruba ayrılmaktadır.

1. Sistemik Risk Faktörlerinin Kontrolü

- Glisemik Kontrol
- Kan Basıncı Kontrolü
- Hiperlipidemi Kontrolü

2. Güncel Moleküller

A. Anti-VEGF'ler

- Aflibercept
- Bevacuzimab
- Ranibizumab

B. Steroidler

- Deksametazon implant
- Flusinolon asetonid

3. Laser tedavisi

4. Cerrahi tedavi

2.5.1. Sistemik Risk Faktörlerinin Kontrolü

2.5.1.1. Glisemik Kontrol

Sıkı bir glisemik kontrolün DMÖ'yü önlemedeki önemi çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Önerilen hedef HbA_{1c} değeri %7'nin altında olmalıdır (48).

2.5.1.2. Kan Basıncı Kontrolü

DMÖ gelişme riskinin, hipertansiyonun sıkı kontrolü ile önemli ölçüde azaldığı da pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (48, 49).

2.5.1.3. Hiperlipidemi Kontrolü

Yapılan gözlemsel araştırmalarda, hiperlipidemide DMÖ riskinin yükseldiği gösterilmiştir. Tedavi amacıyla kullanılan Simvastatin, Clofibrate ve Fenofibrate'ın DMÖ'ye yararlı etkileri çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir (49).

2.5.2. Güncel Moleküller

2.5.2.1. Anti-VEGF'ler

Vasküler endotelyal büyüme faktörü olarak bilinen VEGF'in DMÖ'de en önemli rollerden birini oynadığı ispatlanmış ve hipoksi sonucu VEGF'in arttığı gösterilmiştir. VEGF anjiogeneziste ve vasküler sızdırmada büyük rol oynamaktadır (50). Anti-VEGF ajanlar DMÖ tedavisinde devrim yaratmıştır. DMÖ tedavisinde kullanılan güncel anti-VEGF ajanlar; aflibercept, ranibizumab ve bevacizumabtır.

Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağının (DRCR.net) düzenlediği; santrali tutan DMÖ olan hastalarda bevacuzimab, ranibizumab ve afliberceptin

etkinliklerinin karşılaştırıldığı Protokol T çalışmasına 660 hasta dahil edilmiştir. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri 20/320 ile 20/32 arasındadır. Hastalar 1:1:1 oranında randomize edilerek bir gruba aflibercept (2,0mg), diğer gruba bevacuzimab (1,25mg) ve diğer gruba ise ranibizumab (0,3mg) intravitreal enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastalar ilk yıl 4 haftada bir muayene edilirken, ikinci yıl hastanın durumuna göre 4 ila 16 haftada bir muayene edilmiştir (47).

Protokol T çalışmasının birinci yıl sonuçlarında; görme kazanımı aflibercept grubunda +13,3 harf, ranibizumab grubunda +11,2 harf ve bevacuzimab grubunda ise +9,7 harf olarak bulunmuştur. Birinci yıl sonunda; aflibercept ile bevacuzimab ($p<0,001$) ve aflibercept ile ranibizumab ($p=0,03$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Başlangıç görme keskinliği 20/32-20/40 arasında olan hastalarda ortalama harf kazanımı aflibercept grubunda +8 harf, ranibizumab grubunda +8,3 harf ve bevacuzimab grubunda ise +7,5 harf olarak saptanmıştır. Görme keskinliği 20/50 veya daha aşağısı olanlar değerlendirildiğinde; ortalama harf kazanımı aflibercept grubunda +18,9 harf, ranibizumab grubunda +14,2 harf ve bevacuzimab grubunda +11,8 harf olarak bulunmuştur. Aflibercept ile bevacuzimab ($p<0,001$) ve aflibercept ile ranibizumab ($p=0,003$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Birinci yıl sonuçlarına göre aflibercept, ranibizumab ve bevacuzimab santrali tutan ve görme bozukluğuna yol açan DMÖ tedavisinde etkindir. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her üç ajanla da görme keskinliğinde kazanımı açısından fark yoktur. Başlangıç görme keskinliği daha kötü olanlarda aflibercept görmeyi iyileştirilmesinde diğer iki ajandan daha etkilidir (51).

Protokol T çalışmasının ikinci yıl sonuçlarında ise; görme kazanımı aflibercept grubunda +12,8 harf, ranibizumab grubunda +12,3 harf ve bevacuzimab grubunda ise +10 harf olarak bulunmuştur. İkinci yıl sonunda; aflibercept ile bevacuzimab ($p=0,02$) ve aflibercept ile ranibizumab ($p=0,03$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken aflibercept ile ranibizumab ($p=0,47$) ve ranibizumab ile bevacuzimab ($p=0,11$) arasında fark saptanmamıştır. Başlangıç görme keskinliği 20/50 veya daha aşağısı olanlar değerlendirildiğinde; ortalama harf kazanımı aflibercept grubunda +18,1 harf, ranibizumab grubunda +16,1 harf ve bevacuzimab grubunda +13,3 harf olarak

bulunmuştur. Aflibercept ile bevacizumab ($p=0,002$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken aflibercept ile ranibizumab ($p=0,18$) ve ranibizumab ile bevacizumab ($p=0,18$) arasında fark saptanmamıştır. İkinci yıl sonuçlarına göre aflibercept, ranibizumab ve bevacizumabla azalan enjeksiyon sayısı ve görme kazanımı izlenmiştir. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda görme kazanımları benzerdir. Başlangıç görme keskinliği kötü olanlarda aflibercept görmenin iyileştirilmesinde bevacizumabdan daha etkilidir ancak ranibizumabla benzerdir (52).

Protokol T çalışmasının çoklu karşılaştırma analizleri yapılmıştır. Başlangıç görme keskinliği 20/50 ve altı olanlarda birinci yıl sonunda görme keskinliğinde en fazla düzelmenin aflibercept grubunda olduğu belirtilmiştir. Fokal/grid laser tedavisinin sadece bevacizumab grubunda (birinci ve ikinci yılda), ortalama retinal kalınlıkta azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir. Ancak çoklu karşılaştırma analizleri ön yargı potansiyeli nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir (53).

VIVID ve VISTA çalışmaları birbirine benzer şekilde düzenlenmiş randomize, çift kör, aktif kontrollü faz 3 çalışmalarıdır. VIVID ve VISTA çalışmalarında; DMÖ'de intravitreal aflibercept enjeksiyonu ile laser fotokoagülasyonun 148 hafta sonunda etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya santrali içeren DMÖ olan, en iyi görme keskinliği 24-73 harf olan (20/40-20/320 arasında) hastalar dahil edilmiştir. Hastaların sadece bir gözü çalışmaya alınmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış birinci gruba 4 haftada bir 2mg aflibercept, ikinci gruba 8 haftada bir 2mg aflibercept uygulanmış ve üçüncü grup ise laser kontrol grubu olarak alınmıştır. Yirmi dördüncü hafta sonunda gerekli görülürse enjeksiyon grubuna kurtarma laser tedavisi veya laser grubuna intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanmıştır. 148 haftanın sonunda VISTA çalışmasında ortalama harf kazanımı birinci grupta +10,4 harf, ikinci grupta +10,5 harf ve üçüncü grupta +1,4 harf olarak bulunurken, VIVID çalışmasında sırasıyla birinci grupta +10,3 harf, ikinci grupta +11,7 harf ve üçüncü grupta +1,6 harf olarak bulunmuştur. 148 haftanın sonunda VISTA çalışmasında on beş harf ve üzeri görme kazanımı birinci grupta %42,9, ikinci grupta %35,8 ve üçüncü grupta %13,6 olarak bulunurken, VIVID çalışmasında on beş harf ve üzeri harf görme kazanımı birinci grupta %41,2, ikinci grupta %42,2 ve üçüncü grupta %18,9 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak VIVID ve

VISTA çalışmalarında DMÖ olan hastalarda 4 ve 8 haftada bir intravitreal aflibercept uygulanması ile kontrol laser uygulanan gruba göre 52. ve 100. haftalarda görülen anatomik ve fonksiyonel başarının 148. haftada da devam ettiği gösterilmiştir (54).

VISTA çalışmasının 12 ay uzatma çalışması ENDURANCE çalışması olarak yapılmıştır. Çalışmaya VISTA çalışmasını tamamlamış 60 DMÖ olan hasta alınmıştır. Hastalara gerekli görüldüğü durumlarda pro re nata (PRN) intravitreal 2mg aflibercept enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastalar başlangıçta 4 haftada bir kontrole çağrılmış ardışık 3 kontrolde enjeksiyon gereksinimi yoksa kontroller 8 haftaya çıkarılmıştır. Aynı şekilde 8 haftalık kontrollerde de ardışık 3 kontrolde enjeksiyon gereksinimi yoksa kontroller 12 haftaya kadar uzatılmıştır. Eğer enjeksiyon gereksinimi duyulmuş ise kontrol sıklığı 4 haftaya indirilmiştir. Başlangıçtan 12 hafta sonra, eğer hastaya 24 haftadan önce 2 veya daha fazla enjeksiyon gereksinimi duyulmuşsa laser tedavisi uygulanmıştır. Laser tedavisinden 90 gün sonrasına kadar 2 veya daha fazla enjeksiyon gereksinimi duyulmuşsa 90 günün sonunda tekrar laser tedavisi uygulanmıştır. 18 hastaya (%30) çalışma süresince ek enjeksiyon gereksinimi duyulmamıştır. 21 hastaya (%35) 6 enjeksiyondan daha az gereksinim duyulurken, 6 hastaya (%10) 12-14 arası ek enjeksiyon gereksinimi duyulmuştur. 37 hastaya (%62) ortalama 19,5 hafta sonra laser tedavisi uygulanmıştır. Sonuç olarak VISTA çalışmasında gösterilmiş olan DMÖ olan olgularda 3 yıl boyunca devam eden görme kazanımının 12 ay daha uzatılmış ENDURANCE çalışmasında da devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tedavi sıklığının giderek azaldığı hatta %30 hastada ek enjeksiyon gereksiniminin olmadığı bildirilmiştir. Maküler laser uygulamasının enjeksiyon sıklığını azaltmada anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (55).

Diyabetik maküler ödem tedavisinde uzun dönem ranibizumabın etkinliğinin değerlendirildiği PROTOKOL I çalışmasının 5 yıllık sonuçları açıklanmıştır. Başlangıçta 691 hastanın 954 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar randomize olarak ranibizumab+erken laser uygulanan, ranibizumab+geç laser uygulanan, sham+erken laser uygulanan ve triamsinolon+erken laser uygulanan olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %94'ü birinci yıl vizitini tamamlarken, %77'si beşinci yıl vizitlerini de tamamlamıştır. Beşinci yıl sonunda

ortalama harf kazanımı ranibizumab+geç laser uygulanan grupta +10 harf, ranibizumab+erken laser uygulanan grupta +8 harf, triamsinolon+erken laser ve çok geç ranibizumab uygulanan grupta +7 harf, laser ve çok geç ranibizumab uygulanan grupta ise +5 harf olarak bulunmuştur. Sonuçta santrali tutan DMÖ olan hastalarda erken veya geç laser tedavisi ile birlikte ranibizumab tedavisinin sadece laser tedavisi veya laser+triamsinolon tedavisi veya bu gruplarda başlanan çok geç ranibizumab tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (56).

2.5.2.2. Steroidler

DMÖ patofizyolojisinde VEGF artışı ana etken olarak görünmekle birlikte; pek çok inflamatuvar sitokin ve prostaglandinler de DMÖ oluşum mekanizmasında rol almaktadır. Kortikosteroid ajanlar VEGF salınımını ve vasküler geçirgenliği azaltırken lizozomal membranları ve kan-retina bariyerini stabilize ederler. Bu nedenle DMÖ tedavisinde kortikosteroid ajanlar kullanılmaktadır. Intravitreal deksametazon implant 0,7 mg (DEX implant) FDA tarafından 2014 yılında DMÖ tedavisinde kullanımı için onay almıştır. Bir diğer intravitreal kullanılan ajan olan fluocinolone acetonide insert (FAc) (Iluvien; Alimera Sciences, Alpharetta, GA), öncesinde intravitreal kortikosteroid tedavisi almış ve bu süreçte göz içi basıncı (GİB) artışı olmamış hastalarda kullanılabilmekte olup, bu ilaca DMÖ tedavisi için FDA tarafından onay verilmiştir.

DMÖ nedeniyle 0,35 mg veya 0,7 mg DEX implant uygulanan hastaların 3 yıl boyunca etkinlik ve güvenilirliklerinin değerlendirildiği MEAD çalışmasında; 3 yıl boyunca 0,35 mg DEX implant grubuna 4,4, 0,7 mg DEX implant grubuna 4,1 ve sham grubuna 3,3 enjeksiyon uygulanmıştır. 15 ve üzerinde harf kazanımı 0,35 mg DEX implant grubunda %18,4, 0,7mg DEX implant grubunda %22,2 ve sham grubunda ise %12 olarak bulunmuştur. Ortalama santral retina kalınlığı (SRK) azalması 0,35 mg DEX implant grubunda -107,9µm, 0,7 mg DEX implant grubunda -111,6 µm ve sham grubunda -41,9 µm olarak bulunmuştur. Katarakt oluşumu 0,35 mg DEX implant grubunda %64,1, 0,7 mg DEX implant grubunda %67,9 ve sham grubunda %20,4 olarak bulunmuştur. Göz içi basıncı genellikle kontrol altında tutulabilirken 0,35 mg DEX implant grubunda 1 hastada ve 0,7 mg DEX implant grubunda 2 hastada glokom cerrahisi uygulamak gerekmiştir (57).

