TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKULA ÖDEMİ TAKİBİNDE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ

Dr. Emine TEMEL
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Figen ŞERMET

ANKARA
2019

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Emine Temel	**Sınav tarihi:** 20.12.2019
Anabilim/Bilim Dalı	: Göz Hastalıkları AD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Figen Şermet	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Diyabetik Retinopati ve Makula Ödemi Takibinde Optik Koherens Tomografi Anjiografi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Figen Şermet
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Defne Kalaycı
Jüri Üyesi
Ankara Şehir Hastanesi
Göz Hastalıkları Kliniği

Doç.Dr.Sibel Demirel
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, çalışmamın her aşamasında emeğini ve yardımlarını esirgemeyen, değerli tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Figen Şermet'e,

Eğitimim süresince bilgi birikimlerini ve deneyimlerini bana aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Şefay Aysun İdil, Prof. Dr. Ahmet Kaan Gündüz, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Oya Tekeli, Prof. Dr. Melek Banu Hoşal, Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ, Doç. Dr. Sibel Demirel'e,

4 yıllık asistanlık eğitimim süresince desteklerini hep hissettiğim, iyi kötü her anımı paylaştığım eş kıdemlilerim Dr. İbadulla Mirzayev ve Dr. Gökçen Özcan'a,

Hayatımın her aşamasında karşılıksız sevgi ve desteğini hissettiğim anneme ve babama,

Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, uzman doktorlarımıza, kliniğimiz hemşire ve personel ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Temel

Ankara, 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Kabul ve Onay ..... **i**
Önsöz ..... **ii**
İçindekiler ..... **iii**
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini ..... **v**
Şekiller Dizini ..... **vii**
Resimler Dizini ..... **viii**
Tablolar Dizini ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Anatomi 3
2.1.1. Retinanın Anatomisi 3
2.1.2. Retinanın Kan Dolaşımı 7
2.1.2.1. Arterler 7
2.1.2.2. Venler 8
2.1.2.3. Kapillerler 8
2.1.2.4. Lenfatik Damarlar 8
2.1.3. Kan-retina Bariyeri 8
2.2. Diyabetik Retinopati 9
2.2.1. Epidemiyoloji 9
2.2.2. Risk Faktörleri 9
2.2.3. Patogenez 12
2.2.4. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü 14
2.2.5. Sınıflandırma 15
2.2.5.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati 15
2.2.5.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati 17
2.2.6. Diyabetik Makulopati 18
2.2.6.1. Diyabetik Makula Ödeminin Patogenezi 19
2.2.6.2. Diyabetik Makula Ödeminin Sınıflandırılması 20
2.2.6.3. İskemik Makulopati 22

2.3. Diyabetik Retinopati ve Makula Ödeminde Tanı Yöntemleri 24
2.3.1. Oftalmoskopi 24
2.3.2. Renkli Fundus Görüntüleme 25
2.3.3. Fundus Flöresein Anjiyografi 25
2.3.4. Geniş Açılı Anjiyografi 29
2.3.5. Optik Koherens Tomografi 29
2.3.6. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi 37
2.3.7. Ultrasonografi 46
2.4. Tedavi 47
2.4.1. Sistemik Hastalığın Kontrolü 47
2.4.2. Farmakolojik Tedavi 48
2.4.3. Kortikosteroidler 49
2.4.4. VEBF İnhibitörleri 51
2.4.5. Lazer Fotokoagülasyon 54
2.4.6. Cerrahi Tedavi 56
3. GEREÇ ve YÖNTEM 58
4. BULGULAR 63
5. TARTIŞMA 75
6. SONUÇLAR 83
ÖZET 85
SUMMARY 87
KAYNAKLAR 90

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

Anti-VEBF : Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü
Anti-VEGF : Anti-vascular endothelial growth factor
BCVA : Best corrected visual acuity
CRT : Central retinal thickness
DCP : Deep capillary plexus
DCTT : The Diabetes Control and Complications Trial
DKP : Derin kapiller pleksus
DM : Diyabetes Mellitus
DME : Diabetic macular edema
DMÖ : Diyabetik Makula Ödemi
DR : Diyabetik retinopati
EİDGK : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ETDRS : Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study
FA : Flöresein anjiyografi
FAZ : Foveal avasküler zon
FDA : Food and Drug Administration
GİB : Göz içi basıncı
HbA1c : Glikozile hemoglobin
ICAM-1 : Hücrelerarası adezyon molekülü-1
İKP : İntermediate kapiller pleksus
İRMA : İntraretinal mikrovasküler anomaliler
İV : İntravitreal
KAMÖ : Klinik anlamlı makula ödemi
kg/m^2 : Kilogram/metre kare
km/sn : Kilometre/saniye
LFK : Lazer fotokoagülasyon
mg : Miligram
mm : Milimetre
m/sn : Metre/saniye
NAD : Nikotinamid adenozin dinükleoitid

NADPH : Nikotinamid adenozin dinükleoitid fosfat
nm : Nanometre
NPDR : Nonproliferatif diyabetik retinopati
NVD : Optik disk neovaskülarizasyonu
NVE : Retinal neovaskülarizasyon
ODY : Ortalama damar yoğunluğu
OKT : Optik koherens tomografi
OKTA : Optik koherens tomografi anjiyografi
PASCAL : Paterned Scanning Laser
PDR : Proliferatif diyabetik retinopati
PIBF : Plasental büyüme faktörü
PKC : Protein kinaz C
PRF : Panretinal fotokoagülasyon
PRN : Pro re nata
RPE : Retina pigment epiteli
SCP : Superficial capillary plexus
SD-OKT : Spektral domain optik koherens tomografi
SRK : Santral retina kalınlığı
SSADA : SplitSpectrum Amplitude Decorrelation Angiography
TA : Triamsinolon asetonid
TAE : Treat and extend
UKPDS : The United Kingdom Prospective Diabetes Study
VD : Vessel density
VEBF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEBFR-1 : VEBF reseptörü-1
VEBFR-2 : VEBF reseptörü-2
WESDR : Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
YKP : Yüzeyel kapiller pleksus
µg/gün : Mikrogram/gün
µm : Mikrometre

Şekiller Dizini

Şekil 2.1. Makulanın topografik anatomisi 4
Şekil 2.2. Retinanın ışık mikroskopisindeki görüntüsü ve tabakaları 5
Şekil 2.3. Topografik olarak KAMÖ kriterleri..... 22
Şekil 2.4. OKT'de retinanın çok katlı yapısı..... 30
Şekil 2.5. OKTA'da damarlanma haritasının oluşturulması 37
Şekil 2.6. OKTA'da segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar..... 39
Şekil 2.7. Yüzeyel sistem ve derin sistem tabakaları..... 40

Resimler Dizini

Resim 2.1. Hafif NPDR tanılı hastanın renkli fundus fotoğrafında mikroanevrizma ve yüzeyel retinal hemorajiler 15
Resim 2.2. Orta NPDR tanılı hastanın renkli fundus fotoğrafında yumuşak ve sert eksudalar ve retinal hemoraji alanları 16
Resim 2.3. Şiddetli NPDR olan hastanın renkli fundus fotoğrafında yumuşak ve sert eksudalar ve İRMA 17
Resim 2.4. PDR tanılı hastanın sağ gözünün renkli fundus fotoğrafında NVD ve NVE 18
Resim 2.5. FA'da iskemik makulopati (Yaygın kapiller non-perfüzyon alanları ve NVD) 23
Resim 2.6. OKT'de İskemik makulopati (Temporal parafoveal alanda iç retinal incelme) 24
Resim 2.7. FA'da ''pinpoint'', düzgün kenarlı hiperfloresans gösteren mikroanevrizmalar 26
Resim 2.8. FA'da kapiller non-perfüzyon alanları, NVD ve NVE 27
Resim 2.9. FA'da mikroanevrizmalardan kaynaklanan fokal tipte DMÖ 28
Resim 2.10. FA'da kan-retina bariyeri bozukluğuna bağlı diffüz DMÖ 28
Resim 2.11. Kistik tip DMÖ'nün OKT görüntüsünde retina içi hiporeflektif kistik boşluklar 31
Resim 2.12. Mikst tip DMÖ'nün OKT görüntüsünde eşlik eden traksiyonel komponent ve seröz makula dekolmanı 32
Resim 2.13. OKT'de kistoid makula dejenerasyonu 32
Resim 2.14. OKT'de seröz makula dekolmanı ve hiperreflektif görünümde intraretinal sert eksudalar 33
Resim 2.15. OKT'de hiperreflektif görünümde sert eksudalar 33
Resim 2.16. OKT'de retina içi hiperreflektif noktalar 34
Resim 2.17. OKT'de lamellar maküler defekt 35
Resim 2.18. OKT'de vitreomaküler traksiyon 35
Resim 2.19. OKT'de epiretinal membran ve foveal kontür kaybı 36

Resim 2.20. Mikst tip DMÖ olan hastanın OKT görüntüsünde elipsoid zondaki bozukluk ok ile gösterilmekte 36
Resim 2.21. NPDR tanılı hastanın sol gözünün FA ve OKTA görüntüleri ... 41
Resim 2.22. NPDR tanılı hastanın sol gözünün FA ve OKTA görüntüleri ... 42
Resim 2.23. OKTA'da mikroanevrizmanın görünümü (YKP) 43
Resim 2.24. OKTA'da mikroanevrizmanın görünümü (DKP) 43
Resim 2.25. YKP'deki non-perfüze alanların OKTA ile kantitatif olarak ölçümü 44
Resim 2.26. DMÖ tanılı hastada, OKTA'da DKP seviyesinde bulunan kistoid boşluklar ve parafoveal ve perifoveal ODY ölçümleri 45
Resim 2.27. YKP OKTA görüntüsünde İRMA yatay ok ile gösterilmekte 46
Resim 3.1. OKTA'da retinal FAZ alanı ölçümü 59
Resim 3.2. YKP'deki non-perfüze alanların OKTA ile kantitatif ölçümü 60
Resim 3.3. OKTA'da YKP'de parafoveal ve perifoveal ODY ölçümü 60
Resim 3.4. OKTA'da DKP'de parafoveal ve perifoveal ODY ölçümü 61
Resim 4.1. OKTA YKP görüntüsünde non-perfüze alanların görünümü 66

Tablolar Dizini

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri 64
Tablo 4.2: Gruplardaki hastaların başlangıç muayenelerindeki ortalama değerler..... 69
Tablo 4.3: DR+ olan ve İV enjeksiyon gerektiren grupta başlangıç muayenesinde, 1., 2. ve 3. İV enjeksiyon sonrası ortalama değerler..... 72
Tablo 4.4: DR+ olan ve İV enjeksiyon gerektirmeyen grupta başlangıç muayenesinde, 3., 6., 9. ve 12. aylardaki ortalama değerler..... 74
Tablo 5.1: FA ve OKTA yöntemlerinin karşılaştırılması..... 82

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM); insülin sekresyonu ve/veya etkisindeki defektlerden kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozuklukla birlikte seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır. Son yıllarda tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında yayınlanan verilere göre dünya çapında yaklaşık 422 milyon DM tanılı hasta bulunurken; bu sayının 2030 yılında 750 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1).

Günümüzde 20–75 yaş arasındaki görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biri diyabetik retinopatidir (DR) (2). DR'nin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. 10 yıllık diyabetik hastalarda DR oranı %20 iken, 25 yıllık diyabetiklerde bu oran yaklaşık %85'e çıkmaktadır (3,4).

Retinopatisi olan diyabetik hastaların sayısının artması beklendiğinden, mikrovasküler değişikliklerin erken dönemde saptanması ve izlem süresi boyunca uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesine olanak tanıyan yeni tanı yöntemleri ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. DR için standart tarama testi biyomikroskobik dilate fundus muayenesidir. Göz muayenesinin yapılması tip 1 DM olgularında diyabetin başlamasından 5 yıl sonrasında önerilirken, tip 2 DM olgularında tanı konulduğunda retinopati çoktan gelişmiş olabilir. Dolayısıyla tip 2 DM tanısı alır almaz ayrıntılı göz muayenesi yapılması önerilmektedir. Tüm diyabetik olgularda, yapılan fundus muayenesinde DR gelişimine ait herhangi bir bulgu yok ise yıllık kontroller yeterli olmaktadır. Nonproliferatif DR (NPDR) olan olgular 3-6 ay, proliferatif DR (PDR) olan olgular 2-4 ay aralıklarla, klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) olan olgular ise mutlaka aylık olarak kontrol edilmelidirler.

Flöresein anjiyografi (FA), özellikle DR'nin başlangıç bulguları olan mikroanevrizmaları, ayrıca makulada ödem varlığı, bozulmuş maküler perfüzyon, yeni damar oluşumları gibi retinal vasküler patolojileri ve sızıntıyı göstermesi açısından altın standart olarak kabul edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak intravenöz kontrast madde kullanımı gerektiren invaziv bir

yöntem olması dolayısıyla DR tanılı olgularda FA'nın kullanımını kısıtlayan birtakım yan etkileri bulunmaktadır.

Son yıllarda klinik kullanıma giren optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ise eritrositlerin intrinsik hareket kontrastını kullanarak, kan akımının 3 boyutlu görüntülerini oluşturan hızlı ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde bir spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) taraması ile retinadaki aynı lokalizasyondan elde edilen ardışık ölçümler karşılaştırılıp görüntüler oluşturulmaktadır (5,6,7).

DR tanılı olgularda, OKTA'nın sağladığı yüksek çözünürlüklü mikrovasküler detay, foveal avasküler zonun (FAZ) daha kolay tanımlanmasına ve kapiller değişikliklerin erken evrelerde bile saptanabilmesine olanak tanımaktadır (8,9). DR'li olgularda retinal mikrovasküler yapıda meydana gelen değişikliklerin OKTA ile kalitatif olarak değerlendirilebilmesi göstermiştir ki, OKTA kapiller perfüzyon, intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA), retinal neovaskülarizasyon (NVE), optik disk neovaskülarizasyonu (NVD) ve mikroanevrizmalardan bazılarını, FA'dan daha yüksek çözünürlükte ve ayrıntılı olarak görüntüleyebilmektedir (10,11). OKTA aynı zamanda retinal ve koroidal mikrovasküler yapının 3 boyutlu görüntülerini ve maküler perfüzyonun vasküler haritalandırılmasını da sağlamaktadır (11,12). Üstelik OKTA yüzeyel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksusun (DKP) ayrı ayrı görüntülenmesine izin verirken, DKP FA ile görüntülenememektedir (13).

Çalışmamızda son yıllarda klinik pratikte kullanılmaya başlanan bu yeni teknolojinin DR ve diyabetik maküler ödem (DMÖ) mevcut olan, diyabetik olup DR bulguları olmayan olguların tanı ve izleminde OKTA'nın önemini vurgulamayı ve elde edilen verileri sağlıklı kişilerle karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

2.1.1. Retinanın Anatomisi

Retina, globun arka 2/3'lük kısmını örten ince, şeffaf bir dokudur. Ora serratadan optik diske kadar uzanır, her iki bölgede de retina pigment epiteline (RPE) sıkı yapışıklık göstermektedir. Retina, içte nöral retina ve dışta RPE olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Bu iki tabaka arasındaki potansiyel boşluk 'subretinal alan' olarak isimlendirilir. Nöral retina ışığı algılayan, bu bilgiyi kısmî olarak işleyen ve optik sinir aracılığıyla beyindeki görme merkezine iletimine yardımcı olan birçok hücre tabakasından oluşmuştur. Nöral tabakanın bittiği ön kısma ora serrata denmektedir. Burada sinir dokusu yoktur. Retinanın duyu özelliği olmayan bu ön kısmı siliyer cisme ve irisin arka yüzüne doğru ilerler. RPE, nöral retina ile koroid arasında bulunur ve optik sinirden ora serrataya kadar tek sıra halinde hücrelerden oluşur.

Makula, optik diskin temporalinde, alt ve üst temporal vasküler arkadlar arasında bulunmaktadır ve 4.5-6 mm çapa sahiptir. Sinir lifi tabakası bulunmaması, iki veya daha fazla sıra gangliyon hücre tabakasına sahip olması ile retinanın diğer bölgelerinden histolojik olarak da farklılık göstermektedir. Burası görme alanının merkezindeki 15-18.3 derecelik bölüme karşılık gelmektedir.

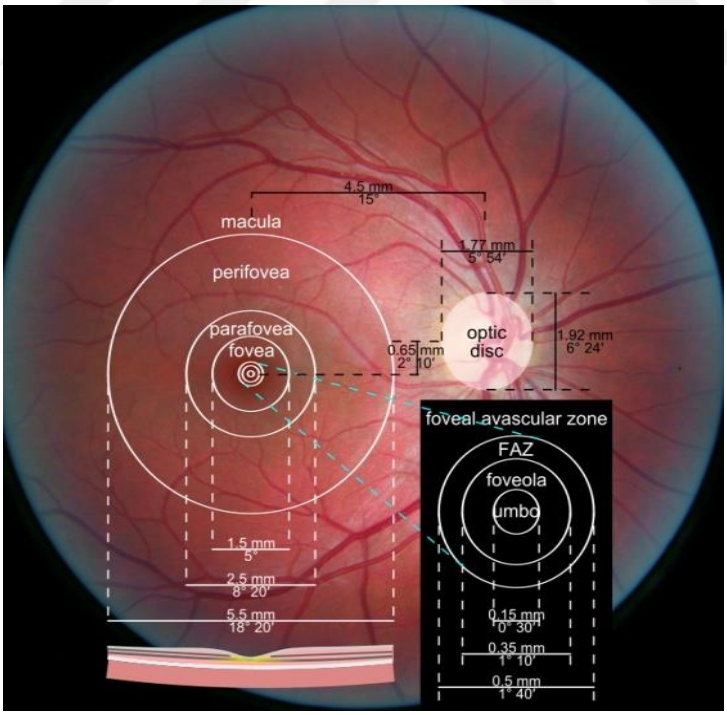
Fovea (makula lutea, sarı nokta), makula merkezindeki yaklaşık 1.5-1.85 mm çaplı bölgedir. Merkezî 5 derecelik görme alanına denk gelmektedir. Fovea özellikle renkli görme ve keskin görmeye yönelik bir yapıya sahiptir. Fovea üzerinde kan damarına, rod ve mavi koni hücresine rastlanmaz; kırmızı ve yeşil koni konsantrasyonu ise maksimum düzeye ulaşmıştır. Foveada ışık dağılımını azaltmak amacıyla iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, gangliyon hücreleri ve sinir lifi tabakası gibi bazı yüzey tabakaları

bulunmamaktadır. FAZ, makulanın 0.4 mm çaplı geometrik merkezidir; retinal kapillerlerden yoksun olması bu bölgeye adını veren özelliğidir.

Foveola, makula luteanın merkezindeki 350 mikrometre (µm) çaplı bölgedir. Gangliyon hücre tabakası ve iç nükleer tabakadan yoksundur. Foveolada kapiller bulunmaz. Merkezi 1 derecelik görme alanına karşılık gelmektedir.

Umbo ya da Clivus ise fundus muayenesi sırasında ışık reflesinin alınmasını sağlayan küçük çukurluk olup, makulanın merkez noktası olarak da adlandırılabilir. Yaklaşık 150-200 µm çapa sahiptir. En yüksek görme keskinliğine karşılık gelen nokta burasıdır.

Parafoveal bölge, foveayı çevreleyen 500 µm genişliğindeki dairesel bölgedir. Burada 4-6 sıra gangliyon hücresi ve 7-10 sıra bipolar hücre bulunmaktadır. Perifoveal bölge ise parafoveal alanı çevreleyen 1500 µm genişliğindeki halkasal bölgedir. Bu bölgede birkaç sıra gangliyon hücre ve 6 sıra bipolar hücre tabakası vardır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Makulanın topografik anatomisi

Retina histolojik olarak incelendiğinde içten dışa doğru 10 tabakadan oluşmaktadır. (Şekil 2.2):

1. İç limitan membran

2. Sinir lifi tabakası

3. Gangliyon hücre tabakası

4. İç pleksiform tabaka

5. İç nükleer tabaka

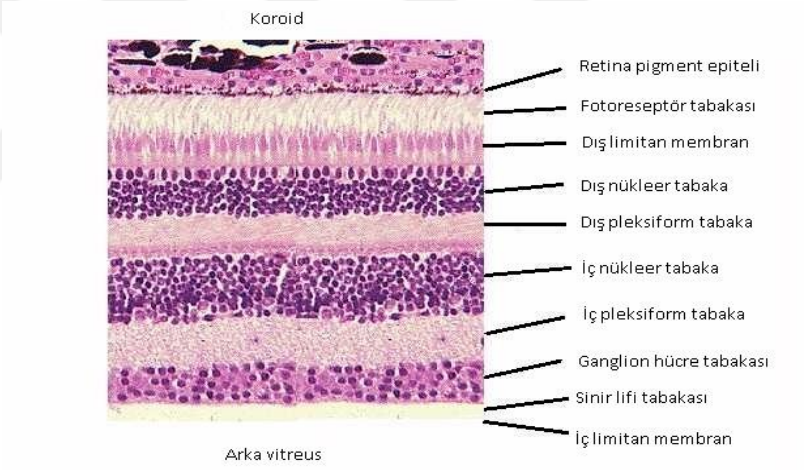
6. Dış pleksiform tabaka

7. Dış nükleer tabaka

8. Dış limitan membran

9. Fotoreseptör tabakası

10. Retina pigment epiteli



Şekil 2.2. Retinanın ışık mikroskopisindeki görüntüsü ve tabakaları

1. İç limitan membran: Retinanın iç yüzeyinde Müller hücrelerinin hyaloid membranına bağlantıları ile oluşan bir membran olup, tüm retina yüzeyini örtmektedir. Kalınlığı değişken olup, ora serrata yakınlarında vitreus bazında 50 nanometre (nm), ekvatorda 300 nm, arka kutupta 900 nm ve foveada yaklaşık 15 nm civarındadır. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzeri ve vitreus tabanında incedir.

2. Sinir lifi tabakası: Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşan bir tabakadır. Kalınlığı bölgesel olarak büyük farklılık göstermektedir. Optik sinir çevresi en kalın, periferik retina en ince olduğu bölgelerdir.

3. Gangliyon hücre tabakası: Nöroglial hücrelerin aralarına dağılmış gangliyon hücrelerinden oluşmaktadır. Aslında bu tabakada gangliyon hücrelerinin sadece gövdeleri bulunmaktadır, aksonları ise sinir lifi tabakasında yer alır. Gangliyon hücrelerinin dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapar.

4. İç pleksiform tabaka: Bipolar hücreler ile amakrin hücrelerin sinaps yaptığı bölgedir. Bu sinapslar sayesinde nöronal sinyal gangliyon hücrelerine iletilmektedir.

5. İç nükleer tabaka: Bipolar hücrelerin gövde ve nükleuslarını, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içermektedir.

6. Dış pleksiform tabaka: Rod ve kon liflerinin aksonları bipolar hücrelerin dendritlerine bu tabakada katılmaktadır. Horizontal ve bipolar hücrelerin lifleri de tabakanın en iç bölümünde yer almaktadır. Makula bölgesinde lifler uzamıştır ve foveadan dışa doğru yayılarak Henle tabakasını oluşturmaktadır.

7. Dış nükleer tabaka: Bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücrelerinin nükleuslarını içermektedir.

8. Dış limitan membran: Birbirine komşu fotoreseptör ve Müller hücrelerinin bağlantı bölgelerinden oluşan bir tabakadır. Gerçek bir membran değildir.

9. Fotoreseptör tabakası: Rod ve kon olarak isimlendirilen nöroepitelyal hücrelerin yer aldığı tabakadır. Tüm retinada yaklaşık 7 milyon kon, 130 milyon rod bulunmaktadır. Rodlar foveanın 350 μm çaplı merkezi bölümünde bulunmazlar. Kon yoğunluğu ise foveada en yüksek düzeye ulaşmaktadır.