Anti-VEGF ajanların kullanımına rağmen refrakter DMÖ'lü hastalara uygulanan DEX implantların meta analizinin değerlendirildiği Khan ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada toplam 15 çalışmadaki 3859 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak DEX implant ile görmede iyileşmenin sağlandığı ve anti-VEGF ajanlara düşük yanıtı DMÖ'lü hastalarda tedavi alternatifi olduğu bildirilmiştir (58).

Iluvien vücutta parçalanmayan yapıda olup 250µg fluosinolon asetonid içermektedir. Iluvienden başlangıçta günde 0,25µg fluosinolon asetonid salınımı olmakta ve ortalama 36 ay sonra etkinliği sonlanmaktadır. Daha önceden laser tedavi uygulanmasına rağmen refrakter DMÖ'sü olan hastalar FAME çalışmasında 3 gruba ayrılmıştır. (Birinci grup 0,2 µg/ gün intravitreal fluosinolon asetonid (IVFA), ikinci grup 0,5 µg/gün IVFA, üçüncü grup sham enjeksiyon) Üç yıl sonunda 15 harf ve üzeri kazanımı olanlar 0,2 µg/gün IVFA grubunda %28,7, 0,5µg/gün IVFA grubunda %27,8 ve sham enjeksiyon grubunda %18,9 olarak bulunmuştur. IVFA grubundaki tüm hastalar katarakt operasyonu geçirmiştir. Glokom cerrahisi gereksinimi 0,2µg/gün IVFA grubunda %4,8 ve 0,5µg/gün IVFA grubunda %8,1 olarak bulunmuştur (59).

Anti-VEGF tedavi santrali tutan DMÖ'de ilk seçenektir ancak çoğu çalışmada anti-VEGF tedavisi uygulananlarda laser tedavisi kurtarma tedavisi olarak uygulanmıştır. DRCR.net Protocol I; ranibizumabla erken veya geç laseri kombine etmiştir. Protokol T; 6 aydan sonra, RISE ve RIDE çalışmaları; 3 aydan sonra ve VIVID ve VISTA çalışmaları da ise 3 aydan sonra lasere izin vermiştir.

Mikropuls laseri DMÖ tedavisinde kullanan merkezler mevcuttur. Mikropuls laser düşük enerji kullanmakta ve retina pigment epiteli ve fotoreseptörlere kalıcı hasar vermeksizin fonksiyonlarını artırmak için milisaniye atımlar yapmaktadır. Standart laserlerin aksine aynı alana tekrar laser yapılabilir. Eşik altı mikropuls diod laser ile konvansiyonel laser tedavisinin DMÖ'de karşılaştırıldığı 6 randomize kontrollü çalışmanın meta analizi yapılmıştır. Toplam 398 gözün 203'üne mikropuls diod laser tedavisi uygulanırken, 195 göze konvansiyonel laser tedavisi uygulanmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği mikropuls diod laser tedavisi

uygulanan hastalarda daha iyi iken, SRK açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (60).

Diyabetik maküler ödemli hastalarda geniş açılı görüntüleme ve anjiyografi sonuçlarına göre intravitreal ranibizumab ve hedef retinal fotokoagülasyonunun uygulandığı DAVE çalışmasında hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki 20 hastaya sadece intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanırken, ikinci gruptaki 20 hastaya geniş açılı anjiyografi sonucuna göre 50 optik disk alanından daha fazla kapiller nonperfüzyon alanı mevcutsa hedef retina fotokoagülasyonu uygulanmıştır. Sonuç olarak iki grup arasında görsel ve anatomik olarak fark bulunamamış ve tedavi yükünde azalmaya neden olmadığı bildirilmiştir (61).

Pars plana vitrektomi epiretinal membran veya vitreomaküler traksiyon olan olgularda düşünülebilir (62). Çoğu seride görsel sonuçlardan daha iyi anatomik sonuçlar bildirilmiştir. DRCCR.net'in bir çalışmasında diğer tedavilere yanıt vermeyen olgularda vitrektominin maküla ödemi düzelttiği ancak görmede bir artışa yol açmadığını göstermiştir (63).

Bu çalışmada FFA ve OKT bulgularına göre hastaların DMÖ alt sınıflması yapıp uygun tedavi uygulanması sonucunda intravitreal tedaviye alınan yanıtlar değerlendirildi. Hangi patolojilerin tedaviye daha direnç gösterdiği analiz edildi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde Ocak 2013 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında diyabetik retinopati tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Diyabetik maküler ödem tanısı fundus muayenesi, FFA ve OKT ile konuldu. DMÖ tanısı alan çalışma kriterlerini karşılayan 78 olgunun 104 gözüne ait kayıtlar incelendi. Çalışmanın yapılabilmesi için K.T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 19.11.2021 tarihinde 24237859-822 sayılı etik onayı alındı. Hastalardan onam formu alındı. Çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Tip 2 Diyabete bağlı maküler ödemin olması
- Tanı sonrası en az 3 kez ardışık intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılmış olması
- Dosya kayıtlarında tedavi öncesi ve kontrol muayenesinde Snellen Eşeliyle 5 metre mesafeden görme keskinliği alınmış, biomikroskop ile ön segment ve fundus muayenesi yapılmış ve OKT de başlangıç ve tedavi sonrası maküler çekimlerin yapılmış olması
- Hastaların en az 1 yıl izlenmiş olması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, Ven tıkanıklığı gibi makülayı etkileyen diğer hastalıkların olması
- Vitrektomi öyküsü olması
- Maküla bölgesine fokal veya grid lazer yapılması
- Çalışma öncesi anti-VEGF alan
- İskemi nedeniyle çalışma öncesi 6 ay içerisinde lazer fotokoagülasyon yapılması
- OKT çekimini etkileyecek düzeyde kataraktı veya vitre hemorajisinin olması

- Fovea merkezinde skar olması

Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik verileri dahilinde; yaş, cinsiyet, diyabetin tipi ve süresi sorgulanmıştır. Hastanın başvuru sırasında ve tedavi sonrası Snellen eşeli ile 5 metreden görme keskinliği, toplam enjeksiyon sayısı, takip süresi kaydedilmiştir. Ayrıca hastalara spektral domain OKT (RTVue, Optovue, Inc., Fremont, CA) çekilerek diffüz DMÖ, KMÖ, subretinal sıvı, retina katmanlarında morfolojik bozukluk (DRIL), sert eksuda, hiperefraktif odak varlığı, elipzoid zonun durumu, vitreoretinal arayüz bozuklukları, başlangıç ve son retinal kalınlık değerlendirildi. Ultra geniş alan FFA (Optos, California, Optos PLC, Dunfermline, UK) çekilerek iskemi varlığı ve maküla damar yapısı değerlendirildi.

Hastaların görme keskinliği ölçümlerinde Snellen eşelindeki değerler istatistiksel analiz için logMAR eşdeğerlerine çevrildi.

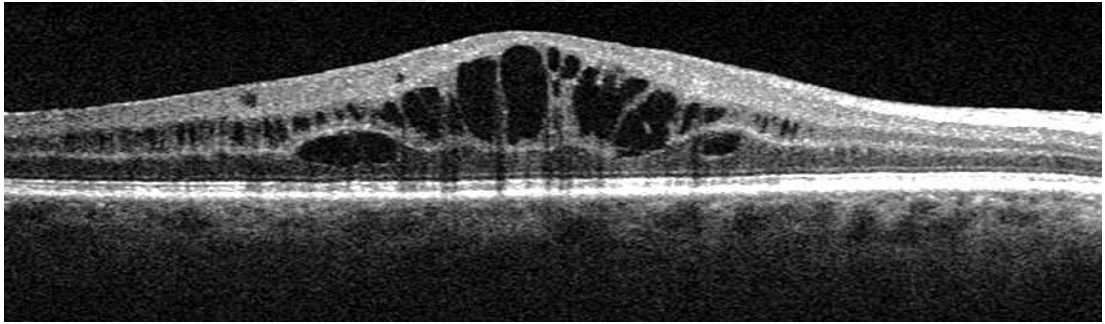
Maküler ödem genel olarak ETDRS kriterlerine göre değerlendirildi. ETDRS'ye göre klinik olarak anlamlı maküler ödem; (64)

- 1) Foveal avasküler bölge merkezinde veya 500 mikron uzağında retina kalınlaşmasına neden olan ödem.
- 2) Foveal avasküler bölge merkezinde veya 500 mikron uzağında, bitişindeki retinada kalınlaşmayla birlikte izlenen sert eksüdalar
- 3) Herhangi bir bölümü foveal avasküler bölge merkezine bir disk mesafesi uzaklıkta olan, en az bir disk çapı büyüklükte alan ya da alanlarda retina kalınlaşması.

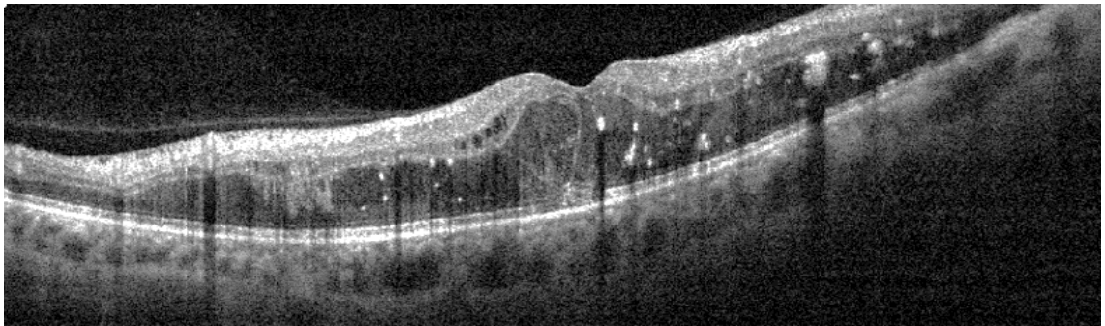
OKT de yatay ve dikey 6 mm'lik kesitler alınarak foveadan geçen yatay kesit değerlendirme amacıyla kullanıldı. Bu kesit üzerinde retina kalınlıkları cihazda bulunan yazılımla manuel olarak ölçüldü. OKT ile her iki gözde fovea merkezli santral 6 mm'lik dairedeki ortalama retinal kalınlık hesaplandı. Fovea merkez olmak üzere üç disk çapı (4500 mikron) alanda yer alan lokalize herhangi bir retina kalınlaşması veya sert eksüdanın varlığı fokal diyabetik maküla ödemi olarak (şekil 8), fovea merkezini içine alan, üç veya daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşmaları diffüz DMÖ (şekil 9) olarak değerlendirildi (64). Kistoid boşlukların yatay çapının $\geq 600\mu\text{m}$ olması dev kistoid değişiklik (şekil 10) olarak değerlendirildi

(65). Ayrıca subretinal sıvı, sert eksuda, hiperefraktif odakların olması, epiretinal membran ve vitreomaküler traksiyon gibi vitreoretinal arayüz bozukluklarının varlığına göre değerlendirildi (66). Fovea merkezli 1mm alanda Elipsoid zonun yapısı değerlendirildi. EZ sağlam veya bozuk olarak sınıflandırıldı.

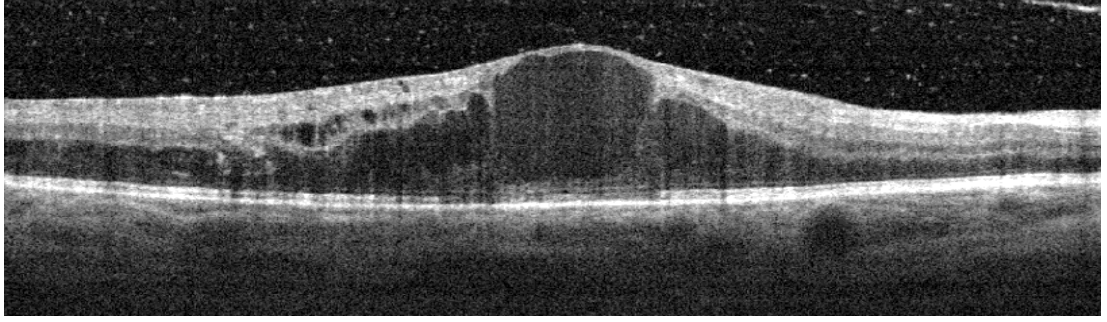
DMÖ OKT bulgularına göre 1-diffüz maküler ödem, 2-kistoid maküler ödem, kistoid değişiklikler ve 3-dev kistoid değişiklikler olarak başlıca 3 gruba ayrıldı. Ayrıca her bir grupta seröz maküla dekolmanı, sert ekuda, elipsoid zon bozukluğu ve vitreomaküler ara yüzey bozukluğunun olması durumuna göre grup 1 (diffüz), grup 2 (diffüz + smd), grup 3 (diffüz + arayüz bozukluğu), grup 4 (diffüz + sert eksuda), grup 5 (kistoid), grup 6 (kistoid + smd), grup 7 (kistoid + arayüz bozukluğu), grup 8 (kistoid + sert eksuda), grup 9 (kistoid dejenerasyon), grup 10 (kistoid dejenerasyon + smd), grup 11 (kistoid dejenerasyon + sert eksuda) olmak üzere 11 alt gruba ayrılarak değerlendirildi.



Şekil 8. OKT’de kistoid maküler ödem

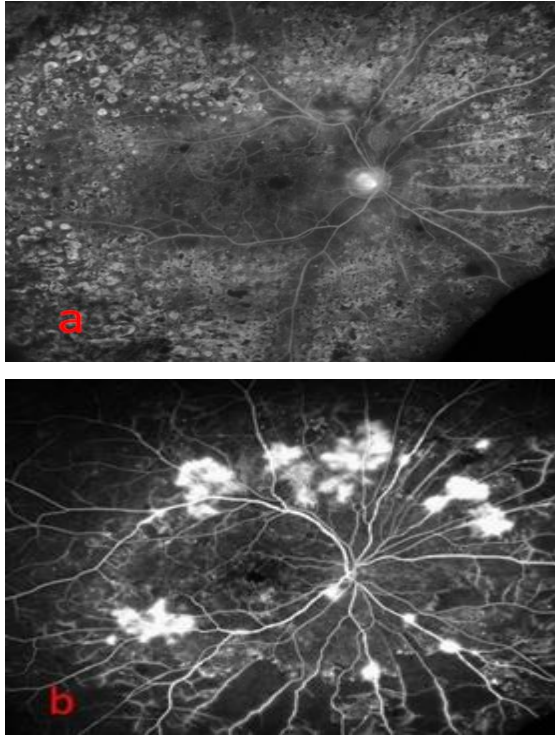


Şekil 9. OKT’de diffüz ödem



Şekil 10. OKT’de kistoid dejenerasyon

Hastalara FFA (Optos, California, Optos PLC, Dunfermline, UK) öncesinde kontrendikasyon oluşturabilecek durumlar sorgulandı. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. % 0,5 tropikamid damla ile pupil dilatasyonu sağlandı. Hastalara 5 ml % 10’luk sodyum flöresein intravenöz olarak amtekubital venden verildi. Enjeksiyon sonrası prearteryel, arteryel, arteryovenöz ve venöz aşama görüntüleri gösteren FFA çekimleri kaydedildi. FFA görüntüleri incelenerek damarlarda sızıntı olması, anevrizma yaygınlığı ve maküler damar yapısı değerlendirildi. Hastalar FFA bulgularına göre iskemi görülmeyen, sadece makülada ve ekvator arkasında iskemi görülen, sadece periferde iskemi görülen ve tüm retinada iskemi görülen olmak üzere 4 grupta incelendi.



Şekil 11. a) Sadece makülada iskemi, b) Tüm retinada iskemi

İntravitreal Enjeksiyon Uygulama Yöntemi

Enjeksiyonların hepsi ameliyathane şartlarında ve steril ortamda yapıldı. Hastaların enjeksiyon yapılacak göze lokal anestezi %0,5 proparakain (Alcaine®, Alcon) damlatıldı. Göz kapakları ve etrafı povidon-iyot (Batticon solüsyon %5) ile temizlendi. Kullanılacak olan anti-VEGF ajan üst temporal kadrandan limbusun fakiklerde 4 mm, psödo faklarda 3,5 mm gerisinden (pars plana) 30 gauge (G) iğne ile vitreus içine enjekte edildi. Steril ekartör çıkartılıp oksitetrasiklin içeren göz merhemi (Terramycine) sürülerek göz bandaj ile kapatıldı. Tüm vakalarda enjeksiyondan sonra bir hafta süreyle günde 8 kez %0,3 Ofloksasin (Exocin®, Alcon) göz damlası kullanması önerildi. Hastalar gözlerinde ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerin oluşması durumunda hemen kliniğe başvurusu konusunda uyarıldı.

Her enjeksiyon sonrası hastalar 1. ayda kontrole çağrıldı. Kontrollerde tüm hastaların rutin oftalmolojik muayeneleri EDGK ön-arka segment değerlendirilmesi yapıldı ve OKT çekilerek değişiklikler incelendi. Görme keskinliğinde 0,1 logMAR'dan daha fazla artış kötüleşme olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 22 (Chicago, IL, USA) bilgisayar paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde kullanıldı.

Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Bağımlı grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uygun olanlar için eşleştirilmiş örnekler paired t testi, uygun olmayan grupların karşılaştırmalarında wilcoxon testi, parametrik verilerin karşılaştırılmasında t testi, nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grubun ölçümsel verileri parametrik verilerde ANOVA nonparametrik verilerde Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası oranlardaki farklılığın belirlenmesinde kesikli değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası oranların karşılaştırılmasında binominal ki kare testi kullanıldı. Ayrıca görme

keskinliği ve retina kalınlılığı değişimlerini etkileyen parametrelerin etki gúcünün belirlenmesinde logistik regresyon analizi kullanıldı. Tım istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Parametrelerin birbirleri ile ilişkisini incelemek için korelasyon analizi yapıldı. Hastalara tedavi uygulanmasından sonra tedaviye cevapları kriter alınarak BCVA'yı etkileyen değişkenlerin ve etkileme gúclerinin değerlendirilmesinde lineer regresyon analizi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 78 hastanın 104 gözü dahil edildi. 104 gözün 52'si sağ 52'si sol gözdü. Hastaların 46'sı (%59) erkek, 32'si kadın (%41) olup, yaş ortalaması $60,4 \pm 10,09$ (36-82) idi. Hastaların tümünde tip 2 diyabet olup ortalama diyabet süresi $15,93 \pm 7,22$ (2-34) yıld. 104 gözün 56'sında (%53,8) NPDR, 48'inde (%46,2) PDR mevcuttu. Hastaların ortalama takip süresi $3,35 \pm 2,88$ (1-15) yıld. Hastalara takip süresince ortalama $6,25 \pm 3,04$ (3-12) anti-VEGF enjeksiyon yapıldı. (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

		n	%
Cinsiyet (n:78)	Kadın	32	41
	Erkek	46	59
Etkilenen Göz	Sağ	52	50
	Sol	52	50
Drp Evresi	NPDR	56	53,8
	PDR	48	46,2
		Ort±SS (Min-Maks)	
Yaş (yıl)		$60,4 \pm 10,09$ (36-82)	
Takip Süresi (yıl)		$3,35 \pm 2,88$ (1-15)	
Diyabet Süresi (yıl)		$15,93 \pm 7,22$ (2-34)	
Ortalama yapılan anti-VEGF sayısı		$6,25 \pm 3,04$ (3-12)	

Başlangıç muayenelerinde hastaların çekilen OKT görüntülerinde 16 gözde (%15,4) elipsoid zonun bozuk olduğu, 28 gözde (%26,9) SMD olduğu, 64 gözde (%61,5) DRIL olduğu, 58 gözde (%55,8) sert eksuda olduğu ve 14 gözde (%13,4) ERM ve 4 gözde (%3,8) VMT olmak üzere toplam 18 gözde arayüzey bozukluğu olduğu tespit edildi. (Tablo 2)

Tablo 2. Hastaların maküler ödem tipine göre OKT bulgularının dağılımı

	Diffüz Maküler Ödem (n:24)		Kistoid Maküler Ödem (n:74)		Kistoid Dejenerasyon (n:6)	
	n	%	n	%	n	%
Elipsoid zon						
A: Sağlam	19	%79,1	63	%85,1	6	%100
B: Bozuk	5	%20,9	11	%14,9	0	0
SMD						
A: Var	12	%50,0	16	%21,6	0	0
B: Yok	12	%50,0	58	%78,4	6	%100
DRIL						
A: Var	12	%50,0	47	%63,5	5	%83,3
B: Yok	12	%50,0	27	%36,5	1	%16,7
Sert eksuda						
A: Var	17	%70,8	38	%51,4	3	%50,0
B: Yok	7	%29,2	36	%48,6	3	%50,0
Arayüz bozukluğu						
A: Erm	7	%29,2	7	%9,5	0	0
B: Vmt	1	%4,1	3	%4,0	0	0
C: Yok	16	%66,7	64	%86,5	6	%100

Hastaların DRP evrelerine göre OKT bulgularının dağılımı tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların DRP evrelerine göre OKT bulguları dağılımı

	NPDR		PDR	
	(n=56)		(n=48)	
Elipsoid Zon	n %		n %	
Normal	49	%87,5	39	%81,2
Bozuk	7	%12,5	9	%18,8
SMD				
Var	17	%30,4	11	%22,9
Yok	39	%69,6	37	%77,1
DRIL				
Var	30	%53,6	34	%70,8
Yok	26	%46,4	14	%29,2
Sert Eksuda				
Var	31	%55,4	27	%56,3
Yok	25	%44,6	21	%43,4
Arayüzey Bozukluğu				
Yok	49	%87,5	37	%77,1
Erm	5	%8,9	9	%18,8
Vmt	2	%3,6	2	%4,1

Hastaların DRP evrelerine göre görme keskinliği ortalamaları tablo 4’de gösterilmiştir. Her iki evrede tedavi sonrası görme keskinliğinde tedavi öncesine göre çok az bir düşüş görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Diyabetik retinopati evresine göre görme keskinlikleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrası görme keskinliği NDPR grubunda PDR grubuna göre daha yüksek olup aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (sırasıyla p=0,028, p=0,021)

Tablo 4. Hastaların DRP evrelerine göre tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (logMAR)	Tedavi sonrası (logMAR)	P değeri
NPDR	0,41±0,332	0,46±0,392	0,507
PDR	0,66±0,543	0,68±0,531	0,905

Hastaların çekilen FFA görüntüleri değerlendirildiğinde 48 gözde (%46,2) ekvator arkasında, 15 gözde (%14,4) tüm retinada iskemi olduğu, 35 gözde (%33,7) ise iskemi bulunmadığı gözlemlendi. Arka kutupta iskemi olmadan sadece periferde iskemi görülen olgu yoktu. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların FFA’da iskemi lokalizasyon dağılımı

FFA İskemi	n	%
Yok	35	33,7
Ekvator arkası	48	46,2
Tüm Retina	15	14,4

Hastaların diyabetik maküler ödem tipine göre OKT bulgularının dağılımına bakıldığında sert eksuda 38 gözle en sık kistoid tipte, seröz maküla dekolmanı 17 gözle en sık kistoid tipte olduğu görüldü. Arayüz bozukluğu diffüz tipte 8 gözde kistoid tipte 10 gözde görülmüş olup kistoid dejenerasyon tipinde bu bulguya rastlanılmamıştır.

Hastaların diyabetik maküler ödem tipine göre OKT bulguları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. DMÖ tipine göre çalışmada değerlendirilen OKT patolojilerin alt gruplarının dağılımı

	Kistoid Ödem (n=74)	Diffüz Ödem (n=24)	Kistoid dejenerasyon (n=6)
OKT Bulgusu			
Sert eksuda	23 (%31,1)	5 (%20,8)	3 (%50)
Seröz Maküla Dekolmanı	5 (%6,8)	0	0
Arayüz bozukluğu	6 (%8,1)	4 (%16,6)	0
Sert eksuda + SMD	11 (14,9)	10 (%41,6)	0
Sert eksuda + Arayüz bozukluğu	4 (%5,4)	2 (%8,3)	0
SMD +Arayüz Bozukluğu	0	2 (%8,3)	0
SMD + Sert eksuda + Arayüz bozukluğu	0	0	0

Hastaların tedavi başlangıcındaki ilk görme keskinlikleri ortalama $0,53 \pm 0,45$ logMAR (0,00-2,10) ve santral retina kalınlığı ortalama $402,20 \pm 167,01 \mu$ (139-852) olup, tedavi sonrası son görme keskinliği ortalama $0,56 \pm 0,473$ logMAR (0,00-2,10) ve santral retina kalınlığı ortalama $348,24 \pm 152,64 \mu$ (78-811) bulundu. İstatiksel olarak ilk görme ve son görme keskinlikleri açısından anlamlı fark yokken ($p=0,437$), santral retina kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). Hastalara takip süresince ortalama $6,25 \pm 3,04$ (3-12) anti-VEGF enjeksiyon yapıldı. (Tablo 7)

Takip süresince görme keskinliğinde 43 gözde (%41,3) iyileşme, 46 gözde (%44,2) kötüleşme olurken, 15 gözde (%14,4) değişme olmadığı görüldü. 35 göze (%33,7) anti-VEGF tedavisine ek olarak subtenon steroid enjeksiyonu, eşikaltı lazer gibi ek tedaviler uygulandı. DMÖ gruplarına göre kistoid ödem grubunda 27 göze, diffüz ödem grubunda 7 göze, ve kistoid dejenerasyon grubunda 1 göze ek tedavi

uygulanmış olup gruplar arasında ek tedavi alma açısından istatistiksel olarak fark bulunamadı. (p=0,533)

Tablo 7. Hastaların tümünün tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri ve santral retina kalınlıkları değişimlerinin karşılaştırılması

n=104	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Görme Keskinliği (logMAR)	0,53± 0,45	0,56±0,473	0,437
Santral Retina Kalınlığı (µm)	402,20±167,01	348,24±152,64	0,002