10. Retina pigment epiteli: Bruch membranına yapışık, küboid yapıda melanin pigmenti içeren tek sıra 4-6 milyon hekzagonal hücreden oluşmakta ve optik diskten ora serrataya uzanıp siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık göstermektedir. A vitamini metabolizması, dış kan retina bariyerinin oluşturulması, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu, ışığın emilimi, sıcaklık değişiminin ayarlanması, bazal laminanın

oluşturulması, dış segmenti çevreleyen mukopolisakkarit matriksin üretimi, hücre içine materyallerin aktif geçişinin sağlanması gibi görevleri bulunmaktadır. RPE hücreleri bağlantı kompleksleri adı verilen “zonula okludens” ve “zonula adherence”ler ile birbirlerine sıkı şekilde yapışmışlardır. Bağlantı kompleksleri yapısal stabilitenin yanısıra dış kan retina bariyerinin devamlılığında da önemli rol oynarlar.

2.1.2. Retinanın kan dolaşımı

2.1.2.1. Arterler

Retinanın 1/3 dış kısmı (dış pleksiform tabakaya kadar), koroidal dolaşıma sahip olan koryokapillaristen diffüzyonla beslenirken, 2/3 iç kısmı oftalmik arterin (karotid arterin ilk dalı) dalı olan santral retinal arter tarafından beslenmektedir.

Santral retinal arter: Oftalmik arterin ilk dalıdır. Çapı yaklaşık 0.3 mm’dir. Optik sinirin dura kılıfına yapışık olarak öne doğru gelir ve göz küresinin yaklaşık 10-12 mm gerisinden optik sinirin alt medial kısmına girer. Bu esnada dura ve araknoidi deler ve onlardan birer kılıf alır. Sonra subaraknoid boşlukta öne doğru eğilip, kısa bir mesafe sonra pia materi delerek optik sinire dik açıyla girer. Bu bölgede de pia materden bir kılıf alır. Optik sinirin merkezine vardığında bir sempatetik pleksusa sarılı olarak merkezi ven ile birlikte lamina kribrozadan göz küresine girer, bu esnada elastik laminasını kaybeder. Santral retinal arter daha sonra üst ve alt dallar olmak üzere iki dala ayrılır. Bu dallar da üst ve alt nazal ve temporal dallara ayrılırlar.

Silioretinal arter: Papilla temporal kenarından çıkar ve makula bölgesini besler. FA’da koroid ile beraber retinal vasküler dolum gerçekleşir. Silioretinal arter, normal popülasyonda %6-20 sıklıkta bulunmaktadır.

2.1.2.2. Venler

Retinal venlerin dağılımı ekvatordan itibaren arterlerin dağılımını izlemektedir. Venler papillada toplanarak santral retinal veni oluşturur ve arterin girdiği yerden optik siniri terk eder. Santral retinal venin çapı arterin çapından %25-30 daha büyüktür. Optik sinirde ven arterin lateralinde yer alır. Ven, subaraknoid boşluğu çaprazlayarak geçer ve bu boşlukta arterden daha uzun bir seyri vardır. Ven, artere göre daha uzak bir mesafede dural kılıftan çıkar ve doğrudan ya kavernöz sinüse ya da üst oftalmik vene drene olur.

2.1.2.3. Kapillerler

Retina damar sistemi birbirine kapillerlerle bağlanmaktadır. Arter ve venler arasında şantlar bulunmaz. Kapiller duvarında sadece endotel hücreleri, intramural perisitler ve bazal zar bulunur. Endotel hücreleri arasında kan retina bariyerini oluşturan kesintisiz sıkı bağlantılar vardır.

2.1.2.4. Lenfatik damarlar

Retinada lenfatik damar bulunmamaktadır.

2.1.3. Kan retina bariyeri

Fizyolojik kan retina bariyeri tek sıra endotel hücreleri ve bunların arasında bulunan sıkı bağlantılardan oluşmaktadır ve flöresein gibi küçük elementlere karşı geçirgen değildir. Endotelin dış kısmını bazal lamina oluşturur. Bazal membran içinde, kendi bazal mebranlarıyla çevrelenmiş devamlılık göstermeyen endotel veya mural hücreler bulunmaktadır.

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

İç Kan Retina Bariyeri: Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelyal hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantılar ise iç kan retina bariyerini oluştururlar.

2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan DM, dünya çapında yaklaşık 180 milyon kişiyi etkilemektedir (14). 2030 yılında DM tanılı hastaların 750 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde hastalıktan etkilenen kişi sayısındaki artışın en önemli sebepleri; nüfus artışı, yaşlanma, obezite ve sedanter yaşam tarzı olarak gösterilmektedir (15).

Hastalığın süresi DR gelişiminde en önemli risk faktörü olarak bilinmektedir (16). 5-10 yıldır tip 1 DM tanısı olan hastaların %27'sinde DR gelişirken, 10 yılı aşkın süredir DM tanılı olan hastaların %71- 90'ında DR geliştiği görülmüştür (17).

Yanko ve arkadaşlarının tip 2 DM olgularını inceledikleri çalışmada, DR prevelansı 11-13 yıllık DM tanısı olan hastalarda %23, 16 yıl veya daha uzun süreli DM tanısı olanlarda ise %60 olarak verilmektedir (18). Klein ve arkadaşları ise bu konuda yapmış oldukları çalışmada tip 2 DM tanısı almış hastaların %67'sinde 10 yıl veya sonrasında DR geliştiğini belirtmişlerdir (17).

2.2.2. Risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri; DM tipi ve süresi, cinsiyet, genetik faktörler, ırk ve etnik köken, puberte ve gebelik olarak söylenebilir. Değiştirilebilir risk faktörleri ise; glisemik kontrol ve glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi, sistemik kan basıncı, serum lipidleri ve obezite sigara, fiziksel inaktivite ve diyabetik nefropati varlığıdır.

Değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolü ve DR'nin erken saptanması, ciddi hastalık gelişimini önleme konusunda oldukça önemlidir. Bu nedenle

DM tanısı konduktan sonra hastalara DR gelişimi için olası risk faktörleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir.

DM süresi ve tipi: DM süresi DR gelişimi için en önemli risk faktörü olarak bilinmektedir. Hastalığın süresi uzadıkça DR ve DMÖ sıklık ve ciddiyeti artmaktadır. Diyabetin ortaya çıkışından itibaren 5 yıl içerisinde ve puberte öncesinde DR gelişimi son derece nadir olmakla birlikte, insüline bağımlı olmayan diyabetiklerin yaklaşık %5'inin ilk muayenelerinde DR bulguları gözlenebilmektedir. 30 yaşından önce DM tanısı alan olgularda 10 yıl içinde DR gelişim insidansı %50 iken, bu oran 30 yıl geçtikten sonra %90'a yükselmektedir.

Cinsiyet: ''Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)'' grubu çalışmasında, erkeklerde DR prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiş ancak bu durumun nedeninin belirsiz olduğunu ayrıca ifade etmiştir. Yine aynı çalışmada PDR açısından iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (19).

Genetik faktörler: Tek yumurta ikizlerinde, dizigotik ikizlere göre DR'nin ortaya çıkış şiddeti ve süresinin yüksek oranda benzerlik göstermesi ve her hastada değişkenlik gösteren komplikasyon oranları, DR gelişiminde genetik faktörlerin rolü olduğu fikrini desteklemektedir.

Irk ve etnik köken: Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan birçok çalışmada, DR oranının İspanyol ve Afro-Amerikan'larda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Avrupa, Yeni Zellanda ve Pasifik bölgesinde DR prevalansını araştıran bir çalışmada, bölgeler arası prevalans farkı bulunmazken, Polinezya'lılarda diğer Avrupa ülkelerine kıyasla ciddi DR sıklığına daha fazla rastlanmıştır (20). Başka bir çalışmada, Birleşik Krallık'ta yaşayan Güney Asya kökenlilerde DR sıklığı, Avrupa kökenli beyazlara oranla daha fazla bulunmuştur (21).

Puberte: Tip 1 DM olgularında DR genellikle puberte döneminde hızlı progresyon göstermektedir. WESDR çalışmasında menarş öncesi ile sonrası dönem karşılaştırıldığında, puberteden sonra DR gelişim sürecinin kısaldığı gösterilmiştir. Bu durum puberte sonrası kanda değerleri artan büyüme

hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1, seks hormonları ve artan kan basıncı ile ilişkilendirilmiştir (19).

Gebelik: Gebelikte DR progresyonunun arttığı WESDR çalışmasında tespit edilmiştir (19). Kötü kontrol edilmiş DM ile gebeliğe başlayıp sonra hızlı bir şekilde kontrol altına alınan gebelerde ve ayrıca gebeliği sırasında preeklampsi geçirenlerde DR'de kötüye gidiş görülmektedir (22).

Glisemik kontrol ve HbA1c düzeyi: Glisemik kontrolün en laboratuvar önemli göstergesi HbA1c düzeyidir. Normal değeri %4–6 arasındadır. Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışmasına göre; yoğun insülin tedavisi ile DR gelişiminin azaldığı veya DR'nin ilerlemesinin yavaşlayabildiği gösterilmiştir. Glisemik kontrolü kötü olan hastaların ise DR gelişimine daha yatkın oldukları tespit edilmiştir (23). Tip 2 DM'si olan hasta grubunda ise en geniş veriler ''The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'' çalışmasından elde edilmiştir. Her %1'lik HbA1c düşüşü ile diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyon riskinin %35, mikrovasküler komplikasyonların ise %25 oranında azaldığı gösterilmiştir (24).

Sistemik kan basıncı: Hem tip 1, hem de tip 2 DM hastaları açısından bağımsız, önemli bir risk faktörü olarak söylenebilir. DR'nin progresyonu ve DMÖ insidansındaki yükselmenin, yüksek diyastolik kan basıncıyla ilgili olduğu bilinmektedir. UKPDS'den elde edilen verilere göre sıkı kan basıncı kontrolü sağlanan diyabetik hastalarda DR ilerlemesinin ve diyabetle ilişkili diğer komplikasyonların anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (25).

Serum lipidleri ve obezite: Yüksek serum lipid düzeylerinin makulada eksuda oluşumuna neden olduğu, tedavi ile serum lipid düzeyleri kontrol altına alındığında makuladaki eksudasyonun gerilediği gösterilmiştir. **''**Early Treatment Diabetic Retinopathy Study'' (ETDRS) ve WESDR çalışmalarında insülin kullanan DM'li hastalarda kolesterol düzeyindeki artış ile sert eksudanın sıklığında ve DR'nin ciddiyetinde artış gösterilmiştir (19). Obezite ve DR gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. WESDR çalışma grubu geç başlangıçlı DM olgularının bulunduğu bir seride vücut kitle indeksi <20 kg/m^2 olan grupta normal kilolu olan gruba

göre DR riskinin 3 kat fazla olduğunu bildirmiştir (19). Başka bir çalışmada ise diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında, vücut kitle indeksi >30 kg/m^2 olan tip 1 DM olgularında obezitenin DR gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (26).

Sigara: DR gelişimi üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir. Oluşturduğu trombosit agregasyonu ve vazokonstrüksiyona sekonder doku hipoksisi ile DR gelişimini tetikleyebileceği yönünde görüşler bildirilmiştir (27).

Fiziksel inaktivite: Fiziksel aktivitenin glisemik kontrol sağlamadaki etkinliği yardımıyla DR prevalansında azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir.

Diyabetik nefropati: DR'nin ilerlemesini hızlandırabilmektedir. Diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliği geliştiğinde bu hastaların %97 kadarında DR de mevcuttur ve %25-30 kadarında ileri düzeyde görme kaybı meydana gelmiştir.

2.2.3. Patogenez

Retinanın perikapiller arteriollerini, kapillerlerini ve venüllerini etkileyen bir mikroanjiyopati tablosu olan DR patogenezinde retinal hücreler üzerine hipergliseminin direkt etkisi rol oynamaktadır. Kapiller hasar perisit kaybı, kapiller bazal membran kalınlaşması, vasküler düz kas hücrelerinin kaybı ve endotelyal hücre proliferasyonuna bağlı gelişmektedir. Bütün bu patolojik değişimler kapiller disfonksiyon ve bunun sonucunda sızıntı ve mikrovasküler oklüzyon gelişmesine neden olur. Mikrovasküler oklüzyona bağlı retina iskemisi ve sonuçta arteriovenöz şantlar görülebilir. Retinadaki iskemik dokudan salınan vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEBF) bağlı NVE ve NVD gelişebilir.

Diyabetik hastalarda retinopati gelişimine ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca biyokimyasal mekanizmalar şu şekilde incelenebilir:

Oksidatif stres: Normalde hücre ve dokuları oksidatif stresten koruyan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi çeşitli

endojen enzim sistemleri mevcuttur. Yapılan çeşitli çalışmalarda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin düzeylerinin DM'de azaldığı gösterilmiştir (28). Bu şekilde oluşan serbest radikaller endotel disfonksiyonuna ve nitrik oksit inaktivasyonu yolu ile endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına yol açmaktadır (29).

Sorbitol yolu (Poliol yolu/aldoz redüktaz yolu): Sorbitol metabolik yolu lens, retinal kapiller perisitler ve schwann hücrelerinde aktiftir. Hiperglisemi bu dokularda intrasellüler glukoz artışına neden olur. Aldoz redüktaz enzimi nikotinamid adenozin dinükleotid fosfatı (NADPH) kullanarak glukozu sorbitole redükte eder. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz aracılığıyla ve nikotinamid adenozin dinükleotid (NAD) yardımıyla fruktoza okside olur. İşlemin birinci basamağında glukoz sorbitole dönüşürken NADPH tüketilir ve miyoinositol ortaya çıkar. Miyoinositol ise vasküler disfonksiyona sebep olur. Hiperglisemide fazla miktarda NADPH tüketilmekte ve aşırı miktarda sorbitol açığa çıkmaktadır. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitolün artışı işlemin ikinci basamağını bloke ederek fruktoz oluşumunu engeller. Sonuçta sorbitol birikimi daha da artarak oksidatif stres, ileri glikozilasyon son ürünlerinin üretimi, PKC aktivasyonu gibi patolojik biyokimyasal süreçler de indüklenmektedir. Biriken sorbitol hücre membranlarını kolayca geçememektedir. Bu duruma bağlı olarak osmolarite artışı meydana gelmekte ve hücre içine su girmektedir. Ayrıca sorbitol birikimi iyon pompalarının bozulmasına neden olur. Bu mekanizmalar dolayısıyla sorbitol, lenste şişme ve opasiteye bağlı diyabetik katarakt gelişiminden ve perisit hücrelerinde hasara bağlı mikroanevrizma gelişiminden sorumlu tutulmuştur (30).

Enzimatik olmayan glikolizasyon: Uzun sureli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan enzimatik olmayan şekilde yapışmakta ve bir dizi reaksiyon sonucu ileri glikolizasyon son ürünleri oluşmaktadır. Parçalanmaya dirençli bu ürünler proteinlerin, nükleik asitlerin ve makrofaj gibi hücrelerin fonksiyonlarında değişikliğe neden olmaktadır (31).

Protein kinaz-C aktivasyonu: Hiperglisemi glikoliz metabolik yolağını indükleyerek PKC aktivatörü olan diaçilgliserol sentezini artırmaktadır. PKC

birçok fizyolojik yolakta rol almaktadır. Artışı DR patogenezinde rol alan ekstrasellüler matriks proteinlerinin oluşup yeniden yapılanmasına, anjiyogenetik faktör salınımına, kapiller oklüzyona neden olan lökosit ve endotel bozukluklarına, dolayısıyla retinal vasküler yapıda değişikliklere neden olmaktadır. Ayrıca vazoaktif mediatörlerdeki artış, bazal membran kalınlaşması, lökosit adezyonu, anjiyogenez ve apopitozis gibi diğer patolojik süreçleri de uyarmaktadır (32).

2.2.4. Vasküler endotelyal büyüme faktörü

Anjiyogenik moleküller içinde en önemlisi ve üzerinde en çok durulanı VEBF olup, endotelyal hücre büyümesi, neovaskülarizasyon ve damar geçirgenliğini arttıran potent bir dimerik glikoproteindir. VEBF gen ailesi VEBF-A, B, C, D, E, F ve plasental büyüme faktörü (PIBF) olmak üzere toplam 7 alt gruptan oluşmaktadır (33). Anjiyojenez ile en güçlü ilişkisi olan VEBF-A, anti-VEBF tedavisinin hedefidir (34). VEBF-A'nın içerdiği aminoasit sayılarına göre adlandırılan 9 izoformu bulunmaktadır (35,36). İnsan gözündeki en güçlü patolojik formu VEBF 165'tir (37).

VEBF, biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Bunlardan VEBF reseptörü-1 (VEBFR-1) ve VEBF reseptörü-2 (VEBFR-2) endotel hücreleri üzerinde iken, VEBFR-3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır (38). VEBF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar.

Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan "hypoxia-inducible transcription factor-1" de VEBF salınımında etkili rol oynamaktadır. Ayrıca, VEBF muhtemel temel anjiyogenik faktör olma özelliği yanında; VEBF' e maruz kalan damarlarda, endotel hücreleri arasında fenestrasyon, vesiküler organeller ve hücreler arası bağlantı oluşumuna olanak sağlayarak vasküler geçirgenliği artırır (39).

Tüm bu mekanizmalar doğrultusunda düşünüldüğünde VEBF, kan retina bariyeri permeabilitesinin artışında en önemli vazoaktif proteindir ve DR patogenezinde olduğu gibi DMÖ patogenezinde de oldukça önemlidir.

2.2.5. Diyabetik retinopatinin sınıflandırılması

Hastalığın progresyonuna yönelik bir fikir edinebilmek ve en doğru tedavi yöntemlerini tespit edebilmek için DR'nin sınıflandırılması önemlidir. Hem sınıflandırılma hem de takip ve uygun tedavi yönteminin şekli ve zamanlaması, ETDRS ile büyük oranda aydınlatılmıştır (40).

2.2.5.1. Nonproliferatif diyabetik retinopati

Hafif, orta ve şiddetli NPDR olarak sınıflandırılmıştır.

Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati: Sadece seyrek mikroanevrizma ve/veya mikrohemorajilerin olduğu durumdur (Resim 2.1). Hafif NPDR olan hastalarda, 1 yıl içerisinde PDR gelişme riski %5 olarak belirtilmiştir (41).



Resim 2.1. Hafif NPDR tanılı hastanın renkli fundus fotoğrafında mikroanevrizma ve yüzeyel retinal hemorajiler

Orta nonproliferatif diyabetik retinopati: Mikroanevrizmalara ilaveten nokta-leke hemorajiler, 2 kadrandan az venöz boncuklanma, yumuşak eksuda, hafif İRMA görülebilmektedir (Resim 2.2). Orta NPDR olan hastalarda 1 yılda PDR gelişme riski %12-27'dir. Bu nedenle bu evredeki hastalara 6 ay aralıklar ile takip önerilmektedir (41).



Resim 2.2. Orta NPDR tanılı hastanın renkli fundus fotoğrafında yumuşak ve sert eksudalar ve retinal hemoraji alanları

Şiddetli nonproliferatif diyabetik retinopati: Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olması olarak tanımlanmıştır (Resim 2.3). Ciddi NPDR olan hastalarda 1 yıl içinde PDR gelişme riski %52'dir (41).

-4 kadranda yoğun retinal hemoraji ve mikroanevrizma

-2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma

-1 veya daha fazla kadranda İRMA



Resim 2.3. Şiddetli NPDR olan hastanın renkli fundus fotoğrafında yumuşak ve sert eksudalar ve İRMA

Çok şiddetli nonproliferatif diyabetik retinopati: Yukarıdaki özelliklerin en az 2 tanesinin olması durumudur. Çok ciddi NPDR bulguları bulunan hastalarda 1 yıl içinde PDR gelişme riski %75'tir. Dolayısıyla bu evredeki hastalara 2-3 ay ara ile takip önerilmektedir (41).

2.2.5.2. Proliferatif diyabetik retinopati

Erken, yüksek riskli ve ileri PDR olarak sınıflandırılmıştır.

Erken proliferatif diyabetik retinopati: Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır.

- NVE (Resim 2.4)
- 1/4 -1/3 disk çapından küçük veya eşit NVD (Resim 2.4)

Yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopati: Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır.

-1/4-1/3 disk çapından daha büyük NVD

-1/4-1/3 disk çapına eşit veya küçük NVD ile birlikte preretinal hemoraji veya vitreus hemorajisi

-NVE ile birlikte preretinal hemoraji veya vitreus hemorajisi

İleri proliferatif diabetik retinopati: Fibrovasküler doku proliferasyonu başlangıcı ile karakterizedir.



Resim 2.4. PDR tanılı hastanın sağ gözünün renkli fundus fotoğrafında NVD ve NVE

2.2.6. Diyabetik makulopati

Diyabetik makülopati, DM tanılı hastalarda en önemli görme kaybı nedenidir ve DR evresinden bağımsız olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik makülopati, makula ödemi ve/veya iskemik makülopatiyi içermektedir.

2.2.6.1. Diyabetik makula ödeminin patogenezi

DRP'de kan-retina bariyeri yıkımı VEBF başta olmak üzere bazı büyüme faktörlerine, sitokinlere, adezyon moleküllerine, lökostaza ve hidrostatik kuvvetteki değişimlere bağlı olarak oluşmaktadır.

Yüksek kan glukoz seviyesi iç retina tabakalarının perfüzyonunu etkileyip oksijen miktarını düşürmektedir. Retinal oksijenizasyondaki bu düşüş VEBF-A'nin sentezini arttırmaktadır. Normal şartlarda kan-retina bariyerinden moleküllerin ve proteinlerin geçişine kısıtlı olarak izin verilmektedir. Artmış VEBF-A varlığında sıkı bağlantı proteinleri fosforile olmakta ve fonksiyonlarını yitirmektedir. VEBF-A'nın, vezikülovakuoler organellerin ve transendotelyal por oluşumu ile büyük moleküllerin damar dışına taşınmasını transselüler yolla arttırdığı bilinmektedir.

Ayrıca lökostazın, retinal kapillerlerin luminal yüzeyinde lökosit birikimi yoluyla, kan retina bariyerinin disfonksiyonuna önemli bir katkı yaptığı düşünülmektedir. Lökosit birikimi çeşitli şekillerde endotel disfonksiyonuna ve kapiller nonperfüzyona sebep olmaktadır. Lökostazın, monositlerin ve nötrofillerin vasküler endotele yapışmasına aracılık eden hücrelerarası adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) artışına sebep olduğu, ICAM-1'in ise DR'de lökostaz, vasküler geçirgenlik artışı ve kan retina bariyeri bozulması gibi durumlara aracılık ettiği bilinmektedir.

Kan-retina bariyerindeki yıkım, interstisyel ödem oluşumuna eğilimli olan nöral interstisyumda plazma proteinlerinin birikimine ve yüksek onkotik basınç oluşumuna neden olmaktadır. Starling prensibine göre sıvı akışında hidrostatik ve onkotik kuvvetler arasındaki fark, makula ödemini oluşturan itici güç olarak tanımlanmıştır.

Müller hücreleri gangliyon ve fotoreseptör hücre sağ kalımından, retinal yapının stabilizasyonundan, inflamatuar ve immün yanıtların düzenlenmesinden sorumlu hücrelerdir. Diyabetik olgularda Müller hücreleri ödemden ilk etkilenen hücrelerdir ve ilk hücresel cevap hücrenin şişmesi yani intrasellüler ödem olarak karşımıza çıkmaktadır. Kan-retina bariyeri yıkımı

sonrası sıvı interstisyel boşluğa geçer ve iç tabakalarda küçük kistler oluşur. Dış retina tabakalarında ise daha büyük kistler meydana gelmektedir.