DMÖ gruplarına göre görme keskinliği karşılaştırılmasında; başlangıçta en iyi ortalama görme keskinliği kistoid ödem grubunda olup ortalama 0,50±0,465 logMAR (0,00-2,10) iken tedavi sonrası görme keskinliği ortalama 0,55±0,473 logMAR (0,00-1,20) idi. (p=0,502) Diffüz ödem grubunda tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,60±0,462 logMAR (0,00-1,80) iken tedavi sonrası 0,59±0,521 logMAR (0,00-2,10) idi. (p=0,820) Kistoid dejenerasyon grubunda tedavi öncesi görme keskinliği ortalama 0,58±0,376 logMAR (0,20-1,10) iken tedavi sonrası ortalama 0,46±0,271 logMAR (0,15-0,70) olarak belirlendi. (p=0,225) Sonuç olarak kistoid ödem grubunda görme keskinliğinde azalma görülürken diffüz ödem ve kistoid dejenerasyon gruplarında görme keskinliğinde az da olsa bir miktar artış tespit edilmiştir. Ancak hiçbir grupta görme keskinliğindeki değişim anlamlı bulunmamıştır. (tablo 8) Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (sırasıyla p=0,404, p=0,967)

Tablo 8. Hastaların maküla ödem tipine göre tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (logMAR)	Tedavi sonrası (logMAR)	P değeri
Kistoid Ödem (n=74)	0,50±0,465	0,55±0,473	0,502
Diffüz Ödem (n=24)	0,60±0,462	0,59±0,521	0,820
Kistoid Dejenerasyon (n=6)	0,58±0,376	0,46±0,271	0,225

Hastaların OKT bulgularına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama görme keskinlikleri değerlendirildiğinde DRIL görülen grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği $0,67\pm0,491$ logMAR (0,00-2,10) iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği $0,70\pm0,504$ logMAR (0,00-2,10), elipsoid zon bozukluğu görülenlerin tedavi öncesi ortalama görme keskinliği $1,00\pm0,563$ logMAR (0,40-2,10) iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği $1,11\pm0,576$ logMAR (0,20-2,10), seröz maküla dekolmanı görülenlerin tedavi öncesi ortalama görme keskinliği $0,62\pm0,495$ logMAR (0,10-2,10) iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği $0,59\pm0,498$ logMAR (0,05-2,10), sert eksuda görülenlerin tedavi öncesi ortalama görme keskinliği $0,55\pm0,448$ logMAR (0,00-2,10) iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği $0,59\pm0,484$ logMAR (0,00-2,10), arayüz bozukluğu görülenlerin tedavi öncesi ortalama görme keskinliği $0,85\pm0,587$ logMAR (0,10-2,10) iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği $0,88\pm0,621$ logMAR (0,15-2,10) idi. Görme keskinliği anlamlı olmasa da sadece SMD olan grupta bir miktar artış gözlemlendi. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası görme keskinlikleri açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu. (tablo 9) Gruplar arasında görme keskinliği değerlendirildiğinde tedavi öncesi elipsoid zon bozukluğu olan grup ile sert eksuda arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,022$), tedavi sonrası seröz maküla dekolmanı olan grup ile elipsoid zon bozukluğu olan grup arasında ve sert eksuda grubu ile elipsoid zon bozukluğu olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (sırasıyla $p=0,017$, $p=0,0069$). (tablo 9)

Tablo 9. OKT bulgularına göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (logMAR)	Tedavi sonrası (logMAR)	P değeri
DRIL (n=64)	0,67±0,491	0,70±0,504	0,812
Elipsoid Zon Bozukluğu (n=16)	1,00±0,563	1,11±0,576	0,545
Seröz Maküla Dekolmanı (n=28)	0,62±0,495	0,59±0,498	0,396
Sert Eksuda (n=58)	0,55±0,448	0,59±0,484	0,794
Arayüz Bozukluğu (n=18)	0,85±0,587	0,88±0,621	0,670

DRIL görülen 64 gözün 38'inde görme keskinliğinde iyileşme, 26'sında kötüleşme olduğu görüldü. (p=0,174) Elipsoid zon bozukluğu görülen 16 gözün 8'inde görme keskinliğinde iyileşme görülürken 8'inde kötüleşme olduğu görüldü. (p=0,190) Seröz maküla dekolmanı görülen 28 gözün 20'sinde görme keskinliğinde iyileşme görülürken 8'inde kötüleşme olduğu görüldü. (p=0,365) Sert eksuda görülen 58 gözün 36'sında görme keskinliğinde iyileşme görülürken 22'sinde kötüleşme olduğu görüldü. (p=0,573) Arayüz bozukluğu görülen 18 gözün 9'unda görme keskinliğinde iyileşme görülürken 9'unda kötüleşme olduğu görüldü. (p=0,160) (Tablo 10)

Tablo 10. Maküler ödem tipine göre ek bulgu içeren olguların görme keskinliğindeki değişimi

	Diffüz Maküler Ödem (n=24)		Kistoid Maküler Ödem (n=74)		Kistoid Dejenerasyon (n=6)	
	n	%	n	%	n	%
Sadece DRIL						
A: İyileşme	8	%33,3	6	%8,1	2	%33,3
B: Kötüleşme	4	%16,7	2	%2,7	1	%16,7
DRIL ve Ek bulgu						
A: İyileşme	0	%0	19	%25,7	2	%33,3
B: Kötüleşme	0	%0	20	%27,0	0	%0
Elipsoid Zon Bozukluğu ve Ek bulgu						
A: İyileşme	2	%8,3	6	%8,1	0	0
B: Kötüleşme	3	%12,5	5	%6,8	0	0
Sadece Seröz Maküla Dekolmanı						
A: İyileşme	0	0	4	%5,4	0	0
B: Kötüleşme	0	0	1	%1,4	0	0

Seröz Maküla Dekolmanı ve Ek Bulgu				
A: İyileşme	8	%33,3	8	%10,8
B: Kötüleşme	3	%12,5	4	%5,4
Sadece Sert Eksuda				
A: İyileşme	1	%4,2	4	%5,4
B: Kötüleşme	0	%0	2	%2,7
Sert Eksuda ve Ek bulgu				
A: İyileşme	12	%50,0	17	%23,0
B: Kötüleşme	4	%16,7	15	%20,3
Sadece Arayüz Bozukluğu				
A: İyileşme	0	%0	1	%1,4
B: Kötüleşme	1	%4,2	0	%0
Arayüz Bozukluğu ve Ek Bulgu				
A: İyileşme	4	%16,7	4	%5,4
B: Kötüleşme	3	%12,5	5	%6,8

Hastaların OKT bulgularına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral retina kalınlık ortalamaları tablo 12’de gösterilmiştir. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral retinal kalınlıkları karşılaştırıldığında DRIL grubunda ($p=0,004$) ve arayüz bozukluğu grubunda ($p=0,050$) istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken diğer gruplarda anlamlı farklılık yoktu. (tablo 12) Tedavi öncesi santral retina kalınlığı karşılaştırıldığında seröz maküla dekolmanı olan grup ile arayüz bozukluğu olan grup arasında ($p=0,044$), seröz maküla dekolman olan grup ile DRIL olan grup arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo 11. OKT bulgularının ek bulgular içermeye durumuna göre dağılımı

	Ek Bulgu Yok		Ek bulgu Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
DRIL	23	(%35,9)	41	(%64,1)	64	(%100)
Elipsoid Zon Bozukluğu	0		16	(%100)	16	(%100)
SMD	5	(%17,9)	23	(%82,1)	28	(%100)
Sert Eksuda	8	(%13,8)	50	(%86,2)	58	(%100)
Arayüz Bozukluğu	2	(%11,1)	16	(%88,9)	18	(%100)

Tablo 12. OKT’ deki patolojilere göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlığının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (µm)	Tedavi sonrası (µm)	P değeri
DRIL	465,64±161,29	400,25±164,36	0,004
Elipsoid Zon Bozukluğu	411,81±211,94	345,75±173,15	0,121
Seröz Maküla Dekolmanı	318,11±138,64	321,75±172,10	0,891
Sert Eksuda	384,64±155,33	359,29±159,34	0,292
Arayüz Bozukluğu	467,89±161,99	383,89±171,04	0,050

OKT sınıflamasına göre alt gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlığındaki değişim karşılaştırıldığında seröz maküla dekolmanı ve sert eksuda olanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,009$) DRIL görülen 64 gözün 41’inde santral retina kalınlığında iyileşme görülürken, 23’ünde kötüleşme olduğu görüldü. ($p=0,033$) Elipsoid zon bozukluğu görülen 16 gözün 7’sinde santral retina kalınlığında iyileşme görülürken 9’unda kötüleşme olduğu görüldü. ($p=0,804$) Seröz maküla dekolmanı görülen 28 gözün 12’inde santral retina kalınlığında iyileşme görülürken 16’sında kötüleşme olduğu görüldü. ($p=0,572$) Sert eksuda görülen 58 gözün 31’inde santral retina kalınlığında iyileşme görülürken 27’sinde kötüleşme olduğu görüldü. ($p=0,694$) Ara yüzey

bozukluğu görülen 18 gözün 13'ünde santral retina kalınlığında iyileşme görülürken 5'inde kötüleşme olduğu görüldü. (p=0,096) (Tablo 14)

Tablo 13. Maküler ödem varlığında ek bulgular içermeye durumuna göre santral retina kalınlıklarındaki değişim

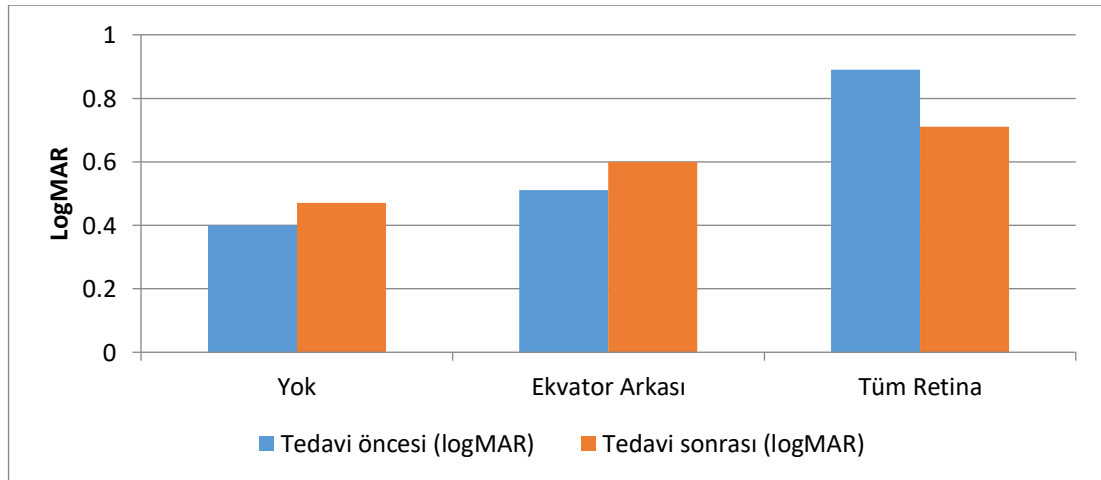
	Diffüz Maküler Ödem (n=24)		Kistoid Maküler Ödem (n=74)		Kistoid Dejenerasyon (n=6)	
	n	%	n	%	n	%
DRIL						
A: İyileşme	8	%33,3	28	%37,8	5	%83,3
B: Kötüleşme	4	%16,7	19	%25,7	0	0
Elipsoid Zon Bozukluğu						
A: İyileşme	2	%8,3	7	%9,5	0	0
B: Kötüleşme	3	%12,5	4	%5,4	0	0
Seröz Maküla Dekolmanı						
A: İyileşme	3	%12,5	8	%10,8	0	0
B: Kötüleşme	8	%33,3	9	%12,2	0	0
Sert Eksuda						
A: İyileşme	8	%33,3	20	%27,0	3	%50,0
B: Kötüleşme	9	%37,5	18	%24,3	0	0
Arayüz Bozukluğu						
A: İyileşme	6	%25,0	7	%9,5	0	0
B: Kötüleşme	2	%8,3	3	%4,1	0	0

Tablo 14. OKT’de ek bulguların varlığına göre hastaların santral retina kalınlığındaki değişimi

	Azalma		Artma		P değeri
	n	%	n	%	
DRIL (n=64)	41	(%64,1)	23	(%35,9)	0,033
Elipsoid Zon Bozukluğu (n=16)	7	(%43,8)	9	(%56,2)	0,804
Seröz Maküla Dekolmanı (n=28)	12	(%42,9)	16	(%57,1)	0,572
Sert Eksuda (n=58)	31	(%53,4)	27	(%46,6)	0,694
Arayüz Bozukluğu (n=18)	13	(%72,2)	5	(%27,8)	0,096

FFA’daki iskemi lokalizasyonlarına göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ortalamaları grafik 1’de gösterilmiştir. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası görme keskinlikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arası tedavi öncesi görme keskinlikleri karşılaştırıldığında iskemi görülmeyen ve tüm retinada iskemi görülen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken ($p=0,028$), tedavi sonrası görme keskinliklerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Grafik 1. FFA’daki iskemi lokalizasyonuna göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama görme keskinliklerinin karşılaştırılması grafiği



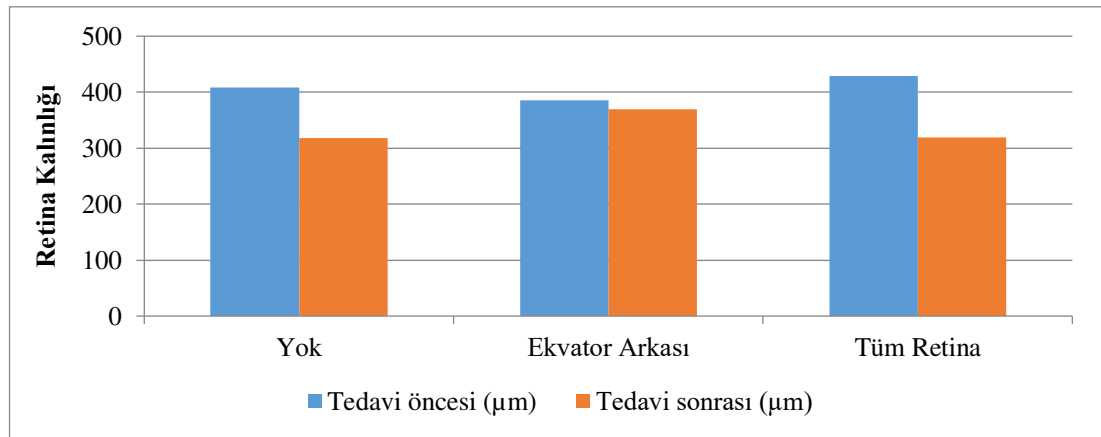
Hastaların FFA'daki iskemi lokalizasyonuna göre hastaların görme keskinliğindeki değişim oranları tablo 15'te gösterilmiştir. Hastaların iskemi varlığına göre yapılan sınıflamada üç grupta da görme keskinliğindeki iyileşme oranları daha yüksek olup gruplardaki görme keskinliğindeki değişim karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p=0,090$, $p=0,193$, $p=0,302$)

Tablo 15. FFA'daki iskemi lokalizasyonuna göre hastaların görme keskinliğindeki değişim oranları

	İyileşme		Kötüleşme		P değeri
	n	%	n	%	
İskemi					
Yok (n=35)	22	(%62,9)	13	(%37,1)	0,090
Ekvator Arkası (n=48)	30	(%62,5)	18	(%37,5)	0,193
Tüm Retina (n=15)	11	(%73,3)	4	(%26,7)	0,302

FFA'daki iskemi lokalizasyonlarına göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlık ortalamaları grafik 2'de gösterilmiştir. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası santral retina kalınlıkları karşılaştırıldığında iskemi görülmeyen ($p=0,006$) ve tüm retinada iskemi görülen ($p=0,011$) grupta istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Grafik 2. FFA'daki iskemi lokalizasyonuna göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlıklarının değişim grafiği



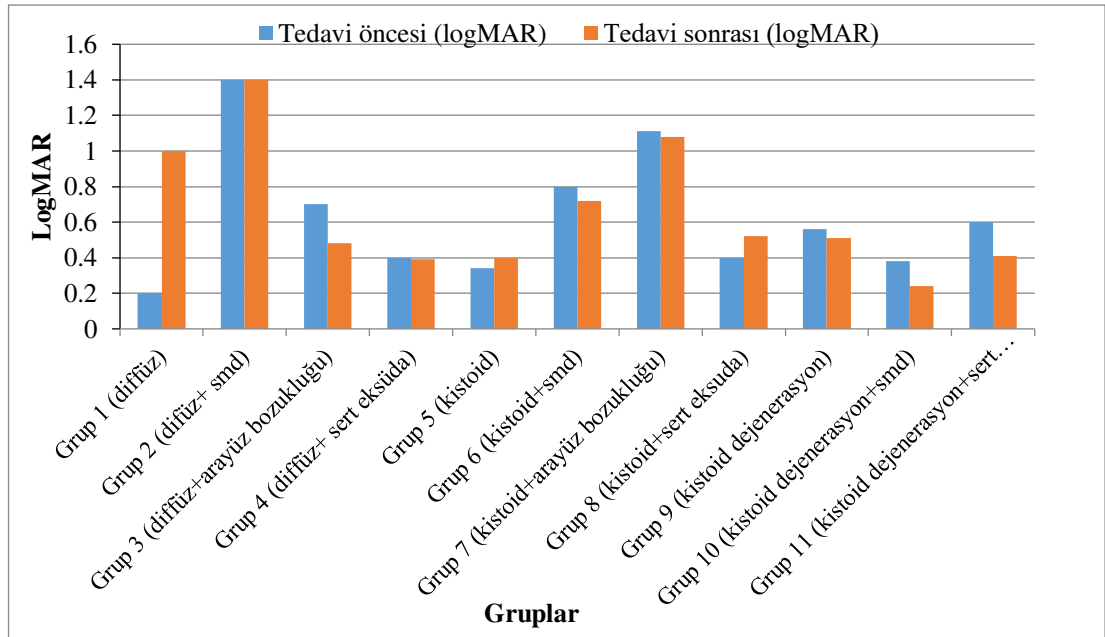
Hastaların FFA'daki iskemi lokalizasyonuna göre santral retina kalınlığındaki değişim oranları tablo 16'da gösterilmiştir. Hastaların iskemi varlığına göre yapılan sınıflamada üç grupta da santral retina kalınlığındaki iyileşme oranları daha yüksek olup gruplardaki retina kalınlığındaki değişim karşılaştırıldığında iskemi olmayan grup ve tüm retina grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. (p=0,017, p=0,035)

Tablo 16. FFA'daki iskemi lokalizasyonuna göre hastaların santral retina kalınlığındaki değişim oranları

	İyileşme		Kötüleşme		P değeri
İskemi	n	%	n	%	
Yok (n=35)	25	(%71,4)	10	(%28,6)	0,017
Ekvator Arkası (n=48)	27	(%56,2)	21	(%43,8)	0,471
Tüm Retina (n=15)	12	(%80,0)	3	(%20,0)	0,035

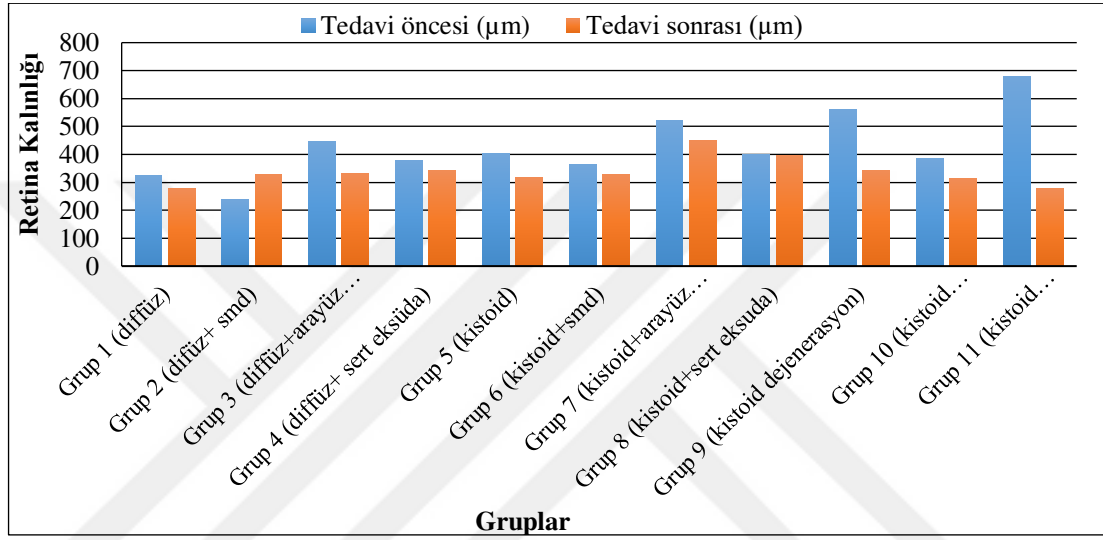
Hastaların patolojilerinin kombinasyonlarına göre oluşturulan grupların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ortalamaları grafik 3'te gösterilmiştir. Grup 1, grup 5 ve grup 8'de görme keskinliğinde azalma görülürken diğer gruplarda artış görülmektedir.

Grafik 3. Hastaların patolojilerinin kombinasyonlarına göre oluşturulan alt grupların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin değişim grafiği



Hastaların patolojilerinin kombinasyonlarına göre oluşturulan alt grupların tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlık ortalamaları grafik 4’te gösterilmiştir. Grup 2’de santral retina kalınlığında artış görülürken diğer gruplarda azalma görülmektedir.

Grafik 4. Hastaların patolojilerinin kombinasyonlarına göre oluşturulan grupların tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlıklarının değişim grafiği



Tablo 17. Hastaların maküla ödem tipi ve OKT bulgularına göre tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliklerinin karşılaştırılması

	Görmede Azalma		Görmede Artma		P değeri
	n	%	n	%	
Kistoid Maküler Ödem (n=74)	35	(%47,3)	39	(%52,7)	0,449
Diffüz Maküler Ödem (n=24)	10	(%41,7)	14	(%58,3)	0,794
Kistoid Dejenerasyon (n=6)	1	(%16,7)	5	(%83,3)	0,319
Sert Eksüda (n=58)	22	(%37,9)	36	(%62,1)	0,573
DRIL (n=64)	26	(%40,6)	38	(%59,4)	0,174
SMD (n=28)	8	(%28,6)	20	(%71,4)	0,365
Arayüz Bozukluğu (n=18)	9	(%50)	9	(%50)	0,160
Elipsoid Zon Bozukluğu (n=16)	8	(%50)	8	(%50)	0,190

Hastaların DMÖ grupları ve OKT bulgularına göre görme değişimine bakıldığında KMÖ grubunda görmede artma en fazla %68,8 ile SMD, en az ise %50 ile arayüz bozukluğu grubunda görüldü. Diffüz maküler ödem grubunda görmede artma en fazla %76,5 ile sert eksuda, en az ise %40 ile EZ bozukluğu grubunda görüldü. Kistoid dejenerasyon grubunda görmede artma en fazla %100 ile sert eksuda, en az ise %80 ile DRIL grubunda görüldü.

Tablo 18. Hastaların DMÖ grupları ve OKT bulgularına göre görme değişimi

	Kistoid Maküler Ödem (n=74)			Diffüz Maküler Ödem (n=24)			Kistoid Dejenerasyon (n=6)	
	Görmede Azalma	Görmede Artma		Görmede Azalma	Görmede Artma		Görmede Azalma	Görmede Artma
	n %	n %		n %	n %		n %	n %
Sert Eksuda (n=38)	18 %47,4	20 %52,6	Sert Eksuda (n=17)	4 %23,5	13 %76,5	Sert Eksuda (n=3)	0	3 %100
DRIL (n=47)	22 %46,8	25 %53,2	DRIL (n=12)	3 %25	9 %75	DRIL (n=5)	1 %20	4 %80
SMD (n=16)	5 %31,2	11 %68,8	SMD (n=12)	3 %25	9 %75	SMD (n=0)	0	0
Arayüz Bozukluğu (n=10)	5 %50	5 %50	Arayüz Bozukluğu (n=9)	4 %50	4 %50	Arayüz Bozukluğu (n=0)	0	0
EZ Bozukluğu (n=11)	5 %45,5	6 %54,5	EZ Bozukluğu (n=5)	3 %60	2 %40	EZ Bozukluğu (n=0)	0	0

Hastaların OKT bulguları ile tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ve santral retina kalınlığı arasındaki korelasyon incelendiğinde; arayüz bozukluğu ile tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu ($p<0,01$, $r=0,279$, $p<0,01$, $r=0,267$), elipzoid zon bozukluğu ile hem tedavi öncesi ve hemde tedavi sonrası görme keskinliği arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu ($p<0,01$, $r=0,388$, $p<0,01$, $r=0,424$), seröz maküla dekolmanı ile tedavi öncesi santral retina kalınlığı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu ($p<0,01$, $r=-0,255$), DRIL ile tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ve santral retina kalınlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu ($p<0,01$, $r=0,432$, $r=0,386$, $r=0,472$, $r=0,420$) görüldü.

Tablo 19. OKT bulguları ile görme keskinliği ve santral retina kalınlığı arasındaki korelasyon

	Tedavi Öncesi Görme Keskinliği	Tedavi Sonrası Görme Keskinliği	Tedavi Öncesi Santral Retinal Kalınlık	Tedavi Sonrası Santral Retinal Kalınlık
Ara Yüzey Bozukluğu	$r=0,279$ $p=0,004^{**}$	$r=0,267$ $p=0,006^{**}$	$r=0,165$ $p=0,093$	$r=0,107$ $p=0,279$
Elipsoid Zon Bozukluğu	$r=0,388$ $p=0,000^{**}$	$r=0,424$ $p=0,000^{**}$	$r=-0,010$ $p=0,918$	$r=-0,038$ $p=0,944$
Seröz Maküla Dekolmanı	$r=0,167$ $p=0,090$	$r=0,088$ $p=0,373$	$r=-0,255$ $p=0,009^{**}$	$r=-0,128$ $p=0,196$
DRIL	$r=0,432$ $p=0,000^{**}$	$r=0,386$ $p=0,000^{**}$	$r=0,472$ $p=0,000^{**}$	$r=0,420$ $p=0,000^{**}$

Spearman korelasyon analizi * $p<.05$ ** $p<.01$

Görme değişimi ile eksuda, DRIL, SMD, arayüz bozukluğu ve elipsoid zon bozukluğu arasındaki ilişkinin çok değişkenli lojistik regresyon ile analizi tablo 20' de gösterilmiştir. Yapılan analizde OKT bulgularının görme keskinliğinde etkileri değerlendirildiğinde elipsoid zon bozukluğu 1,974 kat, arayüz bozukluğu 1,877 kat,

eksuda olması 1,488 kat, DRIL 1,336 kat, SMD olması ise 0,672 kat görme keskinliğini etkilediği gösterilmiştir.