DR sürecinde kan-retina bariyerinde diffüz bir bozulma olmasına rağmen, ödemin makula bölgesinde birikmesi yüksek metabolik aktivite ve hücre yoğunluğu, dış pleksiform tabakadaki hücreler arası bağların zayıf olması, santralde avasküler zon bulunması nedeniyle sıvı emiliminin az olması gibi nedenlerle açıklanabilmektedir.

2.2.6.2. Diyabetik makula ödeminin sınıflandırılması

FA'daki sızıntı paternine dayanarak DMÖ, fokal ve diffüz ödem şeklinde sınıflandırılmaktadır. Fokal makula ödeminde FA'da mikroanevrizmalardan fokal sızıntıya bağlı olarak ayrık retinal hiperflöresan noktalar mevcuttur. Diffüz makula ödeminde ise FA'da görülen diffüz sızıntı alanları, dilate retinal kapiller yataktan ve/veya İRMA'lardan ve/veya arteriol ve venüllerden kaynaklanabilmekte olup, bu tip ödemde mikroanevrizmalara bağlı fokal sızıntı odakları bulunmamaktadır.

Optik koherens tomografi (OKT) bulgularına göre DMÖ, kistik, diffüz ve mikst tip olmak üzere 3 farklı şekilde incelenebilir. Kistik DMÖ çok daha sıklıkla görülen tiptir ve genellikle FA'daki tipik kistoid makula ödemi bulguları ile birliktedir. OKT kesitlerinde içlerinde yansıma özelliği olmayan (hiporeflektif) veya daha az sıklıkla orta derecede yansımaya neden olan sıvı bulunan retina içi yuvarlak-oval boşluklar bulunmaktadır. Bu kistlerin büyüklük ve sayıları olguya göre değişiklik gösterebilmektedir. Kistlerin arasında retina dokusundan oluşan septalar bulunmaktadır. Bu septaların oluşumunda rol oynayan en önemli yapı Müller hücreleridir. Bazı olgularda kistlerin büyüklüğüne göre fovea bölgesinin çukurluğu tamamen silinebilir ve genelde retinanın kalınlığı bu bölgede en yüksek olarak ölçülmektedir. Diffüz DMÖ ise kistik makula ödemine göre daha nadir görülmektedir. Bu tipte retina içi kistik boşluklar oluşmadan retina dokusunun kalınlaştığı dikkati çekmektedir. Bu kalınlaşma genellikle dış pleksiform tabakanın üzerinde olmaktadır. Bazı olgularda kalınlaşma nedeniyle fovea kontürü bozulmuş

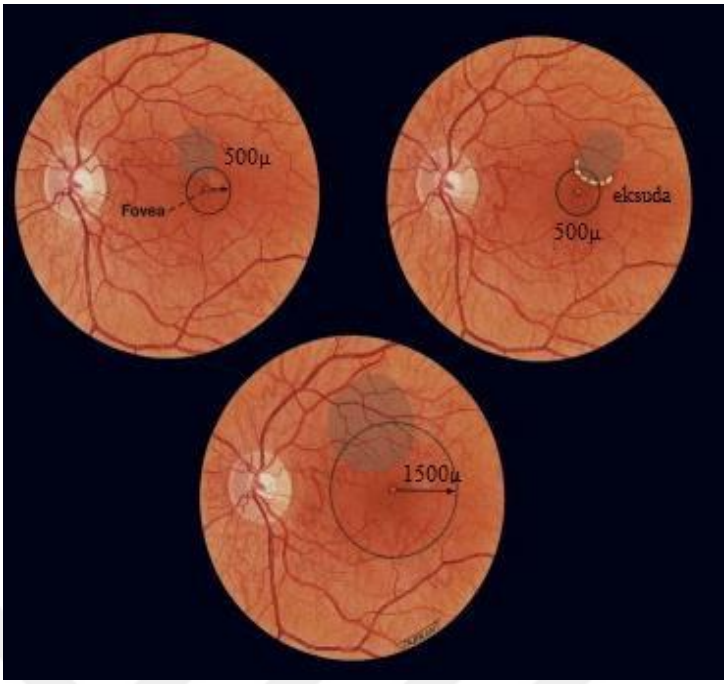
olabilir. Diffüz tipte ödem gelişiminde iç kan retina bariyerindeki yaygın bozukluğun yanı sıra, RPE'nin bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir bozukluğun da katkısı olduğu düşünülmektedir. Bu tip ödemde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine diffüz olarak sızıntı oluşturan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lar olarak söylenebilir (42). Bu tip makula ödeminin tedaviye kistik tipteki ödeme göre daha dirençli olduğu bilinmektedir. Diffüz retina kalınlaşmalarında özellikle retina yüzeyinde fibrotik değişikliklerin daha sık görüldüğü de unutulmamalıdır. Mikst tip DMÖ'de hem retina içi kistik boşluklar, hem de retinada diffüz kalınlaşma mevcuttur. Bu tip makula ödeminde genellikle diffüz kalınlaşma retinanın yüzey tabakalarında görülürken, kistik boşlukların kistik tip makula ödeminden farklı olarak dış pleksiform tabakanın hemen üzerinde ya da hemen altında yer aldığı görülür.

Klinikte fokal ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ETDRS tarafından KAMÖ terimi tanımlanmıştır. Fokal tipteki bir DMÖ'nün, KAMÖ olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki 3 kriterden birine uyması gerekmektedir (Şekil 2.3) (42).

-FAZ merkezinde ya da 500 μm'lik alan içerisinde retina kalınlaşması

-FAZ merkezinde ya da 500 μm'lik alan içerisinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar

-Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması



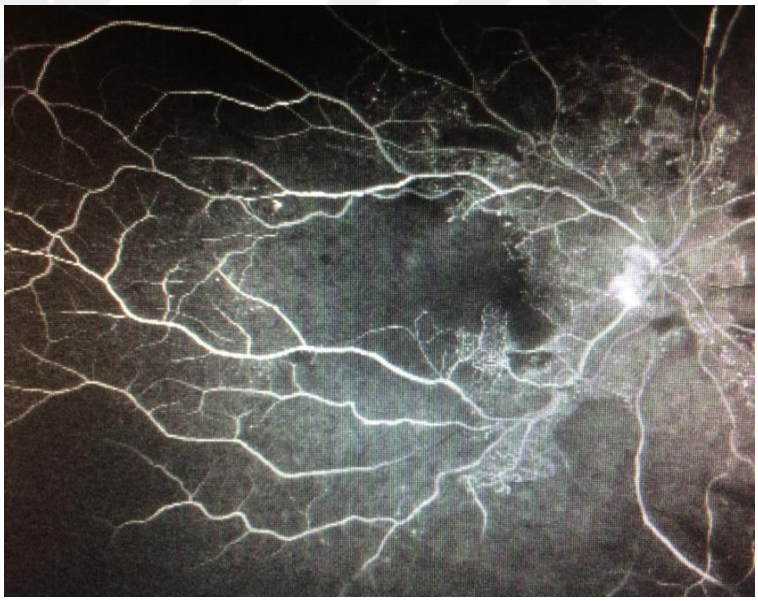
Şekil 2.3. Topografik olarak KAMÖ kriterleri

2.2.6.3. İskemik makulopati

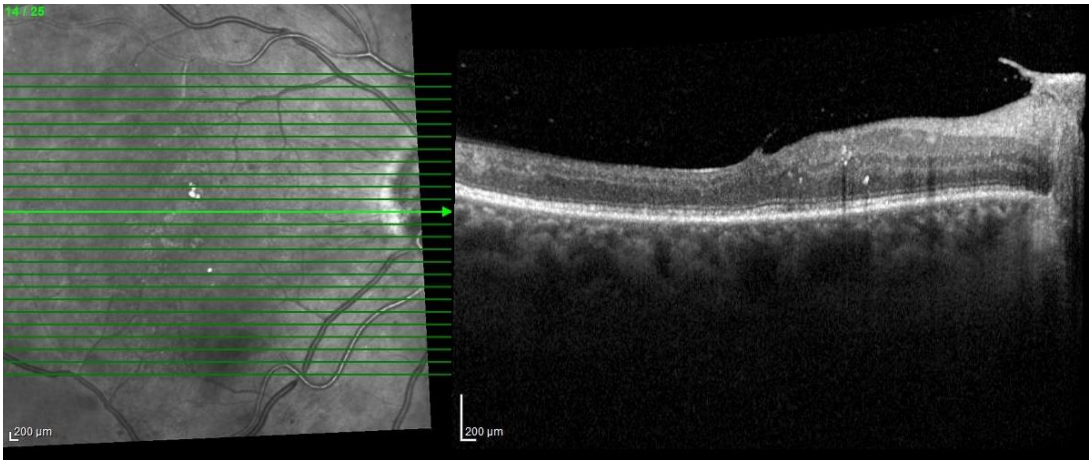
Diyabetik iskemik makülopatinin mikrovasküler yapıda tıkanıklık ve nöroretinal dokuda kayıp ile sonuçlanan bir dizi hücresel ve ekstrasellüler anomali sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Diyabette maküler kapillerlerdeki tıkanıklığa sebep olan bazı değişiklikler, damar duvarında, damar içinde bulunan vasküler yapıda ve damar dışındaki nörosensöriyel tabakada meydana gelmektedir. Diyabetik olgulardaki bazal membran kalınlaşmasından perisitler ve endotel hücreleri olumsuz etkilenmektedir. Bu durum da kapiller akımda bozulmaya ve sonuçta iskemiye yol açmaktadır.

Diyabetik iskemik makülopati tanısı esas olarak FA ile konmaktadır. Bununla birlikte ayrıntılı bir anamnez ve oftalmolojik muayene, OKT, perimetri, elektrofizyolojik testler, renk görme ve kontrast duyarlılık testleri gibi test ve tetkikler tanıda yardımcı rol oynarlar. Diyabetik iskemik makülopatide, görme seviyesindeki azalma çoğu zaman, fundus bulguları ile uyumsuzdur. Belirgin retinopati ve/veya makülopati görünümü olmayan bir gözde açıklanamayan görme kaybı iskemik makulopatinin işaretçisi olabilir.

Dilate fundus muayenesi veya renkli fundus fotoğrafında, makuladaki tıkanıklık alanlarının çevresinde mikroanevrizma ve kanamalar bulunabilir. İskemik alanın etrafında ektatik kapillerler görülebilir. Genişlemiş damar yapıları ve mikroanevrizmalardan oluşan sızıntı sonucu retinada ödem ve kalınlaşma izlenebilir. Bu olgularda FA iskemi varlığını göstermede önem kazanmaktadır. FA'da foveayı çevreleyen kapiller damar yatağında kan akımında azalma ve hipofloresan görünüm, iskemi sınırlarında arterioler değişiklikler ve kapiller dilatasyon, FAZ anomalileri (FAZ'da genişleme ve düzensizlik, hipoflöresan alanların artışı) (Resim 2.5); OKT'de ise retinal sinir lifi tabakasında belirgin incelme ve ilerleyen dönemlerde iskemi belirgin hale geldiğinde makula kalınlığında azalma dikkati çekmektedir (Resim 2.6). Ayrıca bu olgularda OKTA kullanılarak non-perfüzyon alanları, FAZ'daki genişleme ve düzensizlikler ayrıntılı şekilde gösterilebilmektedir.



Resim 2.5. FA'da iskemik makulopati (Yaygın kapiller non-perfüzyon alanları ve NVD)



Resim 2.6. OKT'de İskemik makulopati (Temporal parafoveal alanda iç retinal incelme)

Diyabetik iskemik makülopati, DR'nin her evresinde görülebilmekle birlikte, ileri evre PDR'de daha sık ortaya çıkmakta ve kötü prognoza işaret etmektedir. Diyabetik hastaların erken teşhis edilmeleri, glisemik kontrolün sağlanması, eşlik eden sistemik hipertansiyon ve diğer rahatsızlıkların kontrol altına alınması iskemik makülopatinin oluşmasına engel olabilir.

2.3. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKULA ÖDEMİNDE TANI YÖNTEMLERİ

2.3.1. Oftalmoskopi

Eksudasyon varlığı, makula kalınlaşmasının yaygınlığı ve lokalizasyonu, iskemik alanların ve neovaskülarizasyonların tespiti, komplikasyonların belirlenmesi, makula ödemi tanısı ve bu bulgular doğrultusunda DR'nin sınıflandırılmasında yardımcıdır.

2.3.2. Renkli fundus görüntüleme

Santral ve periferik fundusa ait fotoğrafların elde edilmesi, incelenmesi ve karşılaştırılması DR ve DMÖ'nün tanısı, izlemi ve tedavi takibi açısından son derece önemlidir.

2.3.3. Flöresein anjiyografi

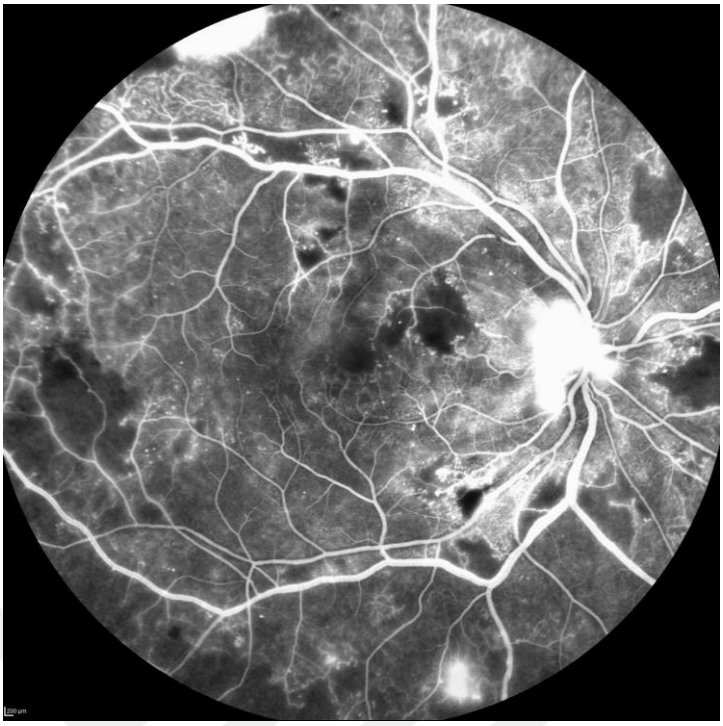
Retinal vasküler sistem patolojilerinin değerlendirilmesinde yıllardır altın standart olarak kullanılan, sızıntının anatomik lokalizasyonu, paterni ve vasküler perfüzyon dinamikleri hakkında bilgi sağlayan invaziv bir yöntemdir. Kullanılan boya maddesi sodyum flöreseindir (43). Sodyum flöresein intravenöz olarak verildiğinde %80'i plazma proteinlerine bağlanır, %20'si plazmada serbest olarak dolaşır. Göze oftalmik arter yoluyla gelir. Kısa posterior silier arterler yolu ile koroidal sirkülasyona geçer ve santral retinal arter yolu ile retina dolaşımına girer. Kan-retina bariyerinden geçemez, bu nedenle retinal dolaşımın değerlendirilmesini sağlar. İntravenöz boya maddesi kullanılması nedeniyle bulantı, kusma, ürtiker-kaşıntı, vazovagal senkop, dispne ve çok nadir anaflaksi, myokard enfarktüsü gibi yan etkiler görülebilmektedir (44).

Diyabetik gözlerde FA yönteminin tercih edilmesi, retinopatinin başlangıcıyla birlikte bozulan kan retina bariyerindeki patolojiyi gösterebilmesiyle ilişkilidir. DR'nin ilk klinik bulgusu olarak kabul edilen kapiller duvarın sferik uzantıları olan mikroanevrizmalar sirkülasyonun daha çok venöz tarafında, oklüde veya perfüze olmayan kapillerlere yakın yerleşim gösterirler. Çapları 12-100 μm arasında olabilir, ancak çapı >30 μm olanlar oftalmoskopla görülebilir, daha küçük olanlar ise sadece FA ile görülebilir. Bu nedenle FA'daki mikroanevrizma sayısı genellikle oftalmoskopiden fazladır. Mikroanevrizmalar FA'da "pinpoint", düzgün kenarlı hiperflöresans gösterirler (Resim 2.7). Bu sayede oftalmoskopide benzer görünüm veren ancak FA'da hipoflöresan görünen, ufak çaplı retinal hemorajilerden kolaylıkla ayırt edilebilirler.



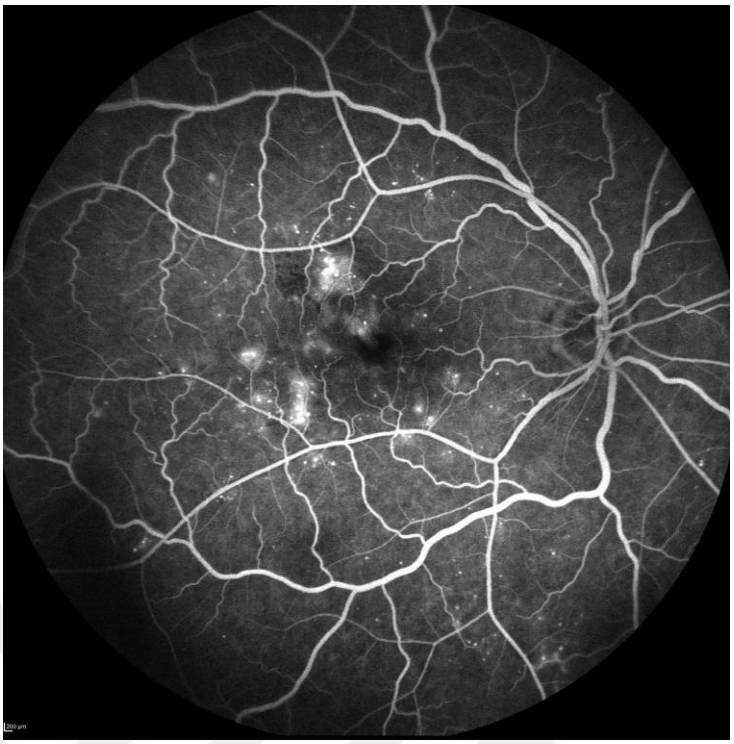
Resim 2.7. FA'da "pinpoint" görünümde, düzgün kenarlı hiperflöresans gösteren mikroanevrizmalar

NPDR'nin ileri aşamasında görülen İRMA'lar mutlaka kapillerler arasında yerleşir. Bu kapillerlerin her ikisi de arter, her ikisi de ven ya da biri arter biri ven olabilir. Ancak en sık venöz tarafta gözlenirler. FA'da hiperflöresan görülen İRMA'lar NVE'den farklı damarlar arasında lokalizedir ve büyüyen uç kısımlar dışında sızıntı göstermezler. FA'da sızıntıya bağlı hiperflöresans gösteren NVE'ler ve NVD'ler (Resim 2.8) çoğunlukla fundus muayenesinde saptanabilmektedir. Genellikle medya opasitesi nedeniyle fundusu net görülemeyen olgularda ya da panretinal fotokoagülasyon (PRF) sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede FA'ya ihtiyaç duyulmaktadır. Gerilemiş bir NVE, eskisi gibi sızdırmak yerine fibröz komponentiyle orantılı bir boyanma gösterecektir. Bu ayrımın yapılabilmesi için tedaviye yanıtı değerlendirmenin hedeflendiği FA'larda NVE'nin olduğu bölgelerin özellikle başlangıçtan itibaren görüntülenmesi gerekmektedir (45,46).

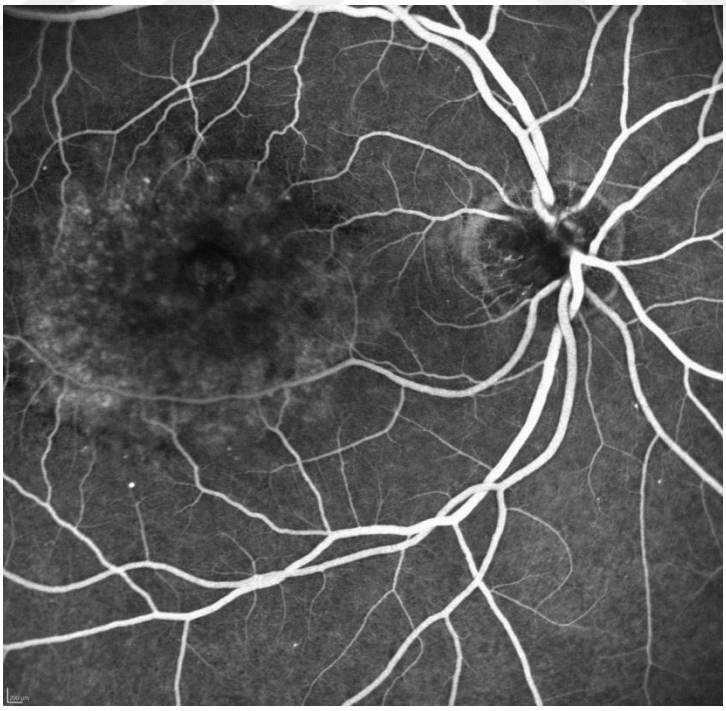


Resim 2.8. FA'da kapiller non-perfüzyon alanları, NVD ve NVE

DMÖ'de sızıntının tipi ve iskeminin varlığı FA ile net bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Fokal sızıntı olması durumunda ayrı ayrı mikroanevrizmalar veya mikroanevrizma kümeleri görülebilir ve bunlarla birlikte sert eksudalar bulunur. FA'da mikroanevrizmalardan fokal sızıntıya bağlı olarak ayrık retinal hiperflöresan noktalar mevcuttur (Resim 2.9). Diffüz sızıntı olması durumunda ise daha az mikroanevrizma vardır; dilate kapillerler ve bozulmuş RPE pompası nedeniyle diffüz sızıntı alanları oluşmaktadır. FA'da yaygın, derin, taç yaprağı (petalloid) şeklinde hiperflöresans vardır (Resim 2.10).



Resim 2.9. FA’da mikroanevrizmalardan kaynaklanan fokal tipte DMÖ



Resim 2.10. FA’da kan-retina bariyeri bozukluğuna bağlı diffüz DMÖ

Fakat, FA'nın diyabetik olgularda kullanımını sınırlandıran bazı önemli yan etkileri bulunmaktadır. İntravenöz flöresein enjeksiyonu gerektirmesi nedeniyle gelişebilecek yan etkiler şunlardır: İlacın damar dışına sızmasına bağlı lokal doku nekrozu, bulantı-kusma, vazovagal reaksiyonlar (şok ve miyokard enfarktüsü gibi), alerjik reaksiyonlar/anaflaksi (kaşıntı, ürtiker, deri döküntüleri, solunum problemleri, larinks ödemi ve bronkospazm), sinir paralizileri, nörolojik problemler (tonik-klonik kasılmalar), tromboflebit, ateş ve ölümdür. Bunlara ilave olarak FA'nın ileri düzey karaciğer, böbrek hastalığı olanlarda ve gebelerde yapılması önerilmemektedir (47).