Tablo 20. Görme değişimi için lojistik regresyon analizi

	B	p	Odds	Alt sınır	Üst sınır
Eksuda	0,397	0,387	1,488	0,605	3,658
DRIL	0,290	0,541	1,336	0,528	3,380
SMD	-0,398	0,460	0,672	0,234	1,930
Arayüz Bozukluğu	0,630	0,268	1,877	0,616	5,721
Elipsoid Zon Bozukluğu	0,680	0,272	1,974	0,586	6,647

B: regresyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Diyabetik maküla ödemi esas olarak kan-retina bariyerinin bozulması sonucu merkezi retinada sıvı bulunması ile karakterizedir. DMÖ diyabetli hastalarda görme azlığının en sık nedenidir. DMÖ'nün günümüze kadar birçok tanım ve sınıflaması kullanılmıştır. Klinik olarak anlamlı DMÖ terimi, öncelikle indirekt oftalmoskopi gibi subjektif yöntemlerle DMÖ'nün şiddetini belirlemek için kullanılmış ve klinik olarak anlamlı maküle ödemi fokal veya diffüz olarak sınıflandırılmıştır (67, 68, 69). Günümüzde OKT, DMÖ tanı ve takibinde altın standart yöntemdir. OKT uygulanması kolay, tekrarlanabilir, invaziv olmayan bir yöntem olduğundan DMÖ değerlendirmesinde önemli bir yere sahiptir (42). Ayrıca OKT, retinanın farklı tabakalarındaki ödemin yerini tespit etmek ve DMÖ alt tiplerini ayırt etmek için kullanılabilir (70).

DMÖ, retina kalınlaşması, sert eksüdalar, vitreomaküler arayüz değişiklikleri, ödemin foveadaki lokalizasyonu, sıvı birikiminin morfolojik biçimleri, biriken sıvının kantitatif olarak incelenmesi ve retinadaki mikroyapısal değişiklik gibi farklı parametreler kullanılarak sınıflandırılmıştır (71).

DMÖ, OKT görüntülerine göre ilk kez 1999'da Otani ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada diffüz-süngerimsi retina ödemi, KMÖ ve seröz retinal dekolman olmak üzere üç çeşit ödem patterni tanımlanmıştır. Çalışmada en sık %88 ile diffüz ödem görülmüş olup KMÖ %47 ve seröz retinal dekolman %15 oranında görülmüştür (35).

Kim ve arkadaşları DMÖ'yü, diffüz retina kalınlaşması, KMÖ, seröz retina dekolmanı, posterior hyaloidal traksiyon ve traksiyonel retina dekolmanı olmak üzere beş sınıfta inceledi. Çalışmada en sık %97 ile diffüz ödem görülmüş olup, KMÖ %55, seröz maküla dekolmanı %7, posterior hyaloidal traksiyon %12,7, traksiyonel retina dekolmanı %2,9 oranında görüldü. KMÖ ile diffüz retina kalınlaşmasının birlikte olduğu hasta grubu %29, sadece diffüz retina kalınlaşması görülen hastaların oranı ise %39,5 olarak bulunmuştur (65). Arf ve arkadaşları ise DMÖ'yü OKT morfolojisine göre KMÖ, diffüz ödem ve KD olmak üzere üç sınıfta incelemiştir. KMÖ %68,5, diffüz ödem %24,6, KD %6,9 oranında görülmüştür (72).

Bizim çalışmamızda ise KMÖ %71,1, diffüz ödem %23,1 ve KD %5,8 olup Arf ve arkadaşları ile benzerlik göstermektedir.

Arf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DMÖ gruplarına göre görme keskinlikleri değerlendirildiğinde en iyi görme keskinliği 0,36 logMAR ile diffüz grubunda en kötü görme keskinliği ise 0,89 ile kistoid dejenerasyon grubunda görüldü. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en iyi görme keskinliği diffüz ödem grubunda görüldü (72,65). Çalışmamızda ise başlangıç görme keskinlikleri değerlendirildiğinde en iyi görme keskinliği 0,50 logMAR ile kistoid grubunda olduğu en kötü görme keskinliği ise 0,60 ile diffüz grubunda olduğu görüldü. Bu çalışmada diffüz ödem grubunda diğer çalışmaların aksine görme keskinliğinin kötü olmasının hastaların kliniğimize ileri dönemde başvurmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yapılan ilk ETDRS çalışmalarında lazer tedavisi DMÖ'nün standart tedavisi olarak gösterilirken, VEGF molekülünün keşfi ve DMÖ patogenezindeki öneminin anlaşılması ile anti-VEGF ajanlar DMÖ tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır (64,73).

Diyabetik maküler ödemde anti-VEGF'lerin görme keskinliğine etkisini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. DMÖ'de intravitreal aflibercept enjeksiyonu ile laser fotokoagülasyonun 148 hafta sonunda etkinlik ve güvenilirliği değerlendirildiği VIVID ve VISTA çalışmalarında, hastalar 3 gruba ayrılmış birinci gruba 4 haftada bir 2mg aflibercept, ikinci gruba 8 haftada bir 2mg aflibercept uygulanmış ve üçüncü grup ise laser kontrol grubu olarak alınmıştır. VISTA çalışmasında ortalama harf kazanımı birinci grupta +10,4 harf, ikinci grupta +10,5 harf ve üçüncü grupta +1,4 harf olarak bulunurken, VIVID çalışmasında sırasıyla birinci grupta +10,3 harf, ikinci grupta +11,7 harf ve üçüncü grupta +1,6 harf olarak bulunmuştur (54). Protokol T çalışmasının birinci yıl sonuçlarında; görme kazanımı aflibercept grubunda +13,3 harf, ranibizumab grubunda +11,2 harf ve bevacuzimab grubunda ise +9,7 harf olarak bulunmuştur. İkinci yıl sonuçlarında ise; görme kazanımı aflibercept grubunda +12,8 harf, ranibizumab grubunda +12,3 harf ve bevacuzimab grubunda ise +10 harf olarak bulunmuştur (51).

Çalışmamızda ise hastaların tedavi öncesi görme keskinliği ortalama $0,53 \pm 0,45$ logMAR iken tedavi sonrası $0,56 \pm 0,473$ logMAR idi. Ortalama 3,35 yıllık tedavi sonucunda görme keskinliğinde 0,03 logMAR'lık bir azalma görüldü. Bunun sebebi çalışmaya katılan hastaların başlangıç görme keskinliklerinin diğer çalışmalara göre daha düşük olması, kötü diyabetik kontrol ve düşük tedavi uyumu olduğunu düşünmekteyiz.

Santral retinal kalınlık DMÖ'de anti-VEGF tedavisinin etkinliğini değerlendirmede sıkça kullanılan bir parametredir. Çalışmalarda anti-VEGF tedavisinin santral retina kalınlığını azalttığı görülmektedir. Ancak bu duruma her zaman görme keskinliğinde artış eşlik etmemektir. Ranibizumab tedavisinin tek başına ya da laser ile kombine şekilde görme keskinliğine etkinliğinin araştırıldığı RESTORE çalışmasında, 1. yıl sonunda SRK'daki azalma değerlendirildiğinde kombine tedavi uygulananlarda $128 \mu\text{m}$, sadece ranibizumab tedavisi uygulananlarda $118 \mu\text{m}$ ve sadece laser tedavisi uygulananlarda $61 \mu\text{m}$ olduğu görüldü. Görme keskinliğine bakıldığında 3 grupta da artış olduğu görüldü (sırasıyla 5,9 harf, 6,1 harf, 0,8 harf) (74). Aflibercept'in laser fotokaogülasyon ile karşılaştırıldığı faz 2 çalışması olan DA VINCI çalışmasının 1 yıllık sonuçlarına bakıldığında laser tedavisi uygulananlarda SRK'da $58 \mu\text{m}$ azalma, aflibercept uygulananlarda $196 \mu\text{m}$ azalma olduğu görüldü. Görme keskinliğine bakıldığında aflibercept grubunda 9,7-12 harf artış görülürken, laser grubunda 1,3 harf azalma olduğu görüldü (75).

Çalışmamızda hastaların tümünde SRK'da ortalama $54 \mu\text{m}$ azalma olduğu görüldü. SRK'daki azalmaya rağmen görme keskinliğinde bir miktar azalma görüldü. Bu sonuç anatomik düzelmenin her zaman fonksiyonel düzelmeye yansımadığını göstermektedir.

Seröz maküla dekolmanı, DMÖ hastalarında %31 ulaşan oranlarda görülmektedir (35,76-78). Çalışmamızda da litaretür ile uyumlu olarak %26,9 oranında bulundu. SMD'nin görme keskinliği üzerine etkisini değerlendirdiğimiz analizlerde tedavi sonrası görme keskinliğinde bir miktar artış görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gerendas ve ark. SMD'li olgular ile SMD bulunmayan olguları ranibizumab tedavisi alan, laser tedavisi alan ve kombine tedavi alan olmak üzere 3 grupta karşılaştırdı. Sonuç olarak SMD'li olgularda sadece ranibizumab

tedavisi alanlarda diğer iki gruba göre daha iyi görsel sonuçlar elde edildi (79). Reznicek ve ark. yaptığı çalışmada, SMD'li olgularda anti-VEGF tedavisi sonrası daha iyi görsel sonuçlar elde edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ifade etmişlerdir (80). Hu Y. ve ark. yapmış olduğu çalışmada SMD'li olgular ile SMD bulunmayan olgular ranibizumab tedavisi verilerek karşılaştırıldı. Çalışmaya göre her iki grupta da görme keskinliğinde artış ve santral retinal kalınlıkta azalma görüldü. Ancak SMD'li grupta bu durum daha belirgindi (81).

Çalışmamızda diffüz ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,2 logMAR olup tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 1,0 logMAR'ıdır. Diffüz ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece SMD bulunan grupta tedavi öncesi ve sonrası ortalama görme keskinliği 1,40 logMAR bulunmuştur. Kistoid ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,34 logMAR olup tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 0,40 logMAR'ıdır. Kistoid ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece SMD bulunan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,80 logMAR iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 0,72 logMAR bulunmuştur. Sonuç olarak SMD bulunan diffüz ödem ve KMÖ grubunda SMD bulunmayan gruba göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama görme keskinliği daha düşük olmasına rağmen SMD olan grupların tedaviye daha iyi yanıt verdiği görülmektedir. Yapılan lojistik regresyon analizinde de SMD görme keskinliğini en az etkileyen parametre olarak bulunmuştur. (OR: 0,672)

Santral retinal kalınlık açısından bakıldığında ise diffüz ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama RK 323,00 µm olup tedavi sonrası ortalama RK 278,00 µm'ıdır. Diffüz ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece SMD bulunan grupta tedavi öncesi santral retinal kalınlık 237,10 µm iken tedavi sonrası ortalama santral retinal kalınlık 326,60 µm bulunmuştur. Kistoid ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama santral retinal kalınlık 401,68 µm olup tedavi sonrası ortalama RK 316,12 µm'ıdır. Kistoid ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece SMD bulunan grupta tedavi öncesi ortalama RK 362,18 µm iken tedavi sonrası ortalama RK 326,64 µm bulunmuştur. Sonuç olarak SMD bulunan KMÖ grubunda RK'da azalma görülürken diffüz grupta ise RK'da

artış görülmüştür. SMD bulunan diffüz grupta fonksiyonel düzelme görülürken anatomik düzelme görülmemiştir.

DRIL, gangliyon tabakası-iç pleksiform tabaka kompleksi, iç nükleer ve dış pleksiform katman gibi iç retinal katmanların sınırlarının ayırt edilememesidir. Soliman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada santrali tutan DRIL'in kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diyabetik maküler ödemli hastalarda DRIL görülmesinin ileriye dönük görme keskinliği tahmininde yararlı olabileceği belirtilmiştir (38). Nicholson ve arkadaşları DRIL varlığının makülada kapiller non-perfüze alanlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada DRIL varlığının kapiller non-perfüzasyonu tespit etmede duyarlılığı %84,4, özgüllüğü %100'dür. FFA gibi invaziv bir işlem yapılmadan DRIL varlığının incelenmesinin maküladaki iskemi varlığını ortaya koyabileceği düşünülebilir. DRIL zaman geçtikçe gerileyebilmekte ve beraberinde görme keskinliğinde artış olabilmektedir. Sonuç olarak DRIL'deki gerileme anatomik iyileşmeyi göstermektedir (82). Zur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada başlangıç görme keskinliği ile DRIL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını ancak DRIL olan gözlerin ileride daha kötü görme keskinliğine sahip olduğunu belirtmişlerdir (83).