2.3.4.Geniş açılı anjiyografi

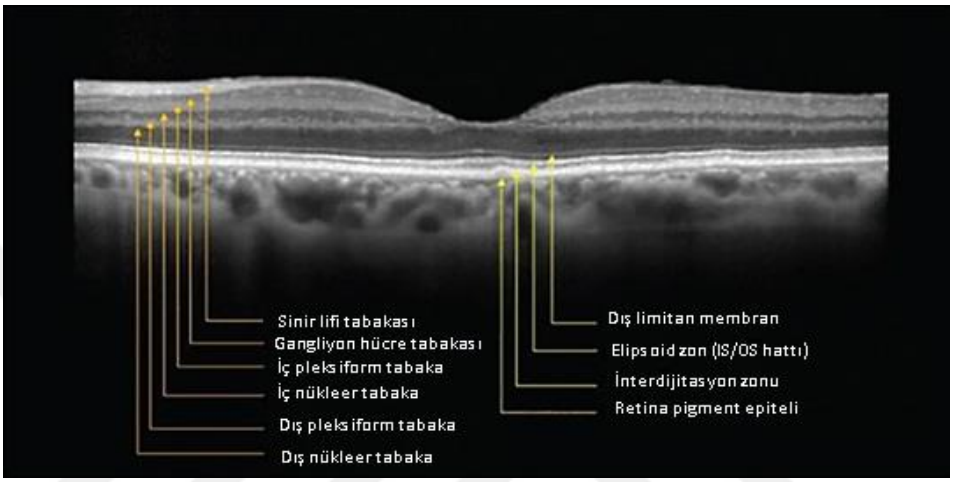
Son yıllarda DR'li olguların anjiyografik değerlendirmelerinde bir yenilik olarak geniş açılı görüntü sağlayan cihazlar klinik uygulamaya girmiştir. Standart FA'da iyi bir pupil dilastasyonu ve tecrübeli bir teknisyenle ETDRS protokolüne göre 7 kadranda 30-50 derecelik lenslerle yapılan çekimlerde retinanın yaklaşık 75 derecelik kısmını görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Kullanıma giren geniş açılı cihazlarla ise küçük pupilla ile dahi yaklaşık 150-200 derecenin görüntüleri alınabilmektedir.

Wessel ve arkadaşlarının çalışmasında geniş açı görüntüleme sistemleri sayesinde ETDRS standart protokolüne göre 3.2 kat daha geniş alanın görüntülenebildiği, 3.9 kat daha fazla perfüze olmayan alan, 1.9 kat daha fazla NVE saptanabildiği ve hastaların %10'unda standart FA ile görüntülenemeyen periferik fundus patolojilerinin görüldüğü bildirilmiştir (48).

2.3.5. Optik koherens tomografi

Retina, koroid, optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerini oluşturan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Çalışma prensibi ultrasonografiye benzer ancak, ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn) kullanılarak dokunun akustik geri yansıma özellikleri değerlendirilirken, OKT'de ışık dalgaları (300 000 km/sn)

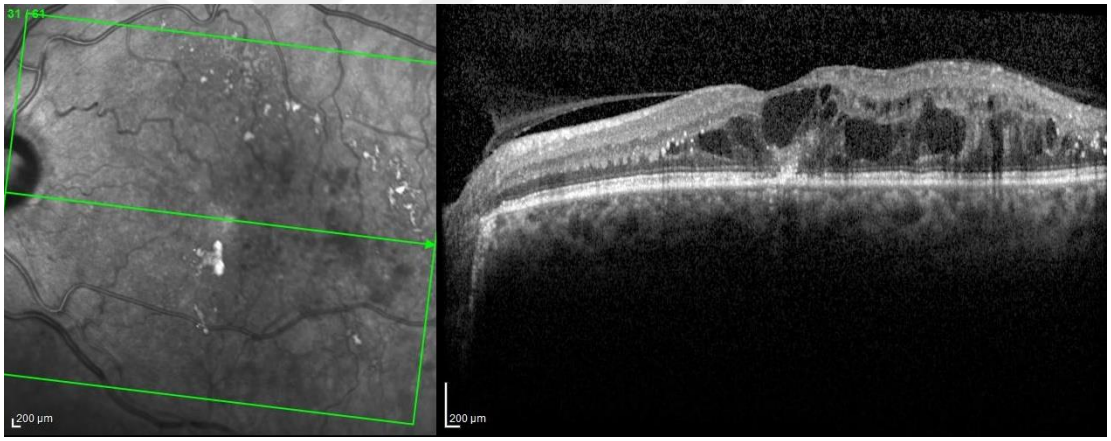
kullanılarak dokuların optik geri yansıma özellikleri değerlendirilmektedir. Işık kaynağı olarak 840 nm diod lazer kullanılmaktadır (49). OKT'de retinanın çok katlı yapısı Şekil 2.4'te gösterilmektedir. Sistem optik yansıma prensibine dayandığı için korneal ödem ve opasite, katarakt, vitreus inflamasyonu ve hemorajisi gibi ortam opasitelerinden etkilenmekte ve bu durumlarda görüntü kalitesinde azalma meydana gelmektedir.



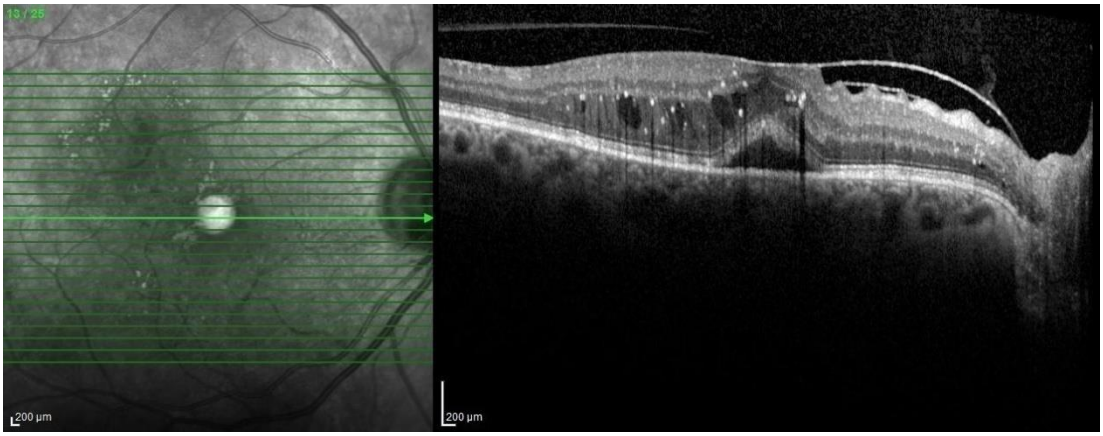
Şekil 2.4. OKT'de retinanın çok katlı yapısı

Bu görüntüleme yöntemi DR'nin bazı erken dönem bulgularını tespit edebilme konusunda tek başına yeterli olmamakla birlikte renkli fundus görüntüleme ve FA ile birlikte değerlendirildiğinde tanı ve takipte faydalı bilgiler sağlayabilmektedir. Bu olgularda OKT, seröz makula dekolmanlarının tespiti, sert eksudaların ve seviyelerinin gösterilmesi, epiretinal membran ve vitreomaküler traksiyon gibi oluşumların makula ile olan ilişkisini gösterebilmesi açısından FA'dan üstündür. OKT, ödem paternini (sünger benzeri retinal kalınlaşma, kistoid makula ödemi, seröz retinal dekolman) belirlemenin yanı sıra, kantitatif ölçümlerle (retinal kalınlık ve hacim ölçümü, retinal kalınlık haritası) derecelendirilebilmektedir. Ayrıca uygulanacak tedavi seçeneğini belirleme, tedavi etkinliğinin takibi ve elipsoid zon düzenliliğine göre tedavinin sağlayacağı fonksiyonel kazanımı tahmin edebilmede oldukça önemli bir yöntemdir (50).

Makula ödemi: DR'de en sık saptanan OKT bulgusu makula ödemidir. DMÖ, OKT bulgularına göre kistik, diffüz ve mikst ödem şeklinde sınıflandırılmaktadır. Kistik tip ödemde çoğunlukla fovea bölgesinde kalınlık artışı ve santralde düzleşmeye yol açan hiporeflektif kistoid kaviteler görülmektedir (Resim 2.11). Kistler daha çok dış retinada (Henle tabakası, dış pleksiform tabaka) bazen de iç pleksiform tabakada yer alır. Diffüz retinal ödem, diffüz retinal kalınlaşma da denebilir, retina içi kistoid boşluklar olmadan kalınlık artışı olmasıdır. Diffüz retinal kalınlaşmada retina yüzeyinde fibrotik değişikliklere ve sekonder epiretinal membrana daha fazla rastlanmaktadır. Aynı zamanda bu tip ödem tedaviye daha dirençlidir. Mikst tip ödemde ise hem retina içi kistoid boşluklar hem de diffüz retinal kalınlaşma birlikte görülmektedir (Resim 2.12).

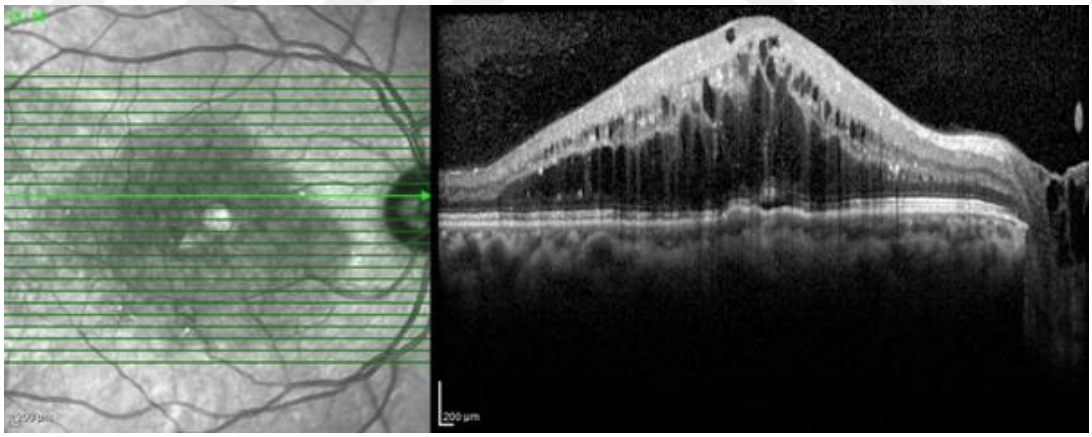


Resim 2.11. Kistik tip DMÖ'nün OKT görüntüsünde retina içi hiporeflektif kistoid boşluklar



Resim 2.12. Mikst tip DMÖ'nün OKT görüntüsünde eşlik eden traksiyonel komponent ve seröz makula dekolmanı

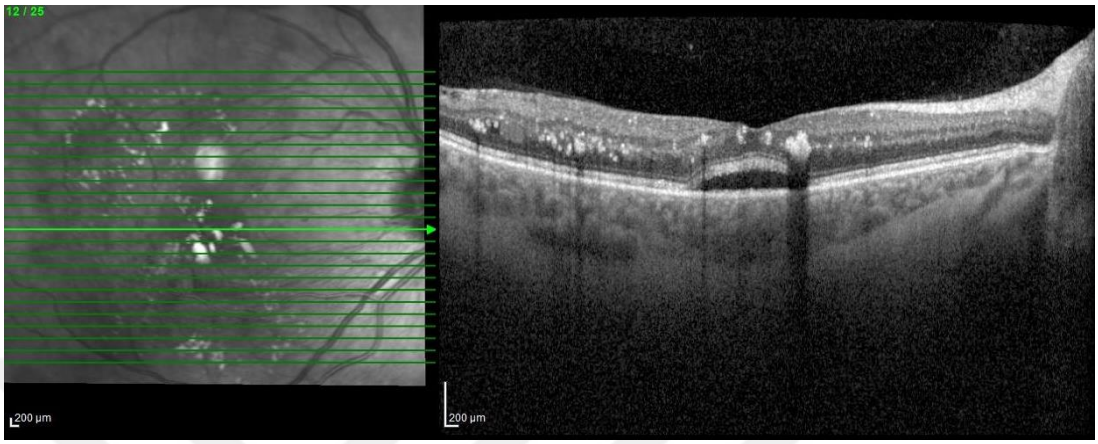
Kistoid makula dejenerasyonu: Genellikle uzun süren ve ya sık nüks eden kistoid tipte makula ödeminde görülen bir kalınlaşma biçimidir. Bu tipte kistoid kavitelerin sayısı daha az ve düzensizdir, özellikle fovea bölgesinde kist dışında kalan sağlıklı retina bölgesi çok azdır (Resim 2.13).



Resim 2.13. OKT'de kistoid makula dejenerasyonu

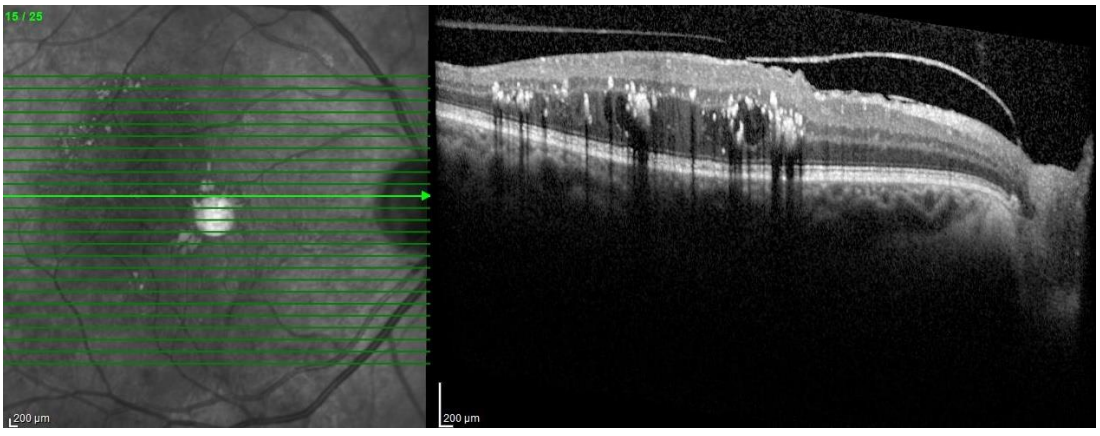
Seröz makula dekolmanı: Fovea altında, tepesi genelde fovea çukurluğuna denk gelen, üçgen veya oval şekilli, içinde yansıma özelliği bulunmayan, tavanını retinanın tabanındaki yüksek yansıma özelliğindeki çizginin oluşturduğu hiporeflektif yapıdır. Her zaman tek tip hiporeflektif

boşluk bulunur ve içerisinde kistoid boşluklar yoktur (Resim 2.14). Fırçamsı kenar görünümü bazı diyabetik olgularda eşlik edebilmektedir ancak santral seröz koryoretinopati olgularında olduğu kadar yaygın bir bulgu değildir.



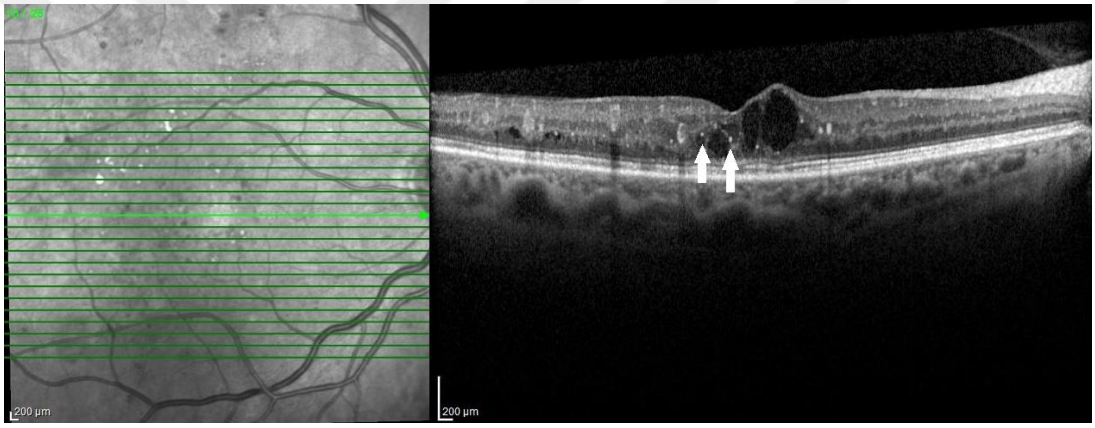
Resim 2.14. OKT'de seröz makula dekolmanı ve hiperreflektif görünümde intraretinal sert eksudalar

Eksudalar: OKT'de iyi sınırlı, yüksek yansıma özelliğine sahip olan ve çoğunlukla altlarında gölgelenme koridoru oluşturan lezyonlardır (Resim 2.15). OKT ile eksudaların lokalizasyonu (retina içi veya altı) belirlenebilmektedir. Bazı olgularda eksudalar birleşip plak oluşturma eğiliminde olduklarından, pigment epitel dekolmanları ile karışabilmektedir.



Resim 2.15. OKT'de hiperreflektif görünümde sert eksudalar

Retina içi hiperreflektif noktalar: OKT görüntülerinde oldukça küçük boyutlu, punktat yapılar olup, sert eksudalardan gölgelenme koridoru oluşturmamaları ile ayrılabilirler (Resim 2.16). Bu lezyonlar renkli fundus görüntüleme ve FA ile görülememektedirler. İnflamatuar hücre birikimleri sonucu oluştuklarına inanılmaktadır. Bu lezyonların hastalık aktivitesi hakkında bilgi verici olduğu düşünülmektedir. DR'nin yanında inflamasyonun önemli rol oynadığı yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi başka hastalıklarda da görülebilirler. Ayrıca lipid sızıntısı sonucu oluşan sert eksudaların öncül lezyonları veya fotoreseptörlerin dış segmentlerinin birikintisi olduğu da savunulan görüşler arasındadır.



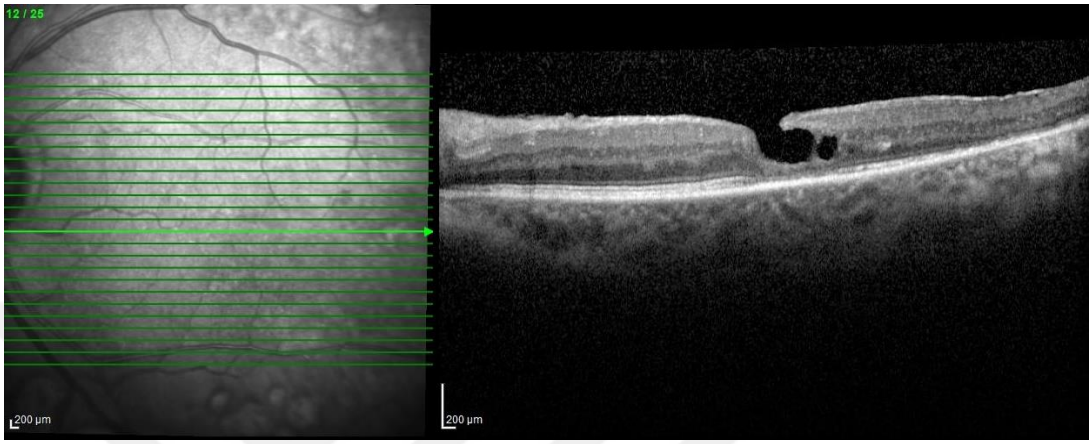
Resim 2.16. OKT'de retina içi hiperreflektif noktalar

Vitreomaküler yüzey patolojileri: Vitreomaküler traksiyon, epiretinal membran, makula deliği ve lamellar maküler defekt (Resim 2.17) gibi vitreomaküler patolojilere DR'nin ilerleyen evrelerinde rastlanılabilmektedir.

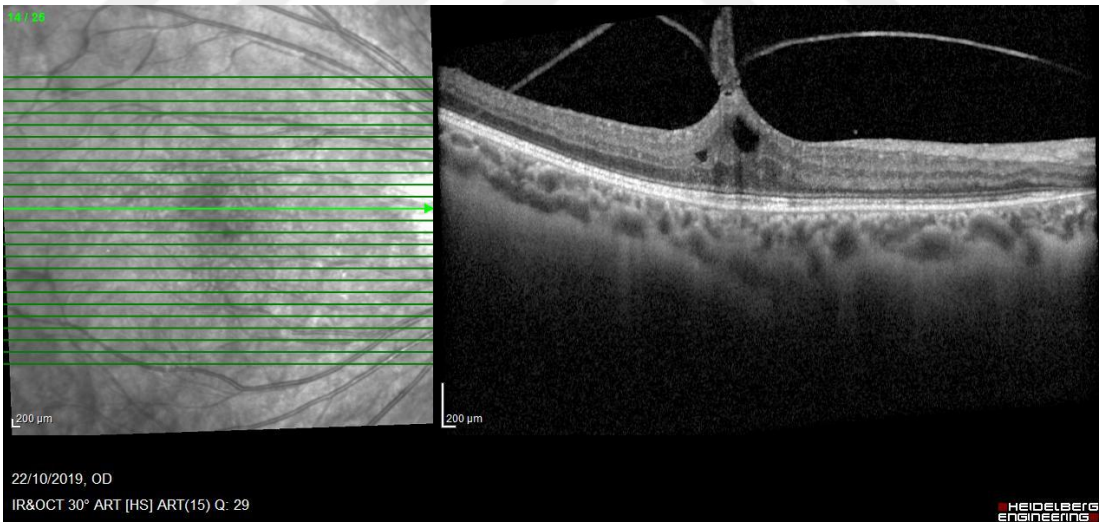
Vitreomaküler traksiyonda anormal arka vitreus ayrılması nedeniyle anatomik distorsiyona sebep olan foveal bölgede traksiyon mevcuttur (Resim 2.18). OKT'nin bu olgularda tedavi protokolününü seçiminde oldukça önemli bir yeri vardır. Bu olgularda vitreoretinal cerrahi sırasında vitreomaküler traksiyonun serbestleştirilmesi önemlidir.

Epiretinal membran erken dönemlerde retina yüzeyinde ince, hiperreflektif bir çizgi olarak görülmektedir. İnce ve distorsiyona yol açmayan

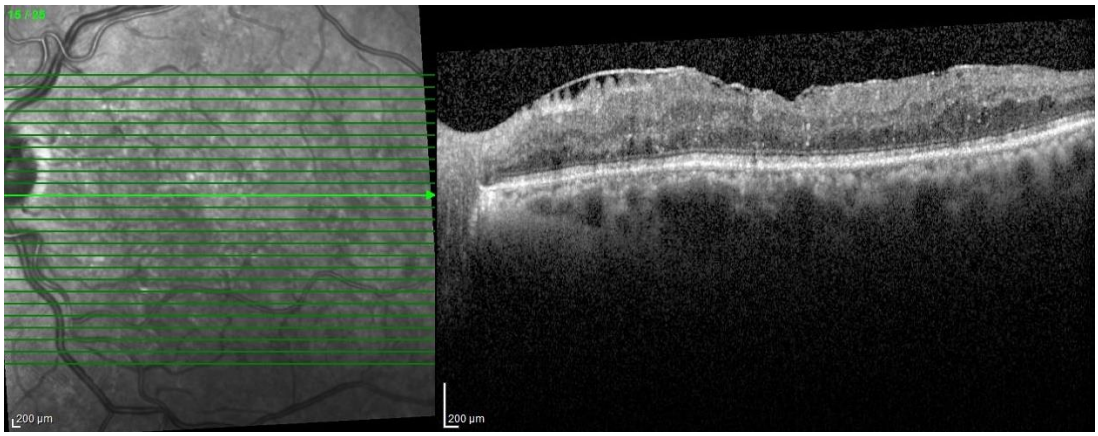
epiretinal membran sadece OKT ile görüntülenebilmektedir. Primer epiretinal membranlarda retinada sadece diffüz bir kalınlaşma görülmekte olup, DR'ye sekonder gelişen epiretinal membranlarda kistoid boşluklara sıkça rastlanmaktadır (Resim 2.19).



Resim 2.17. OKT'de lamellar maküler defekt



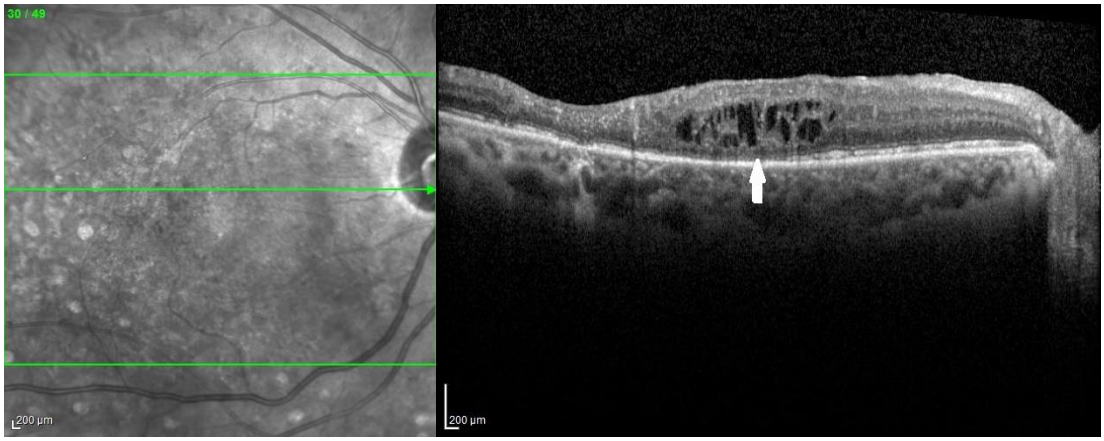
Resim 2.18. OKT'de vitreomaküler traksiyon



Resim 2.19. OKT'de epiretinal membran ve foveal kontür kaybı

Preretinal hemorajiler: PDR'de farklı seviyelerde kanama görülebilmekle birlikte, retina yüzeyine ya da vitreus boşluğuna da kanama olabilmektedir. Özellikle PDR'de görülen preretinal kanamalarda kan kısmen ayrılan arka hyaloid ile retinanın arasına hapsolmuştur. Kanama yüzeyinde yoğun bir hiperreflektif alan dikkati çekmektedir ve altında kalan alanda keskin sınırlı mutlak gölgelenme görülmektedir.

Elipsoid zon bozuklukları: Bu tabakadaki bozulma OKT ile belirlenebilmekte olup (Resim 2.20), hastanın tedaviden göreceği fonksiyonel fayda ile ilgili bilgi vermektedir.



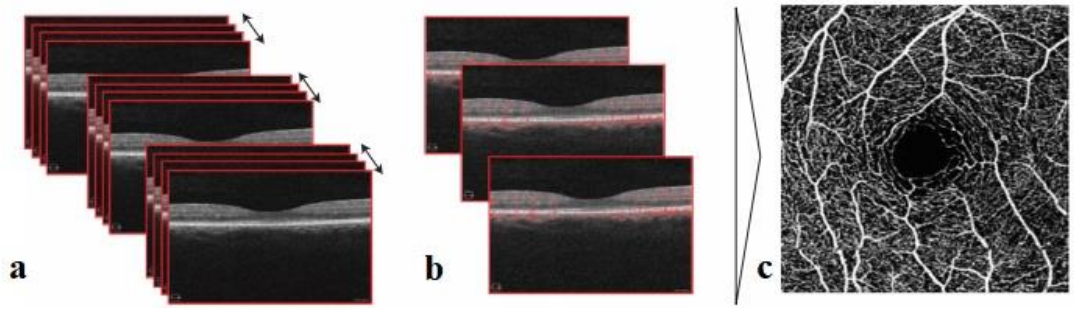
Resim 2.20. Mikst tip DMÖ olan hastanın OKT görüntüsünde elipsoid zondaki bozukluk ok ile gösterilmekte

Sonuç olarak OKT DMÖ, vitreomaküler ara yüzey patolojileri, subretinal sıvı varlığı ve elipsoid zon bozukluklarının tanısında ve tedavi takibinde oldukça önemli bir yere sahiptir.

2.3.6. Optik koherens tomografi anjiyografi

Belli bir retina alanının ardışık OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareket kontrastını elde ederek ve bunları işleyerek, retinal ve koroidal vasküler yapılardaki kan akımının 3 boyutlu ve kesitsel görüntülerini oluşturan, yüksek çözünürlüklü ve invaziv olmayan yeni bir görüntüleme yöntemidir (51). OKTA makulayı etkileyen yaşa bağlı makula dejenerasyonu, polipoidal koroidal vaskülopati, diyabetik makulopati, retinal damar tıkanıklıkları, maküler telenjiyektazi gibi hastalıklar dışında, optik siniri etkileyen glokom ve iskemik optik nöropati gibi hastalıklarda retinal ve koroidal damarları görüntülemede ümit vadeden bir anjiyografi tipidir.

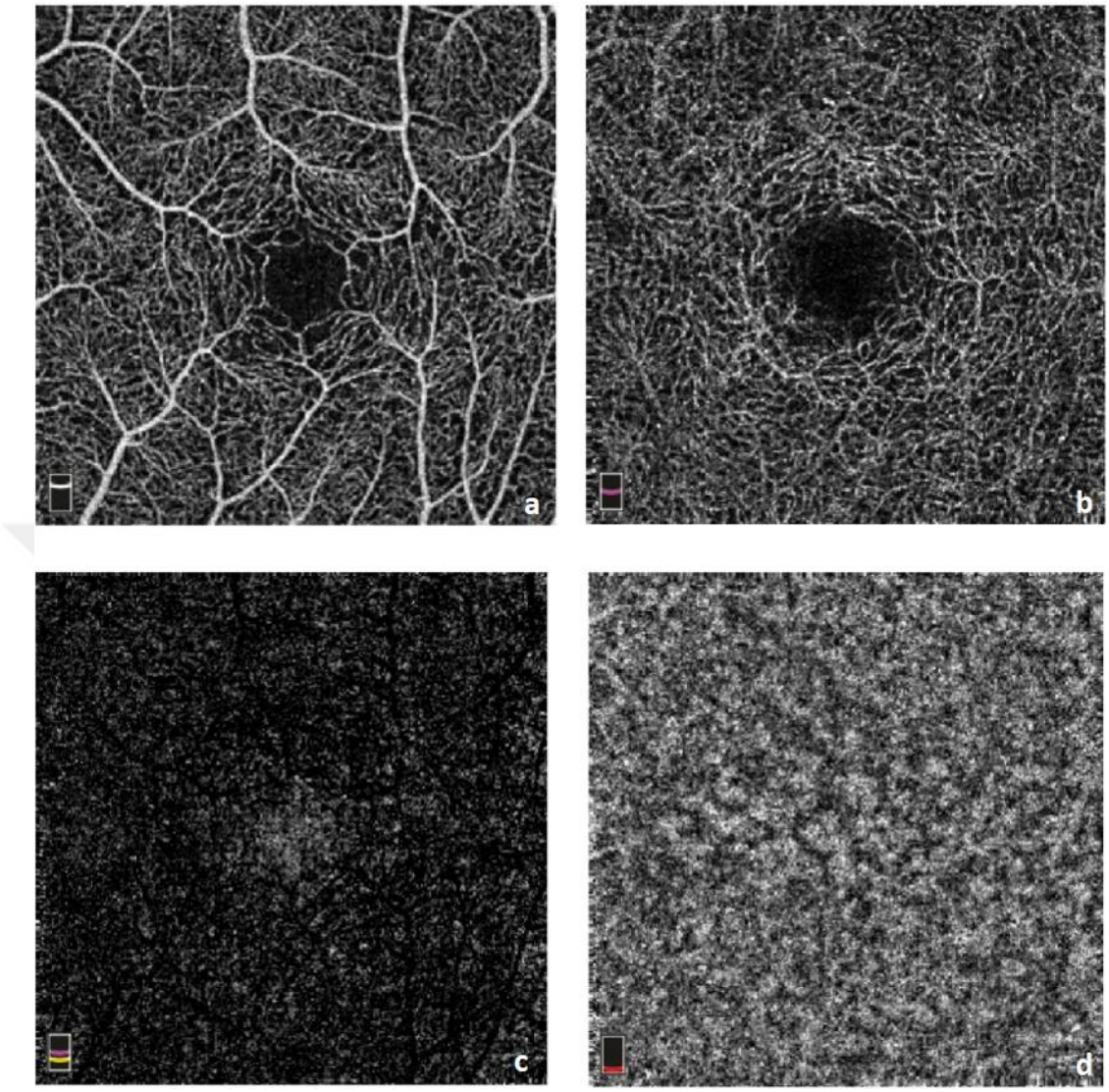
OKTA'da eritrositlerin hareketi saptanarak önce aynı retina bölgesinden ardışık ve tekrarlayıcı OKT taramaları yapılır, her OKT taraması bir sonraki ile karşılaştırılır (Şekil 2.5a). Görüntü kalitesini iyileştirmek için tek B-taramasından çoklu kesitler de elde edilir ve bu kesitler arasındaki farklılık saptanır (Şekil 2.5b); sonuçta bu farklılığın işlenmesiyle birlikte retina ve koroidin damarlanma haritası oluşturulur (Şekil 2.5c).



Şekil 2.5. OKTA'da damarlanma haritasının oluşturulması

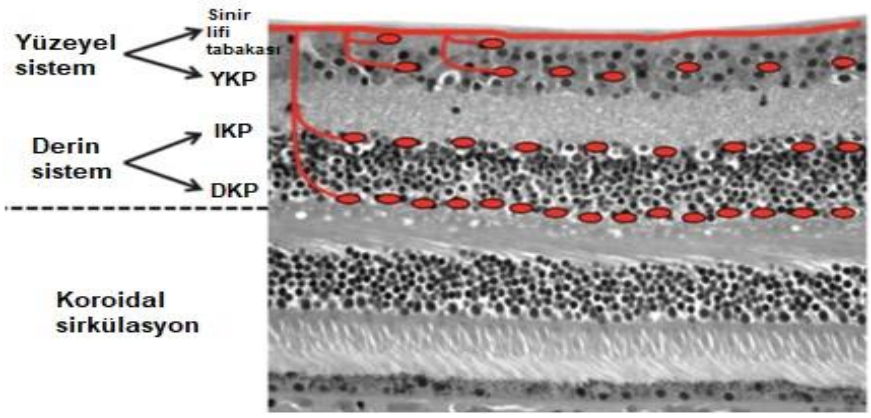
OKTA'nın retina ve koroiddeki vasküler ağın üç boyutlu görüntülerini yorumlayıp kaydedebilmesi için, farklı tabakaların segmentasyonu gerekmektedir. Bu segmentasyon için kullanılan referans hatlar, internal limitan membran, iç pleksiform tabakanın dış sınırı, dış pleksiform tabakanın dış sınırı ve Bruch membranıdır. Sağlıklı gözlerde bu tabakalar otomatik olarak belirlenebilse de retinanın deforme olduğu patolojik gözlerde manuel olarak düzeltme gerekebilmektedir.

OKTA ile iç limitan membran ve iç pleksiform tabaka arasında yer alan YKP, iç pleksiform tabaka ve dış pleksiform tabaka arasında yer alan DKP, dış retina ve koryokapillaris tabakaları otomatik olarak segmente edilir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. OKTA'da segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar
a: Yüzeyel kapiller pleksus, b: Derin kapiller pleksus, c: Dış retina,
d: Koryokapillaris

Son zamanlarda ayrıca intermediate kapiller pleksus (IKP) terimi kullanılmaya başlanmıştır. YKP gangliyon hücre tabakasında, DKP ise iç nükleer tabakada bulunuyor denilebilir. İç nükleer tabakanın iç pleksiform tabakaya bakan yüzünde IKP, dış pleksiforma bakan yüzünde ise DKP bulunmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Yüzeyel sistem ve derin sistem tabakaları

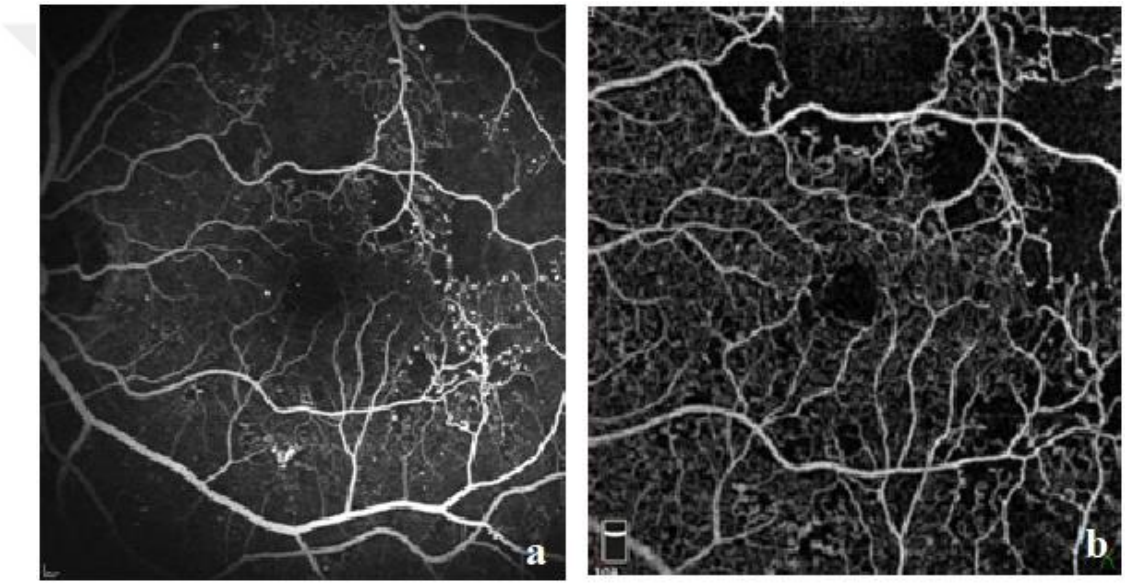
OKTA, retinanın çeşitli tabakalarında kan akımını yüksek çözünürlükte ve hızlı olarak görüntüleyebilmekte ve bu vasküler tabakalara ait 3 boyutlu görüntü sağlayabilmektedir. Bu yöntemde herhangi bir intravenöz kontrast madde uygulanmadığından maddeye ait advers reaksiyonlar izlenmemektedir. OKTA'nın bir diğer avantajı ise tekrarlanabilirliğinin yüksek olmasıdır. FA ile görüntüleme sadece YKP ile sınırlı olduğu için OKTA'nın FA'ya bir diğer üstünlüğü DKP'yi etkileyebilecek hastalıkların tanısında kullanılabilmesidir (5). Ancak OKTA kan-retina bariyerindeki yıkımı, damar geçirgenliğindeki artışı ve tüm mikroanevrizmaları gösterememe gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Ayrıca her ne kadar cihazda bulunan yazılım sayesinde azaltılabilse de, göz kırpma ve hareketine bağlı olan veya damar gölgelenmesi sonucu ortaya çıkabilen artefaktlar nedeniyle sinyal azalması sonucu vasküler kan akımı yanlış değerlendirilebilmektedir.

Son yıllarda klinik kullanıma giren bu görüntüleme yöntemi, DM ilişkili mikrovasküler değişikliklerin ayrıntılı bir şekilde görüntülenebilmesine olanak sağlamaktadır.

Mikroanevrizmalar, kapiller perfüze olmayan alanlar, retinal kapiller tortuosite ve dilatasyon, koryokapillaris anormallikleri, İRMA, FAZ'da yeniden yapılanma ve boyutlarında genişleme, perifoveal interkapiller alanda artma, NVE ve NVD OKTA ile görüntülenebilmektedir. Ayrıca diyabetik olgularda

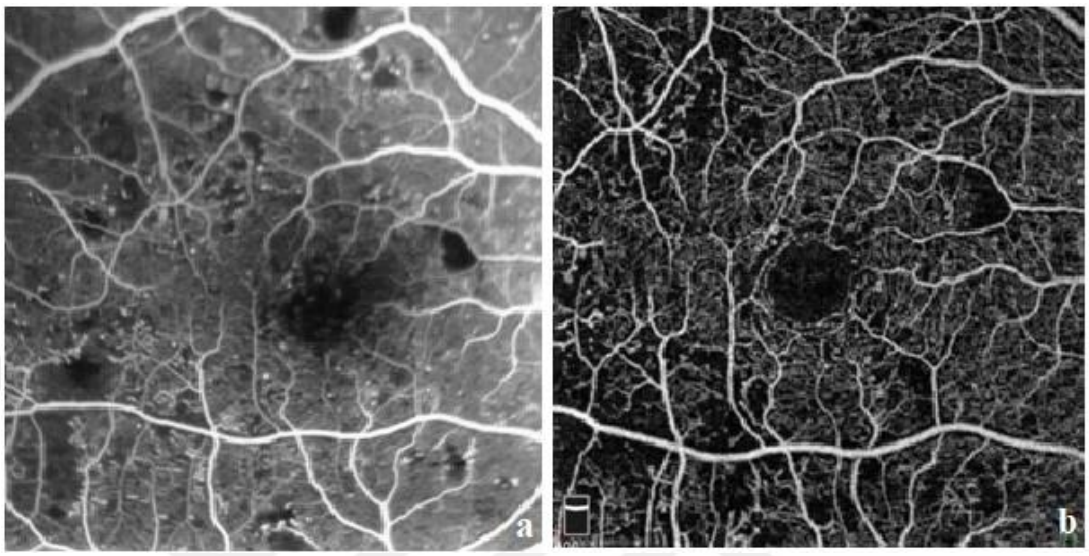
OKTA ile klinik olarak DR bulguları saptanmadan önce makuladaki mikrovasküler yapı bozukluğunun gösterilebildiği bildirilmiştir (52).

NPDR'de OKTA ile görüntülenebilen ilk değişiklikler; FAZ'da yeniden yapılanma ve boyutlarında genişleme, vasküler tortuosite artışı, FAZ komşuluğundaki kapiller lümenin son kısımlarında genişlemedir. Bu değişiklikler YKP seviyesinde en iyi görüntülenebilir (53). FAZ sınırlarını ve perifoveal interkapiller alanı FA ile tam olarak tanımlamak mümkün değilken, OKTA'nın sağladığı yüksek çözünürlüklü mikrovasküler detay ile sınırları daha belirgin ve ayrıntılı bir şekilde görüntülenebilir (Resim 2.21).



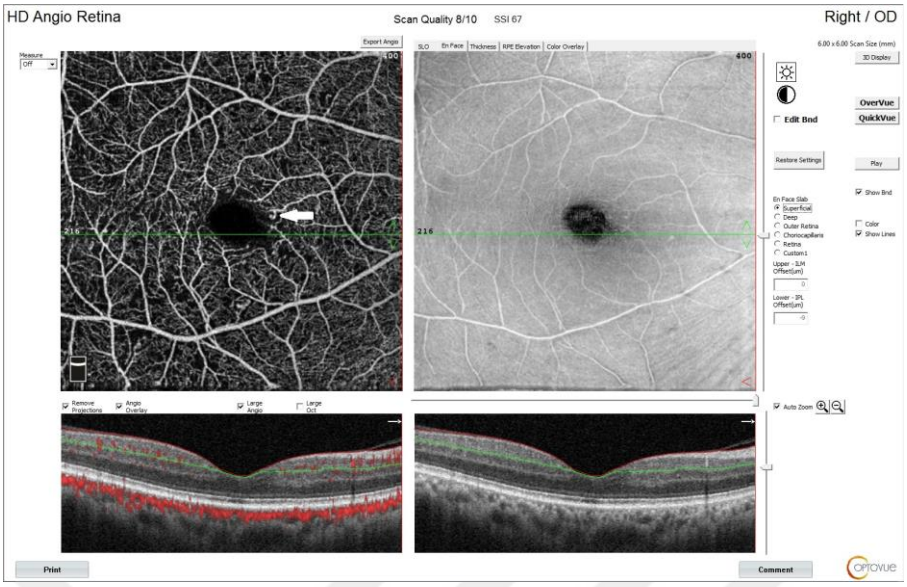
Resim 2.21. NPDR tanılı hastanın sol gözünün FA ve OKTA görüntüleri
a: NPDR tanılı 50 yaşında erkek hastanın sol gözünün FA görüntüsünde non-perfüze alanlar, mikroanevrizmalar ve telenjiektatik damarlar görülmektedir.
b: Aynı gözün OKTA görüntüsünde perifoveal kapiller ağda düzensizleşme, perfüze olmayan alanlar ve telenjiektatik damarlar görülmektedir. Yüksek çözünürlüklü mikrovasküler detay ile FAZ sınırları daha belirgin, perifoveal interkapiller alan ayrıntılı bir şekilde görülebilmektedir.

Perifoveal kapiller ağda düzensizleşme, kapiller perfüze olmayan alanlar, mikroanevrizmalar ve telenjiektatik damarlar OKTA ile FA'ya göre daha ayrıntılı bir şekilde görülebilmektedir (Resim 2.22).

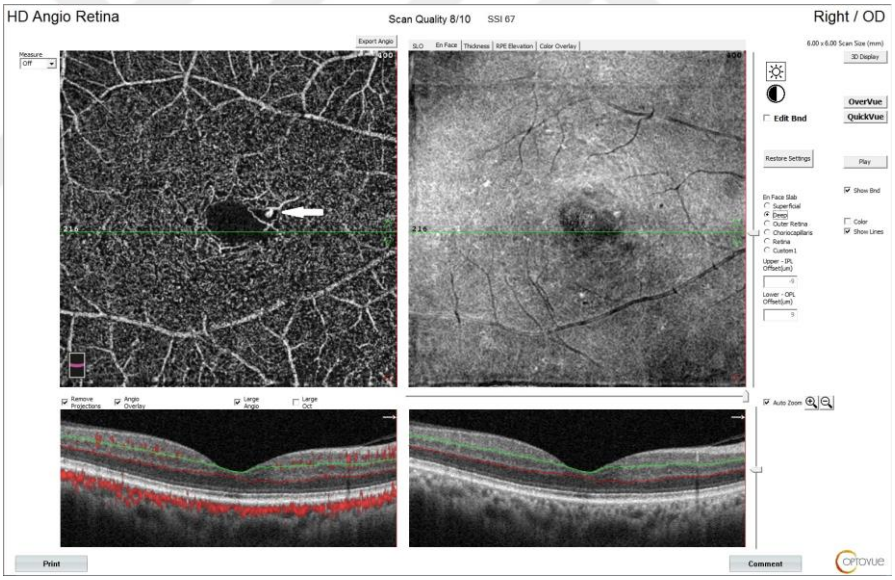


Resim 2.22. NPDR tanılı hastanın sol gözünün FA ve OKTA görüntüleri
a: NPDR tanılı 60 yaşında kadın hastanın sağ gözünün FA görüntüsünde kapiller perfüze olmayan alanlar, mikroanevrizmalar ve telenjiektatik damarlar görülmektedir.
b: Aynı gözün OKTA YKP görüntüsünde perifoveal kapiller ağda düzensizleşme, kapiller perfüze olmayan alanlar, mikroanevrizmalar ve telenjiektatik damarlar FA'ya göre daha ayrıntılı şekilde görülmekte ve sınırları net bir şekilde seçilebilmektedir.

Mikroanevrizmalar FA'nın erken ve geç fazında hiperfloresan nokta şeklinde, OKTA'da ise YKP (Resim 2.23) veya DKP'de (Resim 2.24) fokal dilate sakküler veya fusiform kapillerler olarak görülürler. Ancak FA görüntülerinde hiperfloresan noktalar olarak görülen mikroanevrizmaların hepsi OKTA ile net bir şekilde görülemeyebilir. Bunun nedeni, OKTA'nın eritrositlerin hareket kontrastı üzerinden görüntü sağlaması, dolayısıyla kan akışının algılanabilecek eşik değerden düşük olduğu durumlarda kullanımının sınırlı olmasıdır.