Çalışmamızda diffüz ödem görülenlerde %50, kistoid maküler ödem görülenlerde %63,5, kistoid dejenerasyon görülenlerde %83,3 oranında DRIL görülmüştür. DRIL bulunan gözlerde başlangıç görme keskinliği 0,67 logMAR, tedavi sonrası 0,70 logMAR olup görme keskinliğinde az olsa bir düşüş görülürken istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan lojistik regresyon analizinde DRIL'in görme keskinliğini 1,336 kat etkilediği bulunmuştur.

Elipsoid zon OKT' de fotoreseptör iç ve dış segment (IS/OS) bandındaki yüksek hiperreflektif banda karşılık gelir. Bu tabaka fonksiyonel görme açısından çok önemli olup bu tabakada görülen herhangi bir bozulma kötü görsel prognoz ile ilişkilidir (37). Lacono ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EZ ile sonuç görme keskinliği arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (84). Serizawa S. ve ark. tarafından yapılan çalışmada EZ bütünlüğünün DMÖ'de tedavi yanıtını gösteren önemli bir bulgu olduğu gösterilmiştir (85).

Çalışmamızda diffüz ödem görülenlerde %20,9, kistoid maküler ödem görülenlerde %14,9 oranında EZ bozukluğu görülmüştür. Kistoid dejenerasyon grubunda ise EZ bozukluğu görülmemiştir. EZ bozukluğu gözlerde başlangıç görme keskinliği 1,00 logMAR, tedavi sonrası 1,11 logMAR olup görme keskinliğinde düşüş görülürken istatistiksel olarak anlamlı değildi. EZ bozukluğu olan gözlerde diğer OKT bulguları ile karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası en düşük görme keskinliğine sahip olan grubu oluşturduğu bulundu. Ayrıca lojistik regresyon analizinde EZ bozukluğu görme keskinliğini en fazla etkileyen parametre olarak bulunmuştur. (OR: 1,974)

Sert eksuda bozulmuş kan retina bariyerinden damar dışına sızan plazma lipoproteinlerinin retina içinde birikmesi sonucu oluşur Yapılan bazı çalışmalarda sert eksuda sayısında artış diyabetik maküler ödemde görme keskinliğinde azalma ve subretinal fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (86-88). Ota ve arkadaşlarının çalışmasında özellikle submaküler alandaki sert eksudaki artışın diyabetik maküler ödemli hastalarda düşük görme keskinliği ile ilişkili bulunmuştur (89). RIDE and RISE çalışmasında ise sert eksuda kötü görsel prognozla ilişkili bulunmamıştır (90). Arf ve arkadaşlarının çalışmasında da sert eksudanın görme keskinliği üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bu durum yazarlar tarafından fovea merkezindeki 1 mm'lik bölgedeki subretinal sert eksudaların çalışmaya dahil edilmemesi ile açıklanmıştır. Bu çalışmada sert eksuda en sık diffüz grupta (%60) en az kistoid dejenerasyon grubunda (%21,4) görülmüştür (72). Bizim çalışmamızda da sert eksuda görülme oranı bu çalışmaya benzer şekilde en sık diffüz grupta (%70,8) en az kistoid dejenerasyon grubunda (%50) görülmüştür. Sert eksudalı gözler hem tedavi öncesi (0,55 logMAR) hem tedavi sonrası (0,59 logMAR) en yüksek görme keskinliğine sahipti. Sert eksuda olan grupta tedaviye rağmen görmede minimal bir azalma bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,794).

Çalışmamızda diffüz ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,2 logMAR olup tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 1,0 logMAR idi. Diffüz ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece sert eksuda bulunan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,40 logMAR iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 0,39 logMAR bulunmuştur. Kistoid ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği

0,34 logMAR olup tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 0,40 logMAR'ıdır. Kistoid ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece sert eksuda bulunan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,40 logMAR iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 0,52 logMAR bulunmuştur. Sonuç olarak sert eksuda bulunan diffüz ödem grubunda tedavi öncesi ortalama görme keskinliği daha düşük olmasına rağmen sert eksuda bulunmayan gruba göre tedaviye daha iyi yanıt verdiği görülmektedir. Sert eksuda bulunan KMÖ grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası ortalama görme keskinliği daha düşük olduğu ve tedaviye yanıtın daha kötü olduğu görülmektedir.

Santral retinal kalınlık açısından bakıldığında ise diffüz ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama RK 323,00 μm olup tedavi sonrası ortalama RK 278,00 μm 'ıdır. Diffüz ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece sert eksuda bulunan grupta tedavi öncesi santral retinal kalınlık 379,40 μm iken tedavi sonrası ortalama santral retinal kalınlık 342,80 μm bulunmuştur. Kistoid ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama santral retinal kalınlık 401,68 μm olup tedavi sonrası ortalama RK 316,12 μm 'ıdır. Kistoid ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece sert eksuda bulunan grupta tedavi öncesi ortalama RK 397,86 μm iken tedavi sonrası ortalama RK 396,04 μm bulunmuştur. Sonuç olarak sert eksuda bulunan ve bulunmayan tüm gruplarda RK'da azalma görülürken sert eksuda olan grupta tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlığının daha fazla olduğu görülmüştür.

DMÖ'lü hastalarda vitreomaküler arayüz (VMA) bozukluğu prevalansına bakıldığında kullanılan tanı kriterleri ve görüntüleme yöntemlerine bağlı olarak %6,6 ve %52,1 arasında değişiklik göstermektedir (65,91). Kim ve ark. VMA bozukluğunu ERM, VMT ve her ikisini içeren olmak üzere üç grupta sınıflamıştır (92). Ghazi ve ark. ise VMA'yı ERM, anormal vitreomaküler adezyon ve her ikisi şeklinde üç grupta sınıflamıştır (91). Kullanılan bu farklı sınıflamalar ve görüntüleme yöntemleri çalışmalarda farklı prevalansların bulunmasına neden olmuştur. Akbar Khan ve ark. maküler lazer tedavisi gören DMÖ'lü hastalarda OKT kullanarak yaptıkları çalışmada %26'lık bir prevalans bulmuşlardır (93). Mikhail ve ark. yaptıkları çalışmada DMÖ'lü 146 gözü değerlendirdi ve 19 gözde (%13) ERM, 8 gözde (%5,5) VMT ve 1 gözde de (%0,7) hem VMT hem ERM tespit etti. VMA

bozukluğu olan ve olmayanlar arasında başlangıç görme keskinliği açısından anlamlı bir fark gözlenmiş olup VMA bozukluğu olan gözlerde görme daha kötüydü. Yine bu çalışmada VMA bozukluğunun anti-VEGF tedavisine yanıtı azaltmadığı gösterilmiştir (94). Kulikov ve ark. DMÖ'lü hastalarda yaptığı çalışmada ERM olan ve olmayan gözlerin sonuç görme keskinlikleri karşılaştırılmış ERM'li grupta görme keskinliğinin daha kötü olduğu ve anti-VEGF tedaviye yanıtın daha az olduğu görülmüştür (95). Arf ve ark. yaptığı çalışmada DMÖ'lü 406 gözün 87'sinde (%21,4) ERM, 11'inde (%2,7) VMT tespit ettiler. Bu çalışmada görme keskinliği ile ERM veya VMT varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. DMÖ gruplarına göre VMA bozukluğu dağılımına bakıldığında VMT, %1 oranında dMÖ'de, %3,6 oranında KMÖ'de görülmüş olup KD'de hiç görülmemiştir. ERM ise %28,6 oranında KD'de, %24 dMÖ'de ve %19,8 KMÖ'de görülmüştür (72).

Çalışmamızda 104 gözün 18'inde (%17,2) VMA bozukluğu görülmüş olup 14 gözde (%13,4) ERM, 4 gözde (%3,8) VMT görülmüştür. VMA bozukluğu en sık %33,2 ile dMÖ grubunda görüldü. (ERM %29,2, VMT %4,1) VMA bozukluğu görülen gözlerin tedavi öncesi görme keskinliği 0,85 logMAR iken tedavi sonrası 0,88 logMAR olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ($p=0,670$)

Çalışmamızda diffüz ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,2 logMAR olup tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 1,0 logMAR idi. Diffüz ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece arayüz bozukluğu bulunan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,70 logMAR iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 0,48 logMAR bulunmuştur. Kistoid ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 0,34 logMAR olup tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 0,40 logMAR idi. Kistoid ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece arayüz bozukluğu bulunan grupta tedavi öncesi ortalama görme keskinliği 1,11 logMAR iken tedavi sonrası ortalama görme keskinliği 1,08 logMAR bulunmuştur. Sonuç olarak arayüz bozukluğu bulunan diffüz ödem grubunda arayüz bozukluğu bulunmayan gruba göre tedavi öncesi ortalama görme keskinliği daha düşük olmasına rağmen arayüz bozukluğu olan grupların tedaviye daha iyi yanıt verdiği görülmektedir. KMÖ grubunda ise arayüz bozukluğu olan grupta tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği daha düşük olup tedaviye minimal yanıt verildiği görülmektedir. Yapılan lojistik

regresyon analizinde de arayüz bozukluğu, EZ bozukluğu ile birlikte görme keskinliğini en fazla etkileyen parametre olarak bulunmuştur. (OR: 1,877)

Santral retinal kalınlık açısından bakıldığında ise diffüz ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama RK 323,00 μm olup tedavi sonrası ortalama RK 278,00 μm ' idi. Diffüz ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece arayüz bozukluğu bulunan grupta tedavi öncesi santral retinal kalınlık 447,50 μm iken tedavi sonrası ortalama santral retinal kalınlık 330,50 μm bulunmuştur. Kistoid ödem görülüp ek OKT bulgusu olmayan grupta tedavi öncesi ortalama santral retinal kalınlık 401,68 μm olup tedavi sonrası ortalama RK 316,12 μm ' idi. Kistoid ödem ile birlikte OKT bulgusu olarak sadece arayüz bozukluğu bulunan grupta tedavi öncesi ortalama RK 522,33 μm iken tedavi sonrası ortalama RK 449,16 μm bulunmuştur. Sonuç olarak arayüz bozukluğu bulunan ve bulunmayan tüm gruplarda RK'da azalma görülürken arayüz bozukluğu olan grupta tedavi öncesi ve sonrası santral retina kalınlığının daha fazla olduğu görülmüştür.

FFA diyabetik maküla ödeminde eskiden beri kullanılan önemli görüntüleme yöntemlerindendir. FFA retinadaki mikrovasküler değişikliklerin, anevrizmaların ve iskeminin gösterilmesinde önemli bir yere sahiptir.

Maküler iskeminin birçok çalışmada DMÖ'lü hastalarda ciddi görme kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Chung ve ark. yaptığı çalışmada DMÖ'lü 53 hastanın 59 gözü makülada iskemi görülen ve görülmeyen olmak üzere iki gruba ayrılıp bevasizumab tedavisi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri ve foveal kalınlıkları değerlendirilmiş olup maküler iskemi görülen grupta foveal kalınlıkta azalma görülmesine rağmen hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası görme keskinlikleri düşük bulunmuştur (96). Douvali ve ark. yaptığı çalışmada DMÖ'lü hastalara verilen ranibizumab tedavisinin 6 aylık sonuçlarına bakıldığında maküler iskeminin fonksiyonel olarak olumsuz bir etkiye sahip olduğu ancak anatomik sonuçlar üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir (97).

Çalışmamızda DMÖ'lü gözler FFA bulgularına göre iskemi görülmeyen, sadece makülada ve ekvator arkasında iskemi görülen, sadece periferde iskemi görülen ve tüm retinada iskemi görülen olmak üzere 4 grupta incelendi. Sadece periferde iskemi görülen olguya rastlanmadı yani periferde iskemi görülen tüm

olgularda makülada da iskemi tespit edildi. Tüm gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası görme keskinlikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm retinada iskemi görülen grup hariç diğer gruplarda görme keskinliğinde azalma görüldü. İskemi olmayan grupta hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası görme keskinliğinin daha yüksek olduğu görüldü. Tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,341$) santral retina kalınlığında azalma tespit edildi. Sonuç olarak maküler iskeminin fonksiyonel sonuçlar üzerine olumsuz etkisi bulunurken anatomik sonuçlar üzerine olumsuz bir etkisi görülmemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, OKT ve FFA bulgularının tek bir kişi tarafından değerlendirilmesi, takip süresinin kısa ve hasta sayısının az olmasıydı.

6. SONUÇ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde Ocak 2013 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında diyabetik retinopati tanısıyla takip edilen DMÖ tanısı almış en az 3 kez anti-VEGF tedavisi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, bulunan sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

1. Görme keskinliği açısından değerlendirildiğinde tedavi öncesi görme keskinliği ortalama $0,53 \pm 0,45$ logMAR iken tedavi sonrası görme keskinliği $0,56 \pm 0,473$ logMAR idi. Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği açısından takip süresince istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p=0,437$)

2. Santral retina kalınlıkları değerlendirildiğinde tedavi öncesi ortalama $402,20 \pm 167,01$ μm iken tedavi sonrası $348,24 \pm 152,64$ μm ' idi. Takiplerde tedavi ile retina kalınlığında anlamlı azalma bulundu ($p=0,002$).