Resim 2.23. OKTA'da mikroanevrizmanın görünümü (YKP)

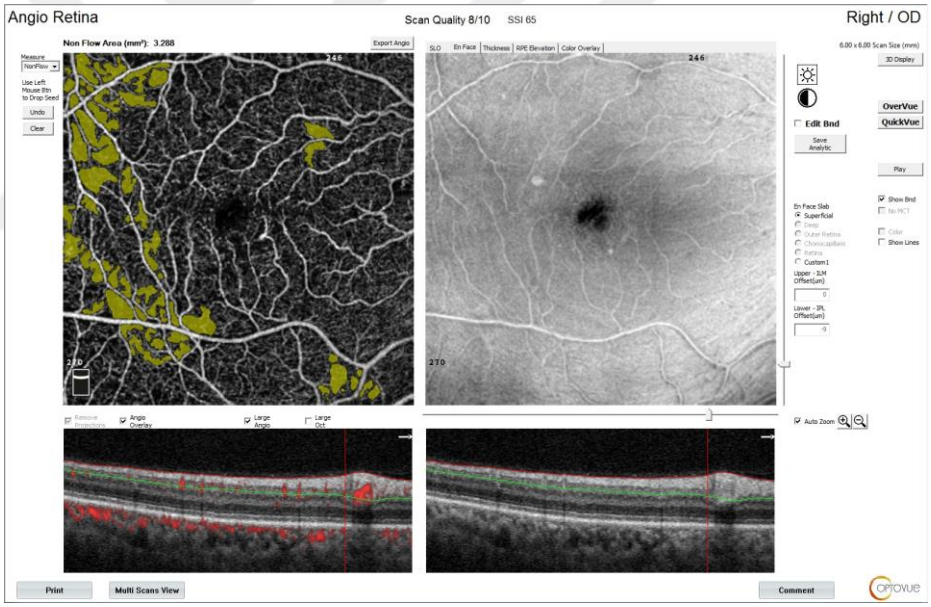


Resim 2.24. OKTA'da mikroanevrizmanın görünümü (DKP)

Kalitatif verilere ek olarak, OKTA ile FAZ alanı ölçümü, kapiller non-perfüzyon alanlarının ölçümü ve parafoveal ve/veya perifoveal bölgelerdeki ortalama damar yoğunluğu (ODY) ölçümü gibi kantitatif değerlendirmeler de yapılabilir.

Diyabetik olgularda maküler iskemi görme kaybına yol açan önemli sebepler arasındadır. DR prognozunda önemli yeri olan maküler iskemi, OKTA ile detaylı bir şekilde gösterilebilmektedir. FAZ'da genişleme ve parafoveal alanda kapiller non-perfüzyon alanları bulunması diyabetik maküler iskemi göstergesi olarak bilinmektedir. FA'da foveada hipofloresan bir görünüm oluşturan FAZ boyutlarında genişleme OKTA ile kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir.

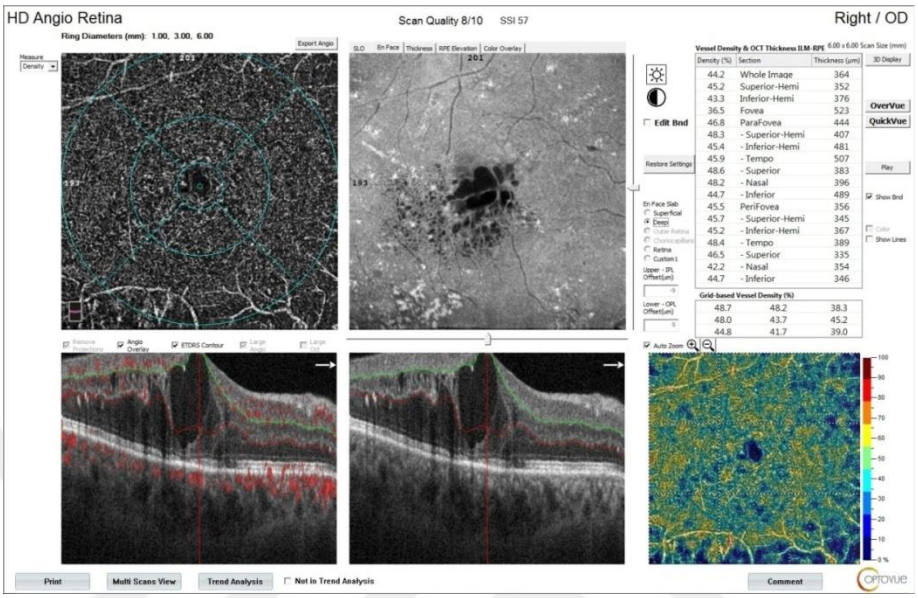
Makula yakınındaki non-perfüze alanlar, FA'da nispeten büyük retina damarları arasında koyu alanlar olarak gözlenirken, OKTA ile kapillerlerin gözlenmediği alanlar olarak tespit edilir. Ayrıca OKTA ile non-perfüze alanların kenarlarında bulunan düzensiz kapiller damarlar gözlenebilir ve bu non-perfüze alanların kantitatif olarak ölçümü yapılabilir (Resim 2.25).



Resim 2.25. YKP'deki non-perfüze alanların OKTA ile kantitatif olarak ölçümü

Retina kapillerlerinden sıvı sızıntısına bağlı olarak santral retinanın kalınlaşması ile karakterize olan DMÖ, DR'nin herhangi bir evresinde meydana gelebilmektedir. OKTA, DMÖ'de YKP ve DKP'de bulunan kistoid boşlukları saptayabilir (Resim 2.26). Bu konuda yapılan bir çalışmada kistoid

boşlukların özellikle DKP'de non-perfüze alanlara karşılık geldiği, dolayısıyla kapiller perfüzyon bozukluğu ile ödem oluşumu arasında bir ilişki bulunabileceği gösterilmiştir (54).



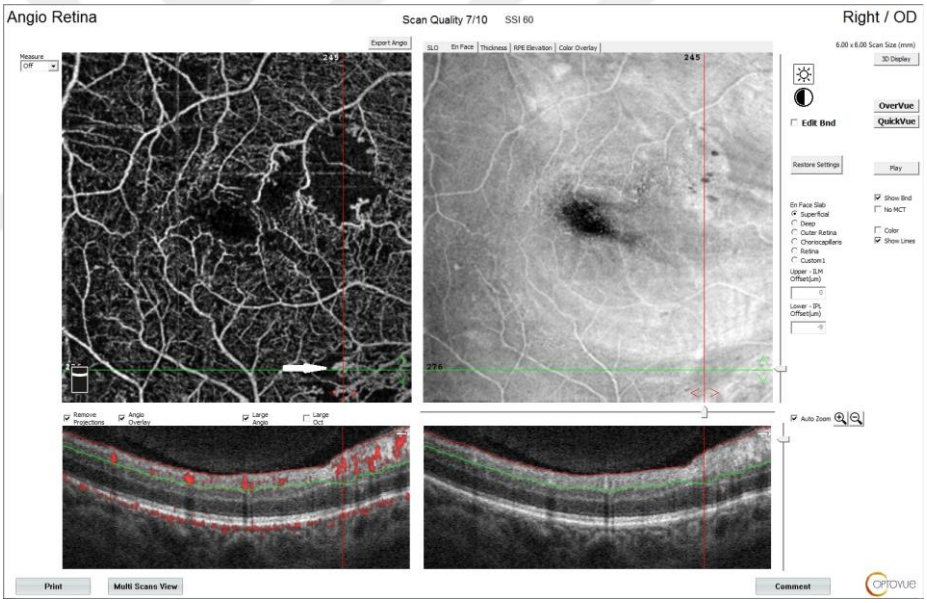
Resim 2.26. DMÖ tanılı hastada, OKTA'da DKP seviyesinde bulunan kistoid boşluklar ve parafoveal ve perifoveal ODY ölçümleri

DR bulguları olan hastalarda perfüzyonu niceliksel olarak değerlendirebilmek için FA kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu yöntem retinal kapillerlerin ayrıntılı bir şekilde görüntülenmesinde yetersiz kalabilmektedir. DR'li olgularda retinal vasküler değişikliklerin OKTA ile kalitatif olarak değerlendirilebilmesi göstermiştir ki, OKTA kapiller perfüzyon, İRMA, neovasküarizasyon ve mikroanevrizmalardan bazılarını, FA'dan daha iyi çözünürlükte görüntüleyebilir (55). Bu kalitatif verilere ek olarak OKTA ile diyabetik gözlerde parafoveal bölgedeki ODY, belirli bir bölgedeki akım alanı ve kapiller non-perfüze alanlar da kantitatif olarak belirlenebilmektedir.

OKTA, NVE ile İRMA ayrımında da bizlere klinikte yardımcı olmaktadır. Akıl bindirilmiş görüntüde İRMA'larda akım iç limitan membranın altında ve retinanın içinde olmaktadır (Resim 2.27). Yapılan bir çalışmada NPDR'nin PDR'ye ilerlemesi için bir risk faktörü olarak kabul edilen İRMA'nın,

OKTA'da preretinal NVE alanlarına bitişik olduğu gösterilmiştir (56). Lee ve arkadaşları, 10 İRMA'dan 3'ünün sonraki dönemde preretinal NVE'ye ilerlediğini göstermiştir (57). Bu konuda OKTA kullanılarak yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmalar ile İRMA'nın zamanla preretinal NVE'ye ilerleyip ilerlemediği değerlendirilebilir.

NVE ve NVD'ler retina ve optik disk yüzeyinin üstünde, çiçek benzeri iç içe geçmiş damarlar olarak görülür. Bu konuda yapılan bir çalışmada, NV'lerin %92'sinin retina kapiller nonperfüzyon bölgelerine bitişik olduğu bulunmuştur (56). NVE'nin kapiller perfüze olmayan alanlara oldukça yakın görülmesi, retinal iskeminin NVE patogenezinde rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Bu bulgu, erken preretinal NVE için tarama yapılırken kapiller perfüze olmayan alanlara dikkat edilmesi gerektiği için önemlidir.



Resim 2.27. YKP OKTA görüntüsünde İRMA yatay ok ile gösterilmekte

2.3.7. Ultrasonografi

Ultrasonografi, vitreus hemorajisi veya diğer ortam opasiteleri varlığında, retinanın durumunun değerlendirilmesini sağlayabilir ve özellikle

diyabetik gözlerde makula üzerindeki vitreoretinal traksiyonun şiddeti ve boyutunu tanımlamada yardımcı olabilir.

2.4. TEDAVİ

2.4.1. Sistemik hastalığın kontrolü

Hastalığın süresi uzadıkça komplikasyon riski artmakta ve eşlik eden sistemik faktörler de progresyonu hızlandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki kan basıncı, kan glikoz seviyesi ve kan lipid düzeyi kontrol altında tutulduğunda DR insidans/prevalansı azalmaktadır (58). Bu nedenle DR'nin tedavi yönetiminde öncelikle kan şekerinin düzenlenmesi ve diğer sistemik risk faktörlerinin kontrol altına alınması bulunmaktadır.

Glisemik Kontrol: ''The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)'' çalışmasında Tip 1 DM tanılı hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci grubu DR bulgusu olmayan hastalar oluştururken, ikinci grubu hafif-orta DR bulgusuna sahip hastalar oluşturmaktadır. İki grup yoğun metabolik kontrole tabi tutulmuş ve yoğun tedavinin DR gelişme riskinde %76, progresyonunda %54 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (59). UKPDS çalışmasında ise Tip 2 DM hastalarına yoğun glisemik kontrol uygulanmış ve bu hastaların retinopati, nefropati, nöropati gelişme riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (60). Ayrıca aynı çalışma grubundaki hastaların kan HbA1c düzeyinin '1' değer düşmesi durumunda mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı görülmüştür.

Kan Basıncı Kontrolü: Kan basıncının DR üzerine etkisinin araştırıldığı UKPDS çalışmasında hastalar ortalama 8.4 yıl takip edilmiş ve kan basıncı kontrolü sağlanan grupta DR progresyonunda %34 azalma olduğu görülmüştür (60).

Hiperlipidemi kontrolü: Sert eksuda miktarı ve kan serum lipid düzeyi ile DR progresyonu arasında korelasyon olduğu WESDR çalışmasında gösterilmiştir (20). Ayrıca başka bir çalışmada serum kolesterol

seviyesi yüksek olan hastalarda sert eksuda sayısının 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (61).

2.4.2. Farmakolojik tedavi

Hiperglisemi ile birlikte reaktif oksijen radikalleri ve ileri glikolizasyon son ürünleri artmakta, PKC ve VEBF aktivasyonu olmakta, glikozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüşümü artmaktadır. Farmakolojik tedavide hedeflenen DR patogenezinde rolü olan bu biyokimyasal ve moleküler düzeydeki olayları belli basamaklarda durdurmaya çalışmaktır.

Antioksidanlar: E vitamini gibi antioksidanların kullanımı ile DM'ye bağlı vasküler disfonksiyonların bir miktar önlenebildiği gösterilmiştir (62). DR bulguları olmayan veya minimal düzeyde olan hastaların dört ay boyunca yüksek doz E vitamini ile tedavisi sonucu retina kan akımı bozukluklarında anlamlı düzelmeler görülmüştür (63). Günümüzde DR tedavisi için antioksidanların kullanımına yönelik klinik çalışma bulunmamaktadır.

Aldoz redüktaz inhibitörleri: Hiperglisemi ile birlikte aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve bunu takiben hücre içinde sorbitol konsantrasyonu artmakta, artan sorbitol ise osmotik etki yaparak hücre hasarına neden olmaktadır (64). Sorbinil bir aldoz redüktaz enzim inhibitörü olup, "Sorbinil Retinopathy Trial" çalışma grubu tarafından DR üzerine etkinliği araştırılmıştır. Sonuçta sorbinil kullanan ve plasebo kullanan kontrol grubu hastalar arasında anlamlı fark görülmemiştir (65). Bu konudaki klinik çalışmalar devam etmektedir.

İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri: Aminoguanidin ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşmasını engelleyen bir inhibitördür ve deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (66). İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda alınan ilk sonuçlar, aminoguanidinin retinopati ilerleyişini yavaşlattığını göstermiştir (67). Bu konuda yapılan çalışmalar devam etmekte olup şu an DR tedavisinde klinik kullanıma giren ilaç bulunmamaktadır.

Protein kinaz-C inhibitörleri: Birçok fizyolojik ve patolojik olayda rol alan bir enzim grubu olan PKC'nin alfa, beta, gama delta, epsilon, eta, teta, xi, iota gibi birçok izoformu bulunmaktadır (68). DR patogenezinde daha çok beta izoformu üzerinde durulmaktadır. PKC aktivasyonu ile bazal membranda kalınlaşma, vasküler geçirgenlik ve/veya kan akımında değişiklik olmaktadır. Ruboksistaurin, PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajandır. İnsanlar üzerinde yapılan faz 1 klinik çalışmalarda da iyi tolere edildiği ve DM'ye bağlı retina kan akımı bozukluklarında düzelme sağladığı bildirilmiştir (69). PKC inhibitörleri konusunda yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir.

2.4.3. Kortikosteroidler

Ortamda bulunan yoğun inflamatuar mediatörlerin DR patogenezinde kısır döngüye neden olduğu ve hastalığın progresyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Kortikosteroidler fosfolipaz A2 yolunu, lökosit kemotaksisini ve matrix metalloproteinazları inhibe ederek inflamasyonu baskılarlar (70). Özellikle fosfolipaz A2 inhibisyonu ile ve lipokortin proteinlerinin ekpresyonunu artırarak etki ederler. Bu sayede lökosit kemotaksisini azaltmanın yanında arişidonik asit üretimini baskılayarak sitokin (prostoglandin ve lökotrienler) yapımına engel olur. Ayrıca kortikosteroidlerin inflamatuar mediyatörlerinin gen ekspresyonunu kontrol ettiği gösterilmiştir (71).

Özellikle kronik DMÖ hastalarında VEBF haricinde diğer inflamatuar medyatörlerin önemli rollerinin bulunması nedeniyle anti-VEBF enjeksiyonuna yanıtsız hastalarda intravitreal (İV) steroidler iyi bir tedavi alternatifi oluşturmaktadır. Triamsinolon asetonid (TA), deksametazon ve fluosinolon asetonidin İV enjeksiyonu katarakt progresyonu ve glokom açısından risk taşıyor olsa da, sistemik güvenilirlik profillerinin iyi olması nedeniyle dirençli DMÖ vakalarında, kardiyovasküler risk profili yüksek olan hastalarda ve daha az İV enjeksiyon sayısı tercih edilen durumlarda önerilmektedir.

Triamsinolon Asetonid: Peribulber ve/veya subtenon TA enjeksiyonu, transskleral geçiş ile DMÖ tedavisinde kullanılmaktadır (72). TA'nın İV uygulanmasının peribulber uygulmaya göre tedaviye dirençli DMÖ'de morfolojik ve fonksiyonel iyileşmede daha etkili olduğunu görülmüştür (73). İntravitreal TA uygulanan olgularda tedavi komplikasyonu olarak göz içi basınç artışı, katarakt, endoftalmi ve retina dekolmanı gelişimi bildirilmiştir (74).

Deksametazon: TA'ya göre 5 kat daha potent etki gösteren ve retinal toksisitesi daha düşük olduğu gösterilmiş bir ajandır. Deksametazon arka segmente, 20 Gauge transskleral insizyon ile girilen yavaş salınımlı İV implant (Dexamethasone implant 0.7 mg; Ozurdex, Allergan, Irvin, CA, USA) yardımı ile ulaştırılmaktadır. İlacın sabit salınımı, retinada ve vitreusta yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına ve sistemik dolaşıma daha düşük miktarda emilimine neden olarak sistemik yan etki riskinin azalmasını sağlamaktadır (75). Ayrıca, farmakokinetik çalışmalarda vitrektomize gözlerde anti-VEBF ilaçlarla karşılaştırıldığında İV deksametazon implantın daha uzun süre etkili olduğu gösterilmiştir (75). 2009 yılında retinal ven tıkanıklığı, 2010 yılında enfeksiyoz olmayan üveit, 2011 yılında ise DMÖ tanısında 'Food and Drug Administration' (FDA) onayı almıştır (75). İmplant 0.7 mg deksametazon içerir ve etki süresi yaklaşık 6 aydır. İlk bir iki ay hızlı salınım ile daha sonra yavaş salınım ile ilacın etkinliği 6 aya kadar uzayabilmektedir.

DMÖ'de Ozurdex'in etkinliği ve güvenliliğinin değerlendirildiği en önemli çalışmalar randomize, çok merkezli, çift kör MEAD faz III çalışmalarıdır. Çalışmaya dahil edilen hastalar 0,7 mg deksametazon, 0,35 mg deksametazon ve sham gruplarına randomize edilmiştir. Steroid tedavisi alan hasta gruplarında >15 harf kazanımı sham grubuna göre daha fazla olmuştur (0.7 mg deksametazon grubunda %22.2, 0.35 mg deksametazon grubunda %18.4, sham grubunda %12.0). Santral retina kalınlığı (SRK) ölçümlerindeki azalma deksametazon gruplarında (0.7 mg ve 0.35 mg için sırasıyla -111.6 µm ve -107.9 µm) sham grubuna kıyasla daha fazla olmuştur. Steroid tedavisi uygulanan gruplardaki hastaların yaklaşık üçte birinde göz içi basıncında (GİB) tedavi gerektirecek yükselme olmuş,

bunlardan ikisine glokom cerrahisi uygulanmıştır. GİB değerleri benzer intervallerde yükselmiş ve her İV enjeksiyondan sonra 6. ayda başlangıç düzeyine düşmüştür. GİB artış miktarlarının tekrarlayan enjeksiyonlarda artmadığı izlenmiştir. Bu durum da İV deksametazon implantının GİB artışına kümülatif bir etkisinin bulunmadığı şeklinde yorumlanmıştır (76).

Fluosinolon Asetonid: Biyolojik olarak ayrışma özelliği olmayan, fluosinolon asetonidin sabit salınımına izin veren bir implant (Iluvien, Alimera Asiences, GA, USA) geliştirilmiştir. Bu implant vitreus boşluğuna 25 gauge enjektörle yerleştirilir ve 36 aya kadar etkinliği devam edebilir (77).

FAME Çalışma Grubu, fluosinolon asetonidin İV uygulanmasının uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada fluosinolon asetonidin 0.2 µg/gün ve 0.5 µg/gün salınım yapan iki implantı ile sham implantı karşılaştırılmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliğine (EİDGK) bakıldığında 24 ay ve 36 aylık takip sonunda fluosinolon asetonid uygulanan gruplarda sham grubuna göre anlamlı oranda daha fazla artış görülmüştür. 36 haftalık takip sonunda fluosinolon asetonid gruplarında glokom cerrahisi oranı, sham grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (78).

2.4.4. VEBF inhibitörleri

İn vivo angiogenezisi sağlayan önemli bir faktör olan VEBF; RPE hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanmaktadır. DR patogenezinde etkili olan izoformu VEBF165'tir. Yapılan çalışmalarda DR'li gözlerde vitreus ve hümör aközde VEBF165 düzeyi yüksek olarak saptanmıştır (79).

Yapılan çalışmalarda DMÖ patogenezinde VEBF'nin rolünün anlaşılması ile tedavide anti-VEBF ajanların kullanılmasının önemi artmıştır. DMÖ tedavisinde daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar sağladıkları ve diğer tedavilere göre nispeten daha güvenli oldukları için VEBF inhibitörleri olan Ranibizumab (Lucentis), Bevacizumab (Avastin) ve Aflibercept (Eylea) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bunlardan sadece aflibercept ve ranibizumab FDA tarafından onaylanmıştır. Herhangi bir oküler endikasyon

için FDA tarafından onaylanmamış olan bevacizumab, kolo-rektal kanser tedavisinde kullanılan sistemik dozun yaklaşık 1/500'ünü içeren paketlenmiş dozlarda DMÖ'nün endikasyon dışı (off-label) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Enjeksiyon sayıları tedavi süreci boyunca yıllara göre azalmakla beraber, sıklıkla tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmekte ve tek enjeksiyonla yanıt almak mümkün olmamaktadır. Standart tedavi protokolü aylık vizit ve enjeksiyonu gerektirmektedir. Bu durum hastaların tedaviye uyumunu düşürüp, tedavi maliyetini artırmaktadır. Henüz fayda-zarar dengesini sağlayabilen ideal bir tedavi protokolü geliştirilememiş olsa da, bazı esnek protokoller mevcuttur.

Gerektiğinde tedavi rejimi olan, pro re nata (PRN) protokolünde hastalar aylık takip edilir ve OKT bulgularına göre gerekirse yeniden İV enjeksiyon yapılır. PRN rejimi ile İV enjeksiyon sayısı azalmakla birlikte yapılan vizit sayısı değişmemektedir. Son yıllarda üzerinde çalışılan yeni bir tedavi rejimi olan tedavi et ve uzat (treat and extend) (TAE) protokolünde ise daha düşük vizit sayısı ve anatomik olarak kuru bir makula elde edilmesi amaçlanmıştır. TAE protokolünün PRN'den farkı DMÖ'nün durumuna göre her hasta için farklı bir tedavi aralığı belirlenmesidir. Böylece her hasta için bir tedavi takvimi oluşturulmaktadır. TAE protokolünde her vizitte İV enjeksiyon yapıldığı için DMÖ azalmaktadır. TAE protokolü ile daha az vizit sayısı ile daha iyi görme stabilitesi sağlanmaktadır.

Ranibizumab (Lucentis, Genentech, CA, USA): Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş olup, human monoklonal anti-VEBF antikorudur. VEBF-A'nın tüm izoformlarını inaktive edebilmektedir. DMÖ tedavisinde İV ranibizumab FDA onayı alan ilk ajandır. Ranibizumab 0.5 veya 0.3 mg şeklinde İV enjeksiyon olarak kullanılmaktadır.

DMÖ tedavisinde ranibizumabın etkinliği ve güvenilirliğine dair birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan biri olan RESOLVE çalışması, faz II, çift kör, çok merkezli bir çalışma olup, sham enjeksiyonuna karşın İV ranibizumab enjeksiyonunun EİDGK üzerine olan etkinliği araştırılmıştır. 1 yılın sonunda

EİDGK sonuçlarında ranibizumab grubunda 10.3 harf artışı, sham enjeksiyon grubunda ise 1.4 harf kaybı görülmüştür (80).

Yapılan tek merkezli çalışmada ranibizumab, DMÖ olan 10 gözün 5'ine 0.3 mg, 5'ine 0.5 mg şeklinde üç İV enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Olgularda herhangi bir yan etki görülmemiştir. 3. ayda 4 gözde ≥15 harf, 5 gözde ≥10 harf, 8 gözde ise 8 gözde ise ≥1 harf kazanımı görülmüştür. SRK'daki azalma düşük doz alan grupta 45.3±196.3 µm iken yüksek doz alan grupta 197.8±85.9 µm düzeyinde olmuştur. Bu çalışma ile ranibizumab tedavisinin iyi tolere edildiği, görme keskinliğinin düzelmesinde ve santral retinal kalınlık azalmasında etkin olduğu görülmüştür (81).

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc. San Francisco, CA): Human monoklonal antikoru olup VEBF-A'nın tüm izoformlarına etkili olduğu bilinmektedir. Genel olarak kullanılan dozu 1.25 mg'dır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bevacizumab; DMÖ'de, santral retinal ven tıkanıklığında, PDR'ye bağlı neovasküler oluşumlarda ve yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder gelişen koroid neovasküler membran tedavisinde etkili bulunmuştur (82,83).

Haritoglou ve ark. DMÖ olan 51 göze 1.25 mg bevacizumab içeren 0.05 ml İV enjeksiyon uygulamışlar ve 6 haftalık izlemde %29'unda, 12 haftalık izlemde ise %26'sında en az 3 sıralık görme artışı elde etmişlerdir. Ortalama SRK'da görme keskinliği ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. İV bevacizumab enjeksiyonunun uygulanan diğer tedavilere cevap vermeyen diffüz DMÖ olan gözlerde faydalı olduğu belirtilmiştir (84).

Aflibercept (Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY, ABD ve Bayer, Leverkusen, Almanya): Tüm VEBF-A izoformlarını ve aynı zamanda anjiyogeneze katkıda bulunduğu gösterilen PIBF'yi inhibe eden 115 kDa ağırlığında bir rekombinant füzyon proteinidir. VEBFR-1 ve VEBFR-2'nin ekstraselüler parçası ile insan immünglobülin G1'in Fc parçasının füzyonuyla oluşturulmuştur (85). VEBF-A, VEBF-B ve PlGF'yi yüksek afinite ile bağlar (85). Böylece daha düşük dozlarda daha uzun süreli etki sağlamaktadır (86).

FDA onayını 2011 yılında almış olup, 2015 yılında ülkemizde kullanıma girmiştir (87). İV enjeksiyon için geliştirilmiş Eylea, 2 mg/0.5 ml

flakon içinde enjeksiyonluk solüsyon formunda bulunmaktadır. Klinikte eksudatif tip senil makula dejenerasyonu ve DMÖ tedavisi için İV olalrak uygulanmaktadır.

Yapılan faz 1 çalışmada, DMÖ bulguları olan 5 hastada İV aflibercept enjeksiyonunun güvenilirliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. SRK>250 µm ve en iyi EİDGK 20/32 ile 20/320 olan kişiler çalışmaya dahil edilmiş olup, 1 kez 4 mg İV aflibercept enjeksiyonu ve ardından 6 haftalık gözlem periyodu uygulanmıştır. Enjeksiyondan 4 hafta sonra, ortalama EİDGK'de 9 harf kazanımı görülmüş ve ortalama SRK 49 µm düzelmiştir. 6. haftada 4 hastada ortalama SRK iyileşmesi 74 µm, EİDGK'de ortalama harf kazanımı 3 olarak tespit edilmiştir (88).

Lim ve arkadaşlarının çalışmasında, ranibizumab veya bevacizumaba yanıt vermeyen santral tutulumlu DMÖ olgularında, aflibercept tedavisine geçiş sonrası anatomik ve fonksiyonel iyileşme ortaya konmuştur (89).

DMÖ olan hastalar takip ve tedavi süresi boyunca çok sayıda İV anti-VEBF enjeksiyonu gerektirebilir; bu durum hasta açısından çok konforlu olmadığı gibi, endoftalmi riskini de beraberinde getirebilmektedir. Bu nedenle, anti-VEBF ajanlar arasındaki doz rejimlerindeki farklılıklar, tedavi seçimini etkileyebilmektedir. Örneğin; İV bevacizumab genellikle aylık aralıklarla uygulanmaktadır. Bunun aksine ilk 5 aylık dozdan sonra aflibercept 2 aylık aralıklarla uygulanabilir. Bu durum gerekli enjeksiyon ve muayenelerin sayısını azaltabilir. Diğer anti-VEBF ajanlarla karşılaştırıldığında yüksek ve daha uzun süreli etkinliği, benzer yan etki profili ve daha az enjeksiyon sayısı gerekliliği ile aflibercept, DR ve DMÖ tedavisinde ön plana çıkmaktadır.

2.4.5. Lazer fotokoagülasyon

Lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisi yapılırkan tedavinin etkinliği, oluşabilecek yan etkiler ve hastanın konforu önem taşımaktadır. Uygulanan klasik lazer sistemlerinde 100-500 µm çapında, süresi 100-200 ms arasında değişim gösteren tek spot atımı söz konusudur. Yeşil lazer (514 nm argon ve 532 nm solid) günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu lazer xantophyll

pigmenti tarafından çok az absorbe edilirken melanin ve hemoglobin tarafından daha çok absorbe edilmektedir. Son yıllarda uygulanama giren sarı lazer ise yeşil lazere özellik olarak benzemekle birlikte ilave avantajlara sahiptir. Uzun dalga boyunda olması saçılımını azaltır ve hemoglobin tarafından iki kat daha fazla absorbe edilir.

LFK tedavisinin tamamlanma süresi kullanılan sistemin özelliğine ve doktorun tecrübesine bağlı olarak değişmektedir. Standart LFK tedavisinde tek tek atım yapmak hem hasta hem hekim açısından zor olabilmekte ve dolayısıyla tedaviyi birkaç seansta tamamlamak tercih edilmektedir. Hem böylece lazere bağlı gelişebilecek inflamatuar cevap da azalmaktadır. Son yıllarda LFK tedavisinin özellikle PFN'nin daha hızlı ve ağrısız bir şekilde yapılasını sağlamak amacıyla pattern lazer sistemleri geliştirilmiştir. Pattern lazerlerden biri olan ''Paterned Scanning Laser (PASCAL)'' uygulamasının tercih edilebilirliğini arttıran avantajları azalan tedavi süresi ve maliyet, ayrıca daha az ağrı ve görme alanı hasarına neden olmasıdır (90,91). Diyabetik retinopatide LFK endikasyonları DMÖ, ciddi NPDR, PDR olarak söylenebilir.

Fokal Diyabetik Makula Ödeminde Lazer Fotokoagülasyon: Makula bölgesindeki sızıntı odakları ve retinal kalınlaşma alanları tedavi edilmektedir. Bu tedavide hedef sızıntı gösteren odakları etkisizleştirmek, endotel replikasyonunu uyarmak ve aynı zamanda RPE işlevini tetiklemektir. Tedavi lezyonların yaygınlığına bağlı olarak bir veya daha çok sayıda seansta gerçekleştirilebilir.

Diffüz Diyabetik Makula Ödeminde Lazer Fotokoagülasyon: Yaygın makula ödeminde uygulanan lazer tedavisinin amacı RPE'nin emici pompa etkisini artırarak intertisyel sıvı miktarını azaltarak retinanın oksijen tüketimini artırmaktır (92).

Nonproliferatif diyabetik retinopatide lazer fotokoagülasyon: DR'nin evresinin belirlenmesi klinik uygulamada çoğunlukla FA ile yapılmaktadır. Böylelikle retinal iskemi alanlarının belirlenmesi ile tedavi uygulamasında daha bilinçli olarak lazer tedavisi gerçekleştirilebilir. Diğer yandan klinik olarak NPDR tanısında 4-2-1 kuralının bilinmesi lazer endikasyonunun belirlenmesinde son derece yardımcı olmaktadır. Bu

gözlerde LFK alt, nasal, üst kadranlarda ve makulaya yaklaşmadan temporal kadranda 800-1200 atış, 300-500 μm boyutlarında retinada solukluk izlenecek şiddette ve tercihen 3 seansta gerçekleştirilmelidir. Bu gözlerde eğer DMÖ eşlik ediyorsa önce fokal tedavi ile başlanmalı ve retinal LFK'ya geçilmelidir. Ciddi NPDR'li gözlerin önemli bir kısmında PDR gelişebileceği öngörülürerek tedavi sonucunda FA tekrarlanmalı ve tabloya yeni iskemik alanların eklenip eklenmediği dikkatle gözlemlenmelidir.

Proliferatif diyabetik retinopatide lazer fotokoagülasyon: PRF tedavisi, PDR tanısı konan NVE ve/veya NVD ile birlikte yoğun retina iskemisi gözlenen gözlerde uygulanmaktadır. Bu gözlerde uygulama öncesi ve süresince ön segment muayenesinde iris ve ön kamara açısı muhtemel neovaskülarizasyon gelişimi açısından dikkatle incelenmelidir. Ayrıca hastaların GİB ölçümleri de mutlaka yapılmalıdır. PRF uygulaması ile retina dış katmanlarının tahribi, retina oksijen dağılımını değiştirmek, iskemik alanlardan VEBF salınımını azaltmak, retina kan akımını düzenlemek amaçlanmaktadır. İdeal tedavi 3-4 seansa yayılarak 3-4 haftada tamamlanmalıdır. Tedavide FA rehberliğinde iskemik alanlara, öncelikle alt kadran ve nazalden başlanmalı, daha sonra üst kadran ve en son temporal kadran doldurulmalıdır. Bazı gözlerde neovasküler kalıntılar ve fibrovasküler membranlar FA'de sızıntıya neden olabilmektedir. Bu durumda aktif NVE yoksa tedavi devamına gerek yoktur. Böylelikle gereksiz yoğun LFK'den kaçınılarak yaygın retina atrofisi gelişiminin, hastanın görme alanındaki konsantrik daralmanın ve gece görüş azlığının önüne geçilmiş olur. Yeterli ve başarılı bir panretinal LFK uygulamasının en önemli göstergeleri neovasküler oluşumların gerilemesi, retinal hemorajilerin emilimi, sızıntı ve vasküler dilatasyonların azalmasıdır.

2.4.6. Cerrahi Tedavi

Diyabetik olgularda, vitreoretinal cerrahi uygulaması traksiyonel retina dekolmanı, yoğun fibrovasküler membranlar veya vitreus kanaması varlığında gerekli olabilmektedir. Cerrahi tedavide amaç anatomik durumu

düzeltmek, traksiyonları rahatlatmak, retinayı yatıştırmak, fizyolojik olarak ise poliferasyonu kontrol altına almak, potansiyel görmeyi ortaya çıkarmak ve bunu koruyabilmektir. Diyabetik olgularda klinikte cerrahi için en sık karşımıza çıkan endikasyon vitreus kanamalarıdır. Ayrıca proliferatif membranlara bağlı gelişen traksiyon ve/veya yırtıklı retina dekolmanı, traksiyonel makula dekolmanı, makulayı etkileyen fibröz poliferasyonlar, aktif PDR, premaküler subhyaloid kanamalar ve neovasküler glokom diğer endikasyonlar arasında sayılabilir. Bununla birlikte özellikle ciddi aktif fibrovasküler membranları olan olgular, periferik lokalizasyonlu fibrovasküler membranlar, traksiyonla veya yırtıklı retina dekolmanıyla komplike olmuş yaygın iskemik retinanın geliştiği olgularda vitreoretinal cerrahi çok daha riskli ve zor bir hal almaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

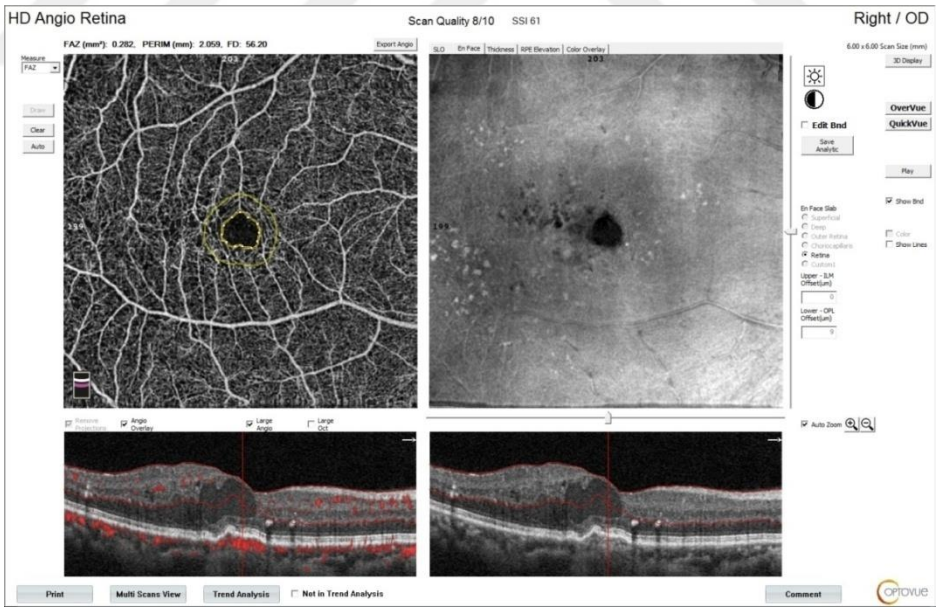
Bu retrospektif çalışmaya kliniğimiz Retina Birimi'nde 2016 Ekim-2019 Eylül arasında DR bulguları saptanan ve tarafımıza başvuru öncesi herhangi bir tedavi uygulanmamış 27 DM tanılı hastanın 54 gözü, DM olup DR bulgusu saptanmayan 30 hastanın 59 gözü ve 27 sağlıklı bireyin 51 gözü dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, diyabetin türü, diyabetin süresi ve HbA1c değerleri ile ilgili bilgiler, hastaların dosyalarından ve diyabet polikliniğindeki kayıtlarından elde edildi.

DM tanılı ve sağlıklı grupta; retinal vasküler okluzif hastalık, hipertansif retinopati, santral seröz koryoretinopati, senil makula dejenerasyonu gibi ek retinal hastalık bulunanlar, daha önce göz içi cerrahi girişim geçirmiş olanlar, daha önce İV enjeksiyon ve/veya retinal LFK yapılmış olanlar, fundusun görüntülenmesini engelleyecek kornea veya lens opasitesi bulunanlar, glokom ve optik nöropati tanısı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca toplam 4 göz, OKTA görüntü kalitesi düşük olduğu için çalışmaya dahil edilmedi.

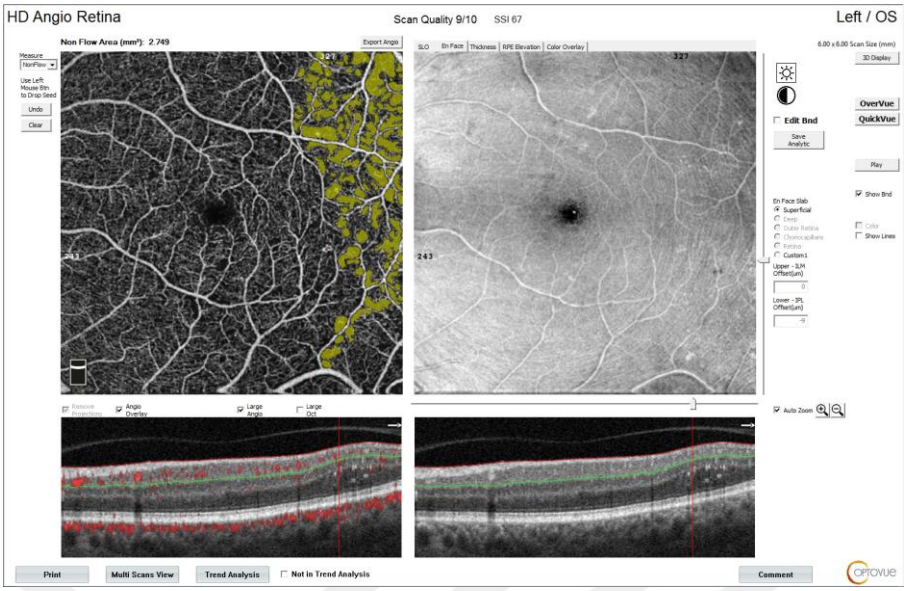
Olguların ilk muayenedeki EİDGK (ETDRS), biyomikroskopik ön segment muayenesi ve 90 D non-kontakt lens ile pupilla dilatasyonunu takiben yapılan fundus muayenesi kayıtları değerlendirildi. Fundus muayenesi ve FA tetkikine göre DR bulguları olan hastalar Modifiye Airlie House sınıflamasını temel alan ve stereoskopik fundus fotoğraflarının evrelenmesiyle gerçekleştirilen ETDRS grubunun yaptığı sınıflandırmaya göre NPDR ve PDR olarak sınıflandırıldı.

SD-OKT ile DMÖ varlığı değerlendirildi ve SRK ölçümleri yapıldı. RTVue XR spektrumlu alan Spectral Domain OKT cihazının AngioVue OKTA yazılımı (RTVue XR Avanti, Optovue, Inc., Fremont, CA) kullanılarak elde edilen 6x6 mm OKTA görüntüleri incelendi. 6x6 mm OKTA görüntüleri değerlendirilerek gerçek vasküler retinanın FAZ alanı (mm^2) (Resim 3.1), YKP'deki non-perfüze alanlar (mm^2) (Resim 3.2), parafoveal ve perifoveal bölgede YKP ve DKP'deki superior, inferior, temporal ve nazal kadranlarda ODY (%) tedavi öncesi ve takip süresince alınan görüntüler yardımıyla hesaplanıp değerlendirildi (Resim 3.3 ve 3.4).

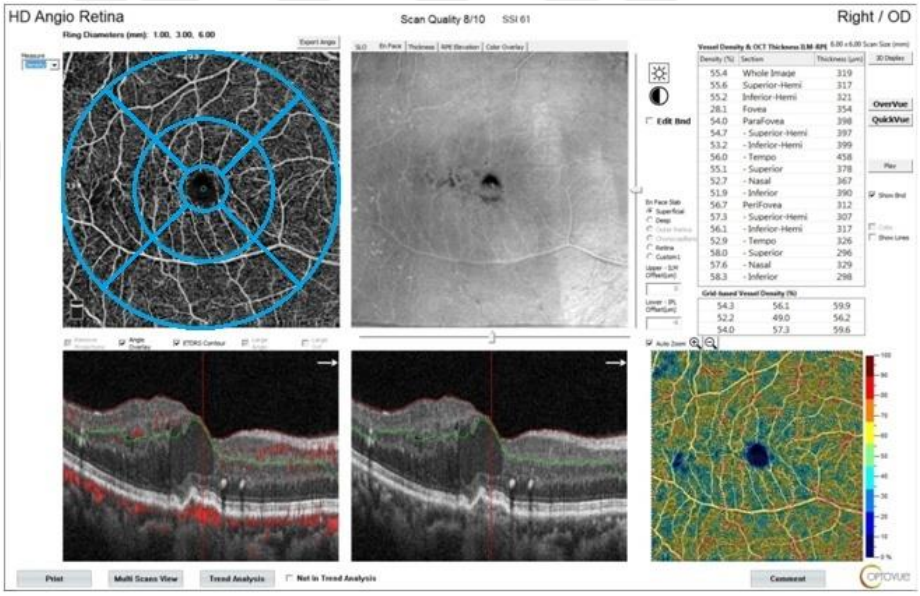
Kliniğimizde kullanılan AngioVue OKTA yazılımında, parçalı spektrumlu amplitüd ilintisizleştirme anjiyografisi (Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography-SSADA) SD-OKT ile birlikte kullanılmakta olup, bu sistemde dalga boyu 70 kHz 840 nm'dir. Bu sistem ardışık kesitsel taramalar arasında, OKT sinyal amplitüdündeki değişimleri ölçerek vasküler lümendeki hareketi algılar. Bu algoritma, ardışık OKT taramaları yaparak her OKT taramasını, bir sonraki ile karşılaştırır. Görüntü kalitesini iyileştirmek için tek B-taramasından çoklu spektrumlar da kullanır. Bu nedenle OKTA, hem yapısal hem de vasküler değişikliklerle ilgili bilgi sağlar. SSADA algoritması sayesinde, AngioVue görüntüleme sistemi ile kısa sürede, yüksek kaliteli vasküler görüntüler elde edilebilir. Günümüzde mevcut olan en yüksek kalitede OKTA görüntüleri bu algoritma ile elde edilir. Ayrıca yüzeyel ve derin retinal vasküler pleksuslar, dış retina ve koryokapillarisin otomatik segmentasyonu OKTA'nın otomatik bir yazılım seçeneği ile 2×2 mm 3×3 mm, 6×6 mm ve 8×8 mm'lik görüntülemeler şeklinde yapılabilmektedir.



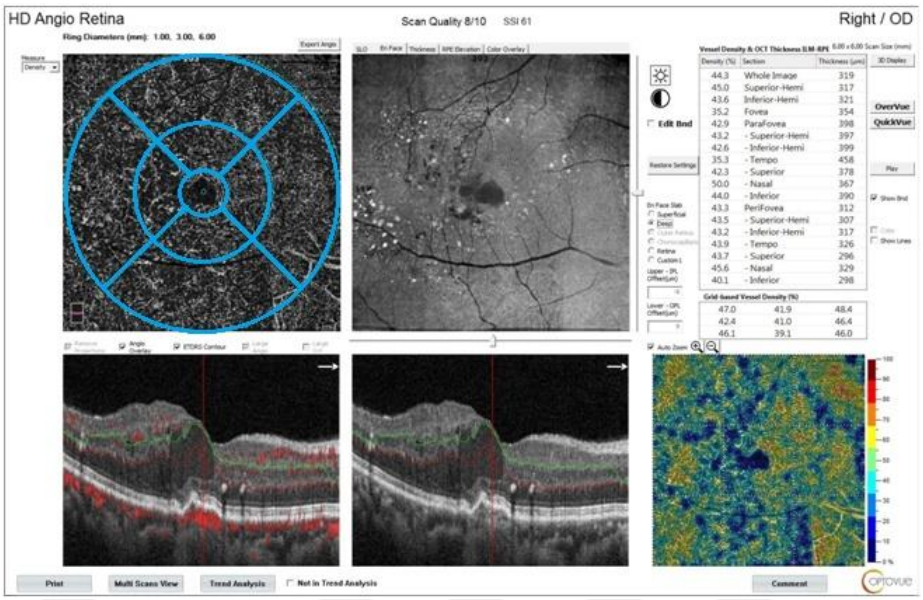
Resim 3.1. OKTA'da gerçek vasküler retinanın FAZ alanı ölçümü



Resim 3.2. YKP'deki non-perfüze alanların OKTA ile kantitatif ölçümü



Resim 3.3. OKTA'da YKP'de parafoveal ve perifoveal ODY ölçümü (3 mm çaplı çember parafoveal, 6 mm çaplı çember ise perifoveal alanı değerlendirmek için kullanılır).



Resim 3.4. OKTA'da DKP'de parafoveal ve perifoveal ODY ölçümü (3 mm çaplı çember parafoveal, 6 mm çaplı çember ise perifoveal alanı değerlendirmek için kullanılır).