3. Çalışmamızda DMÖ gruplarının dağılımı KMÖ %71,1, diffüz DMÖ %23,1, KD %5,8 olarak bulunmuştur.

4. DMÖ gruplarına göre göre görme keskinlikleri değerlendirildiğinde en iyi görme keskinliği 0,50 logMAR ile KMÖ grubunda en kötü görme keskinliği ise 0,60 logMAR ile diffüz ödem grubunda görüldü.

5. Çalışmamızda DMÖ'lü hastalarda elipsoid zon bozukluğu %15,4, SMD %26,8, DRIL % 61,5, sert eksuda %55,8, arayüz bozukluğu %17,2 oranında bulunmuştur.

6. OKT bulgularına göre tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği değerlendirildiğinde hem tedavi öncesi ($1,00 \pm 0,563$ logMAR) hem de tedavi sonrası ($1,11 \pm 0,576$ logMAR) en düşük görme keskinliği elipsoid zon bozukluğu olanlarda görülmüş olup, en yüksek görme keskinliği hem tedavi öncesi ($0,55 \pm 0,448$ logMAR) hem tedavi sonrası ($0,59 \pm 0,484$ logMAR) sert eksuda olanlarda görülmüştür.

7. OKT bulgularına görme keskinliğine bakıldığında sadece SMD olanlarda tedavi sonrası görme keskinliğinde artış görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,396$)

8. Görme değişimi ve OKT bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan lojistik regresyon analizinde EZ bozukluğu görme keskinliğini en çok etkileyen parametre olurken (OR:1,974), SMD en az etkileyen parametre olarak bulunmuştur (OR: 0,672).

9. Çalışmamızda FFA'da sadece periferde iskemi görülen hastaya rastlanmadı. Periferde iskemi görülen tüm olgularda arka kutupta da iskemi tespit edildi.

10. FFA gruplarına göre görme keskinliğine bakıldığında hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası en yüksek görme keskinliği iskemi olmayan grupta en düşük görme keskinliği ise tüm retinada iskemi görülen grupta bulundu.

11. Tüm retinada iskemi görülen grup hariç diğer gruplarda anlamlı olmasa da görme keskinliğinde azalma görüldü. ($p=0,176$)

12. İleride yapılacak büyük hasta popülasyonlu, randomize, prospektif çalışmalarda, OKT ve FFA bulgularına dayalı biyobelirteçlerin DMÖ tedavi seçimi ve prognoz açısından önem kazanacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-6.
3. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP. Types of diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography. *Folia Med.* 2008;50:30-38.
4. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. 4. Baskı. Palme Yayıncılık, Ankara 1998; 161-165.
5. Ceyhan D. In: Temel Anatomi. In: O'Dwyer PA, Eds: Retina ve Vitreus, American Academy of Ophthalmology, The Eye M.D. Association. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2010; Cilt 12: 5-19.
6. Inan ÜÜ, Öztaşan N. Retina pigment epitel fizyolojisi. *Retina-Vitreus.* 2011;19:6-15.
7. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla hastalıklarında optik koherens tomografi. 1.Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2015.
8. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
9. Cutolo M Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev* 2014;13(2):85- 89.
10. Cho NH1, Shaw JE2, Karuranga S3, Huang Y4, da Rocha Fernandes JD5, Ohlrogge AW6, Malanda B7. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045.
11. Aydın Pınar, Akova A. Yonca Temel Göz Hastalıkları. 3.Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2015.
12. Klein R, Klein BK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IX. four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(2):237-43.
13. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(9):1217-28.
14. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1859-68.
15. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. *T Klin Oft* 2003;12:133-8.
16. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1487-95.
17. Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, Wu R, Ikram MK, Wang JJ et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an

- urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2119–24.
18. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I Cellular Characterization of OCT and Outer Retinal Bands Using Specific Immunohistochemistry Markers and Clinical Implications. *Ophthalmology*. 2018 Mar;125(3):407-422.
 19. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988;32:219–38.
 20. Huang H, He J, Johnson D, Wei Y, Liu Y, Wang S, Luttly GA, Duh EJ, Semba RD Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 α -VEGF pathway inhibition. *Diabetes*. 2015 Jan; 64(1):200-12.
 21. Murray RK Mayes PA Granner DK: Glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü. Harper'in biyokimyası. Appleton Lange 1993:225-236.
 22. Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes*. 2003;52(2):506–11.
 23. Yenigün M. Diyabetik mikroangiopati ve diyabetik makroangiopati. Her yönüyle diyabetes mellitus 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2001:315-75.
 24. Brownlec M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem* 1981;50:385-432.
 25. Arden G, Sivaprasad S. Hypoxia and oxidative stress in the causation of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2011;7(5):291-99.
 26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
 27. Cogan DG, Kuwabara T: The mural cell in perspective. *Arch. Ophthalmol* 1967; 78:133-139.
 28. Kuwabara T, Cogan DG: Retinal vascular patterns. VII. Acellular change. *Invest. Ophthalmol* 1965;4:1049-1064.
 29. Nehls V, Drenckhahn D Heterogeneity of microvascular pericytes for smooth muscle type alpha-actin: *J Cell Biol* 1991;113:147-154.
 30. Rassam SMB, Patel V, Kohner EM The effect of experimental hypertension on retinal autoregulation in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy: *Exp Physiol* 1995;80:53-68.
 31. Atherton A, Hill DW, Keen H, Young S, Edwards EJ The effect of acute hyperglycaemia on the retinal circulation of the normal cat: *Diabetologia* 1980;18:233- 237.
 32. Joussen AM, Qin W, Poulaki V, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP. Endogenous VEGF induces retinal ICAM-1 and eNOS expression and initiates early diabetic leukostasis. *Am J Pathol*. 2002;160:501-9.
 33. Bhagat N, Grigorian RA. Tutela A, Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-23.
 34. Kim T, Kim SJ, Kim K, Kang UB, Lee C, Park KS, Yu HG, Kim Y. Profiling of vitreous proteomes from proliferative diabetic retinopathy and nondiabetic patients. *Proteomics*. 2007;7:4203-15.

35. Otani, T., S. Kishi, and Y. Maruyama, Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*, 1999;127(6): 688-693.
36. Shah, S., et al., Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. *British Journal of Ophthalmology*, 2006;90(1): 33-36.
37. Staurengi, G., et al., Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*, 2014;121(8):1572-1578.
38. Soliman AZ, Radwan SH, Prager SG, Kwak H, Silva PS, Aiello LP et al. Spectral domain optical coherence tomography parameters associated with visual acuity in patients with resolved center-involved diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(3):14
39. Pandit RJ, Taylor R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. A systematic review. *Diabet. Med*. 2000; 17: 693-99.
40. Kang Se Woong, Park Choul Yong, Ham Don-Il: The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology* 2004;137(2):313-322.
41. Bresnick GH: Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93(7): 989-997.
42. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81.
43. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 1995;102:748-56.
44. SA Karaçorlu: Diyabetik Makülopatide Klinik ve Tanı. *Retina-Vitreus* 2004;12:263-266.
45. Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 487- 94.
46. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology of retinal photograph and assesment of diyabetic retinopathy: the EURODIAB IIDM complications study. *Diabetologia* 1995;38:437-444.
47. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
48. Sutter FKP, Gillies MC, Helbig H. Medikal Retina. Müftüoğlu G, Hamamcıoğlu İ. 1. Baskı, Deomed, İstanbul, 2011; 16;137-154.
49. Apaydın KC, Bilgin AB. Diyabetik Retinopatide Erken Tanı ve Medikal Tedavi. *Retina Hastalıklarında Güncel Tedavi Yöntemleri Özel Sayısı. Retina-Vitreus* 2010; 61-65.
50. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, ve ark. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
51. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, ve ark. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-203.
52. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR ve ark. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a

- Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016;123(6):1351-9.
53. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM ve ark. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(12):2016.3698.
 54. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM ve ark. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 148- Week Results from the VISTA and VIVID Studies; *Ophthalmology* 2016;123:2376-85.
 55. Wykoff CC, Le RT, Khurana RN ve ark. Outcomes with As-Needed Aflibercept and Macular Laser Following the Phase III VISTA DME Trial: ENDURANCE 12-Month Extension Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;173:56-63.
 56. Regillo CD, Callanan DG, Do DV, ve ark. Use of Corticosteroids in the Treatment of Patients With Diabetic Macular Edema Who Have a Suboptimal Response to Anti-VEGF: Recommendations of an Expert Panel. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48:291-301.
 57. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, ve ark. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-14.
 58. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, ve ark. Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Meta-Analysis and Clinical Implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48:160-6.
 59. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, ve ark. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119:2125-32.
 60. Chen G, Tzekov R, Li W ve ark. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Retina* 2016;36:2059-65.
 61. Brown DM, Ou WC, Wong TP, ve ark. Targeted Retinal Photocoagulation for Diabetic Macular Edema with Peripheral Retinal Nonperfusion: Three-Year Randomized DAVE Trial. *Ophthalmology.* 2018;125:683-90.
 62. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, ve ark. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina.* 2010;30:1488-95.
 63. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Vitrectomy Outcomes in Eyes with Diabetic Macular Edema and Vitreomacular Traction. *Ophthalmology.* 2010;117:1087-93.
 64. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985 Dec;103(12):1796-806.
 65. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:405–412.
 66. Duker JS, Kaiser PK, Binder S et al The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013;120:2611–2619.

67. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *EyeVis (Lond)* 2015;2:17.
68. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et al Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017;237(4):185–222.
69. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P et al Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol*, 2010;47:73–110.
70. Kwan, C.C. and A.A. Fawzi, Imaging and biomarkers in diabetic macular edema and diabetic retinopathy. *Current diabetes reports*, 2019. 19(10):1-10.
71. Ruia, S., et al., Spectral domain optical coherence tomography features and classification systems for diabetic macular edema: a review. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 2016. 5(5):360-367.
72. Arf, S., et al., Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020. 258(6):1165-1172.
73. Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, Chen A, Loya A, Weng CY. Treatment of Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep*. 2019 Jul 29;19(9):68.
74. Schmidt-Erfurth, U., et al., Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014. 121(5):1045-1053.
75. Do, D.V., et al., The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011.118(9):1819-1826.
76. Ozdemir, H., Karacorlu, M., and Karacorlu, S. Serous macular detachment in cystoid diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2005;83:63–66.
77. Gaucher, D., Sebah, C., Erginay, A., et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol*. 2008;145:289–296.
78. Catier, A., Tadayoni, R., Paques, M., et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol*. 2005;140:200–206.
79. Gerendas, B.S., et al., Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*, 2018;102(2):195-203.
80. Reznicek, L., et al., Evaluation of the new “SAVE” protocol in diabetic macular edema over the course of anti-VEGF treatment. *Current eye research*, 2016;41(8):1082-1086.
81. Hu Y, Wu Q, Liu B, Cao D, Dong X, Zhang L, Li T, Yang X, Yu H. Comparison of clinical outcomes of different components of diabetic macular edema on optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Dec;257(12):2613-2621.
82. Nicholson L, Ramu J, Triantafyllopoulou I, Patrao NV, Comyn O, Hykin P, Sivaprasad S. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy, *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;43:735-741.
83. Zur, D., et al., Disorganization of retinal inner layers as a biomarker in patients with diabetic macular oedema treated with dexamethasone implant. *Acta ophthalmologica*, 2020;98(2):e217-e223.

84. Iacono P, Parodi MB, Scaramuzzi M, Bandello F. Morphological and functional changes in recalcitrant diabetic macular oedema after intravitreal dexamethasone implant. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:791-795.
85. Serizawa S, Ohkoshi K, Minowa Y, Soejima K. Interdigitation zone and band restoration after treatment of diabetic macular edema. *Curr Eye Res*. 2016;41:1229-1234.
86. Chew, E.Y., et al., Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Archives of ophthalmology*, 1996;114(9):1079-1084.
87. Fong, D.S., et al., Subretinal fibrosis in diabetic macular edema: ETDRS report 23. *Archives of ophthalmology*, 1997;115(7):873-877.
88. Lammer, J., et al., Detection and analysis of hard exudates by polarizationsensitive optical coherence tomography in patients with diabetic maculopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2014;55(3):1564-1571.
89. Ota, M., et al., Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology*, 2010;117(10):1996-2002.
90. Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS. Effects of Intravitreal Ranibizumab on Retinal Hard Exudate in Diabetic Macular Edema: Findings from the RIDE and RISE Phase III Clinical Trials. *Ophthalmology* 2015;122:779–86.
91. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM et al Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol* 2007;144:747–754.
92. Kim N, Kim Y, Chin H, Moon Y. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema: prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:901-5.
93. Akbar Khan I, Mohamed MD, Mann SS et al Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1078–1081.
94. Mikhail M, Stewart S, Seow F et al Vitreomacular interface abnormalities in patients with diabetic macular oedema and their implications on the response to anti-VEGF therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(8):1411–1418.
95. Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, Maltsev DS, Oskanov DZ, Gribanov NA. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1995-2002.
96. Chung E, Roh M, Kwon O, Koh H. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:957-63.
97. Douvali M, Chatziralli IP, Theodossiadi PG, Chatzistefanou KI, Giannakaki E, Rouvas AA. Effect of macular ischemia on intravitreal ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014;232(3):136-43.