Başlangıçtaki biyomikroskopik fundus muayenesi ve SD-OKT kayıtlarına göre DMÖ saptanan ve İV anti-VEBF enjeksiyonuna gerek görülen hastaların enjeksiyon öncesi, 1., 2. ve 3. enjeksiyon sonrası, EİDGK, fundus muayenesi, SD-OKT ve OKTA görüntüleri değerlendirildi. Bu görüntüler yardımıyla SRK, FAZ alanı, YKP'deki non-perfüze alanlar, parafoveal ve perifoveal bölgede YKP ve DKP'deki ODY gibi kantitatif ölçümler yapıldı.

İV VEBF enjeksiyona gerek duyulmadan takibine karar verilmiş DR olan olgularda ise başlangıçta, 3., 6., 9. ve 12. ayda EİDGK, fundus muayenesi, SD-OKT ve OKTA görüntüleri değerlendirildi. Bu görüntüler yardımıyla SRK, FAZ alanı, YKP'deki non-perfüze alanlar, parafoveal ve perifoveal bölgede YKP ve DKP'deki ODY gibi kantitatif ölçümler yapıldı. DM tanılı olan fakat DR bulunmayan olgularda ve kontrol grubunda OKTA görüntülemeleri yalnızca bir kez yapıldı.

Değerlendirilen parametreler tüm gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Verilerin analizi IBM SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min–maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Grup sayısı üç olduğunda gruplar arasındaki farkın önemliliği, Tek Yönlü Varyans Analizi/ Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Farklılık bulunan gruplarda, ikili karşılaştırmalar ile farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı değerlendirildi. Hastalara farklı zamanlarda uygulanan ölçümler, Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi ile değerlendirildi. Farklılık bulunduğunda, ikili karşılaştırmalar ile farklılığın hangi zaman noktalarından kaynaklandığı değerlendirildi. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya DM tanılı 57 olgunun 113 gözü, 27 sağlıklı bireyin 51 gözü dahil edildi. DM tanılı olguların 28'i kadın (%49.1), 29'u erkekti (%50.9). Kontrol grubunun ise 13'ü kadın (%48.1), 14'ü erkekti (%51.9). Ortalama yaş DR+ olan grupta 54.2±10.2, DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 52.6±14.4, kontrol grubunda ise 47.8±12.0 olarak belirlendi. Yaş ve cinsiyet açısından 3 grup arasında karşılaştırmalar yapıldığında, gruplar arasında benzer bir dağılım vardı; istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; p=0.062 ve p=0.077).

Diyabetik olguların 7'si (%12.3) tip 1 DM, 50'si (%87.7) tip 2 DM tanılı idi. DR+ olan grupta 3 olgu tip 1, 24 olgu ise tip 2 DM; DM+ olup DR bulguları olmayan grupta ise 4 olgu tip 1, 26 olgu tip 2 DM idi. DM tipi açısından iki grup arasındaki dağılım benzerdi (p=1.000).

Ortalama DM süresi DR+ olan grupta 13.51±4.4 yıl, DM+ olup DR bulguları olmayan grupta ise 12.80±13.3 yıl olarak belirlendi. DM süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.053).

Ortalama HbA1c DR+ olan grupta 9.6±1.5, DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 8.4±1.8, kontrol grubunda ise 4.2±0.3 olarak bulundu. DR+ olan grup ile DM+ olup DR bulguları olmayan grup arasındaki fark (p=0.005), DR+ olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p=0.001) ve DR+ olup DR bulguları olmayan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalara ait demografik veriler Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri

				p değeri
	DM+DR+	DM+DR-	Kontrol grubu	Anova/ Kruskal-Wallis
Hasta sayısı	27	30	27	
Göz sayısı	54	59	51	
Ortalama Yaş	54.2±10.2	52.6±14.4	47.8±12.0	0.062
Erkek/kadın	18/9	11/19	14/13	0.077
DM tipi Tip 1/Tip 2	3/24	4/26		1.000
Ortalama DM süresi (yıl)	13.5±4.4	12.8±13.3		0.053
Ortalama HbA1c	9.6±1.4	8.4±1.8	4.2±0.3	0.005*

*: İstatistiksek olarak anlamlı p değeri

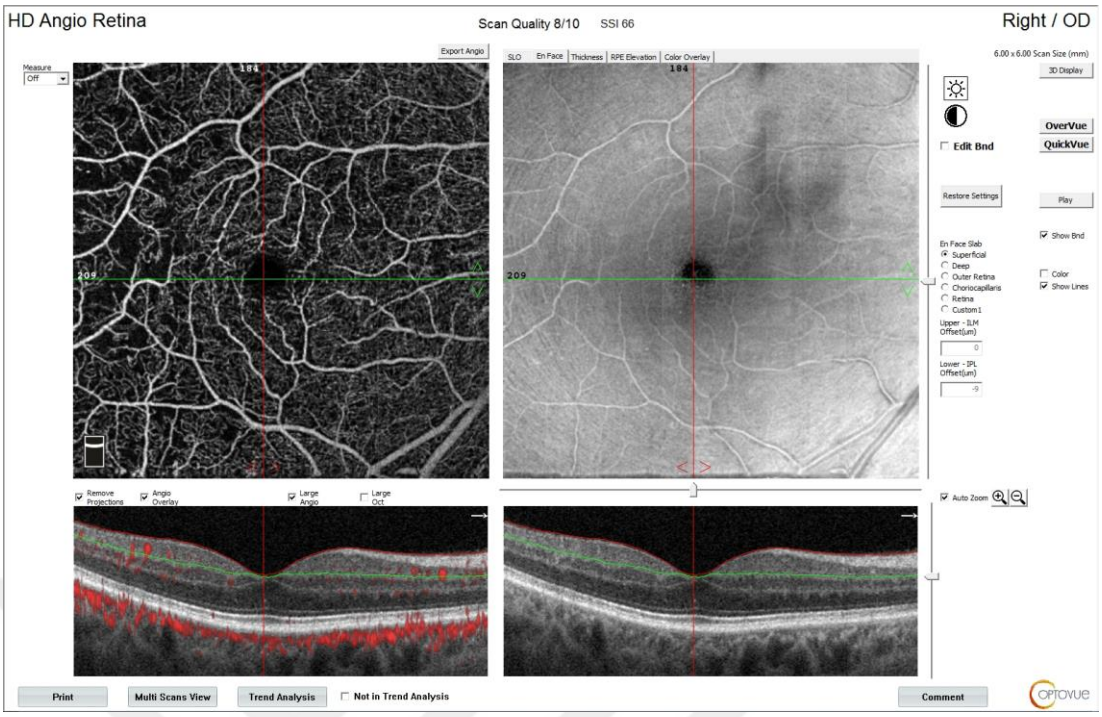
Çalışmaya dahil edilen gözlerin 54'ünde, yapılan fundus muayenesine göre DR bulguları mevcuttu. 24'ü hafif NPDR, 28'i orta NPDR, 2'si şiddetli NPDR olarak sınıflandırıldı. DR sınıflandırılmasında gruplar arası dağılım homojen olmadığı için HbA1c düzeyleri ile DR evresi açısından karşılaştırmalar orta ve hafif NPDR grupları arasında yapıldı. Orta NPDR olan grupta, hafif NPDR olan gruba göre HbA1c düzeyleri yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.492).

Gözlerin 15'inde ilk muayenede DMÖ saptandı ve İV enjeksiyon tedavisi uygulanmasına karar verildi. OKT görüntülerine göre bu gözlerin 9'unda mikst tip ödem, 6'sında ise kistik tip ödem mevcuttu. DMÖ saptanan olguların başlangıçtaki ortalama HbA1c düzeyi 9.8±1.32 idi. DR+ olup, DMÖ bulguları olmayan olgularda ise başlangıçtaki HbA1c düzeyi 9.5±1.3 idi. DMÖ olan olgular ile DR+ olup DMÖ bulguları olmayan olguların HbA1c düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.662). Ortalama 10.5 (6-20) aylık takip süresinde 15 göze; 55'i aflibercept, 25'i

ranibizumab, 5'i ozurdeks ve 3'ü TA olmak üzere toplam 88 İV enjeksiyon yapıldı.

Yapılan değerlendirmelerde FA ile makula yakınında tespit edilen mikroanevrizmalar, DR bulguları olan her olguda OKTA görüntülerinde YKP ve DKP'de lokalize dilate sakküler veya fuziform kapillerler şeklinde gözlendi. Bununla birlikte FA görüntülerinde hiperfloresan noktalar olarak görülen mikroanevrizmalardan bazıları OKTA ile net bir şekilde görülemedi. Bu durumun nedeni, OKTA'nın eritrositlerin hareket kontrastı üzerinden görüntü sağlaması, dolayısıyla kan akışının algılanabilecek eşik değerden düşük olduğu durumlarda kullanımının sınırlı olması olarak açıklanmaktadır.

Makulanın yakınındaki retinal non-perfüze alanlar, FA'da nispeten büyük retina damarları arasında koyu renkli alanlar olarak gözlenirken, OKTA ile kapillerlerin gözlenmediği veya seyrek olduğu alanlar olarak dikkati çekti (Resim 4.1). Bu non-perfüze alanlar DR bulguları olan gözlerin tümünde başlangıç muayenesinde izlendi. DMÖ nedeniyle İV enjeksiyona gerek duyulan gözlerin 3 İV enjeksiyon sonraki ölçümlerinde ve ayrıca DMÖ bulunmayıp İV enjeksiyon yapılmasına gerek olmadan takip edilen retinopatili gözlerin 1 yıllık takip süresi sonundaki ölçümlerinde non-perfüze alan ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmedi. Ayrıca diyabetik olup DR bulguları olmayan gözlerin hepsinde de başlangıç muayenesinde non-perfüze alanlar gözlendi. Hatta bu grupta ölçülen ortalama non-perfüze alanın da kontrol grubundan anlamlı olarak fazla olduğu dikkati çekti.



Resim 4.1. OKTA YKP görüntüsünde non-perfüze alanların görünümü

Başlangıçtaki ortalama EİDGK, DR olan grupta 0.7 (0.15-1), DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 1.0 (1.0-1.0) ve kontrol grubunda ise 1.0 (1.0-1.0) olarak belirlendi. 3 grup arasında bu bulgular karşılaştırıldığında kontrol grubu ile DR+ olan grup arasındaki fark ($p<0.001$) ve DR+ olan grup ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Başlangıçtaki SRK DR olan grupta 318.6±108.6 µm, DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 221.0±10.4 µm, kontrol grubunda ise 213.0±9.2 µm idi. 3 grup arasında bu bulgular karşılaştırıldığında kontrol grubu ile DR+ olan grup arasındaki fark ($p<0.001$) ve DR+ olan grup ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Başlangıçtaki ortalama FAZ alanı; DR olan grupta 0.311±0.1 mm², DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 0.297±0.1 $mm^{2,}$ kontrol grubunda ise 0.230±0.1 mm^2 idi. 3 grup arasında bu bulgular karşılaştırıldığında kontrol grubu ile DR+ olan grup arasındaki fark ($p<0.001$) ve kontrol grubu ile DM+

olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki farkın (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Ayrıca ortalama FAZ alanı ile HbA1c düzeyi arasında ve ortalama FAZ alanı ile DR evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla; p=0.018 ve p=0.024).

Başlangıçtaki YKP'de ölçülen ortalama non-perfüze alan; DR olan grupta 2.804±0.4 mm², DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 0.894±0.5 mm², kontrol grubunda ise 0.158±0.1 idi. 3 grup arasında bu bulgular karşılaştırıldığında; DR+ olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p<0.001), DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p=0.001) ve DR+ olan grup ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark (p=0.001) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca YKP'de ölçülen non-perfüze alan ile HbA1c düzeyi arasında ve non-perfüze alan ile DR evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p=0.023 ve p=0.032).

Başlangıçtaki parafoveal bölgede ODY YKP'de, DR olan grupta 48.60±5.4, DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 51.41±3.9, kontrol grubunda ise 52.72±2.3 idi. 3 grup arasında bu bulgular karşılaştırıldığında DR+ olan grup ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark (p=0.01) ve DR+ olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p<0.01) istatistiksel olarak anlamlıydı.

Başlangıçtaki parafoveal bölgede ODY DKP'de, DR olan grupta 49.67±4.3, DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 52.28±4.3, kontrol grubunda ise 54.27±2.7 idi. 3 grup arasında bu bulgular karşılaştırıldığında DR+ olan grup ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark (p=0.002), DR+ olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p<0.001) ve DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p=0.024) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Başlangıçtaki perifoveal bölgede ODY YKP'de, DR olan grupta 48.76±3.2, DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 49.39±3.3, kontrol grubunda ise 50.74±2.3 idi. 3 grup arasında bu bulgular karşılaştırıldığında DR+ olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p=0.006) istatistiksel olarak anlamlıydı.

Başlangıçtaki perifoveal bölgede ODY DKP'de, DR olan grupta 48.10±4.6, DM+ olup DR bulguları olmayan grupta 48.73±7.8, kontrol grubunda ise 51.58±4.07 idi. 3 grup arasında bu bulgular karşılaştırıldığında DR+ olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplardaki hastaların başlangıç muayenelerindeki ortalama GK, ortalama SRK ve OKTA ölçümleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Gruplardaki hastaların başlangıç muayenelerindeki ortalama değerler

				p değerleri			
				ANOVA / Kruskal -Wallis	Gruplar arası karşılaştırmalar		
	DM+DR+	DM+DR-	Kontrol grubu		DM+ DR+ ve Kontrol grubu	DM+ DR- ve Kontrol grubu	DM+ DR+ ve DM+ DR-
EİDGK (ETDRS) Mean±SD	0.7±0.2	1.0±0.0	1.0±0.0	<0.001*	<0.001*	=1.000	<0.001*
SRK (µm) Mean±SD	318.6±108.6	221.0±10.4	213.0±9.2	<0.001*	<0.001*	=0.106	<0.001*
FAZ alanı (mm^2) (Retina) Mean±SD	0.311±0.1	0.297±0.1	0.230±0.1	=0.001*	<0.001*	=0.001*	0.727
Non-perfüze alan (mm^2) (YKP) Mean±SD	2.804±0.4	0.894±0.5	0.158±0.1	=0.001*	<0.001*	=0.001*	=0.001*
Parafoveal ODY (%) (YKP) Mean±SD	48.60±5.4	51.41±3.9	52.72±2.3	<0.001*	<0.001*	0.226	=0.001*
Parafoveal ODY (%) (DKP) Mean±SD	49.67±4.3	52.28±4.3	54.27±2.7	<0.001*	<0.001*	=0.024*	=0.002*
Perifoveal ODY (%) (YKP) Mean±SD	48.76±3.2	49.39±3.3	50.74±2.3	=0.008*	=0.006*	0.312	0.318
Perifoveal ODY (%) (DKP) Mean±SD	48.10±4.6	48.73±7.8	51.58±4.1	0.001*	=0.001*	0.076	0.324

SD: Standart deviasyon; *: İstatistiksel olarak anlamlı p değeri

DR+ olan ve DMÖ nedeniyle İV enjeksiyon gerektiren grupta uygulanan İV enjeksiyon sayılarının eşit olmamasından, bazı hastaların takiplerine dış merkezde devam etmesinden ve görüntü kalitesi düşük olan OKTA görüntülerinin analizlerinin istatistiksel analize dahil edilmemesinden dolayı, başlangıç muayenesindeki, 1., 2. ve 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler değerlendirildi ve istatistiksel olarak analiz edildi (Tablo 4.3).

DMÖ nedeniyle İV enjeksiyona gerek duyulan 15 gözde; başlangıçtaki ortalama EİDGK 0.44±0.2, 1. İV enjeksiyon sonrası 0.56±0.2, 2. İV enjeksiyon sonrası 0.62±0.2, 3. İV enjeksiyon sonrası ise 0.69±0.2 idi. Başlangıçtaki ve 1. İV enjeksiyon sonrası (p=0.01), başlangıçtaki ve 2. İV enjeksiyon sonrası (p<0.01), başlangıç ve 3. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları (p<0.01) istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu. Ayrıca 1. İV enjeksiyonu sonrası EİDGK ortalamaları ile 2. İV enjeksiyonu sonrası (p=0.025) ve 1. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları ile 3. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları (p<0.01) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı. Bu gözlerde başlangıçtaki ortalama SRK 431.5±154.8 µm, 1. İV enjeksiyon sonrası 377.2±93.4 µm, 2. İV enjeksiyon sonrası 349.8±61.2 µm, 3. İV enjeksiyon sonrası 342.80±52.8 µm idi. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası SRK'da azalma gözlendi. Başlangıçtaki ortalama SRK ile 1. İV enjeksiyon sonrası SRK değerleri arasındaki fark (p=0,073) ve başlangıçtaki ortalama SRK ile 3. İV enjeksiyon sonrası SRK arasındaki fark (p=0.005) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

İV enjeksiyon uygulanan gözlerde başlangıçtaki ortalama FAZ alanı 0.272±0.09 mm², 1. İV enjeksiyon sonrası 0.278±0.09 mm², 2. İV enjeksiyon sonrası 0.280±0.09 mm², 3. İV enjeksiyon sonrası 0.290±0.09 mm² idi. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası yapılan ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aynı 15 gözde ölçülen YKP'deki ortalama non-perfüze alan 3.242±0.7 mm², 1. İV enjeksiyon sonrası 3.159±0.7 mm², 2. İV enjeksiyon sonrası 3.178±0.7 mm² ve 3. İV enjeksiyon sonrası 3.201±0.7 mm² idi. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası yapılan ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.062).

Parafoveal bölgedeki ODY sırasıyla enjeksiyon öncesi, 1. İV enjeksiyon sonrası, 2. İV enjeksiyon sonrası ve 3. İV enjeksiyon sonrası YKP'de 46.10±6.0, 46.88±4.0, 47.56±4.0 ve 48.41±4.2; DKP'de ise 46.54±3.6, 49.01±4.0, 49.32±3.5 ve 50.44±3.6 idi. Ardışık İV enjeksiyonlar sonrası YKP'de parafoveal bölgede ODY'nin artış göstermesi başlangıçtaki

ölçümler ile 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler arasında (p=0.021) ve 1. İV enjeksiyon sonrası ve 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler karşılaştırıldığında (p=0.047) anlamlı bulundu. Başlangıçtaki parafoveal bölgede DKP'deki ODY ölçümleri ile 2. ve 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; p=0.054 ve p=0.002). Ayrıca 1. İV enjeksiyon sonrası ölçümler ile 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler de istatistiksel olarak farklılık göstermekteydi (p=0.006).

Perifoveal bölgedeki ODY sırasıyla enjeksiyon öncesi, 1. İV enjeksiyon sonrası, 2. İV enjeksiyon sonrası ve 3. İV enjeksiyon sonrası YKP'de 48.44±3.6, 47.34±3.9, 48.10±3.4 ve 49.21±3.7; DKP'de ise 46.34±5.4, 43.72±4.3, 45.90±4.9 ve 48.13±5.1 idi. Ardışık İV enjeksiyonlar sonrası YKP ve DKP'de perifoveal bölgede ODY değişimleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; p=0.525 ve p=0.492).

Tablo 4.3: DR+ olan ve İV enjeksiyon gerektiren grupta başlangıç muayenesinde, 1., 2. ve 3. İV enjeksiyon sonrası ortalama değerler

	Başlangıç	1.İV enjeksiyon sonrası	2.İV enjeksiyon sonrası	3.İV enjeksiyon sonrası
HbA1c (%)	9.8±1.3	9.7±0.9	9.8±1.2	9.8±0.9
EİDGK (ETDRS) Mean±SD	0.44±0.2	0.56±0.2	0.62±0.2	0.69±0.2
SRK (µm) Mean±SD	431.5±154.8	377.2±93.4	349.8±61.2	342.8±52.8
FAZ alanı (mm²) Mean±SD	0.272±0.09	0.278±0.09	0.280±0.09	0.290±0.09
Non-perfüze alan (mm²) (YKP) Mean±SD	3.242±0.7	3.159±0.7	3.178±0.7	3.201±0.7
Parafoveal ODY (%) (YKP) Mean±SD	46.10±6.0	46.88±4.0	47.56±4.0	48.41±4.2
Parafoveal ODY (%) (DKP) Mean±SD	46.54±3.6	49.01±4.0	49.32±3.5	50.44±3.6
Perifoveal ODY (%) (YKP) Mean±SD	48.44±3.6	47.34±3.9	48.10±3.4	49.21±3.7
Perifoveal ODY (%) (DKP) Mean±SD	46.34±5.4	43.72±4.3	45.90±4.9	48.13±5.1

SD: Standart deviasyon

DR+ olan ve İV enjeksiyon gerektirmeyen grupta 1 yıllık takip süresi boyunca DR evresinde değişiklik görülmedi. Bu gözlerde başlangıç muayenesindeki, 3., 6., 9. ve 12. aydaki ölçümler değerlendirildi ve istatistiksel olarak analiz edildi (Tablo 4.4). Başlangıçtaki ortalama EİDGK 0.959±0.1, 3. ayda 0.957±0.1, 6. ayda 0.959±0.1, 9. ayda 0.957±0.1 ve 12. ayda 0.957±0.1 idi. Yapılan bu ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.976).

Başlangıçtaki ortalama SRK 275.3±26.0 µm, 3. ayda 276.0±26.4 µm, 6. ayda 274.8±24.5 µm, 9. ayda 275.8±25.5 µm ve 12. ayda 275.8±25.8 µm idi. Yapılan bu ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.894).

Başlangıçtaki ortalama FAZ alanı 0.326±0.1 mm², 3. ayda 0.325±0.1 mm², 6. ayda 0.328±0.1 mm², 9. ayda 0.327±0.1 mm², 12. ayda ise 0.326±0.1 mm² idi. Yapılan bu ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1.000).

YKP'deki ortalama non-perfüze alan başlangıçta 2.62±0.08 mm², 3. ayda 2.81±0.9 mm², 6. ayda 2.72±1.2 mm², 9. ayda 2.72±1.3 mm² ve 12. ayda 2.72±1.1 mm² idi. Yapılan bu ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.621).

Parafoveal bölgedeki ODY sırasıyla başlangıçta, 3., 6., 9. ve 12. ayda YKP'de 49.56±4.9, 47.66±4.1, 48.12±3.9, 48.72±3.0 ve 49.12±3.8; DKP'de ise 50.88±4.0, 51.48±4.4, 51.28±4.5, 51.78±3.5 ve 51.08±4.0 idi. YKP ve DKP'de yapılan bu ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0.512 ve p=0.618).

Başlangıçtaki perifoveal bölgede ODY YKP'de 48.95±3.0, 3. ayda 47.39±3.1, 6. ayda 47.61±3.1, 9. ayda 48.51±3.0 ve 12. ayda 48.91±3.1; DKP'de 48.78±4.1, 3. ayda 48.35±4.8, 6. ayda 49.01±5.2, 9. ayda 49.20±4.2 ve 12. ayda ise 49.01±4.2 idi. YKP ve DKP'de yapılan bu ölçümlerin ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p=0.521 ve p=0.412).

Tablo 4.4: DR+ olan ve İV enjeksiyon gerektirmeyen grupta başlangıç muayenesinde, 3., 6., 9. ve 12. aylardaki ortalama değerler

	Başlangıç	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay
HbA1c (%)	9.5±1.3	9.1±1.8	9.3±1.5	9.4±0.9	9.5±1.2
EİDGK (ETDRS) Mean±SD	0.959±0.1	0.957±0.1	0.959±0.1	0.957±0.1	0.957±0.1
SRK (µm) Mean±SD	275.3±26.05	276.0±26.4	274.8±24.5	275.8±25.5	275.8±25.8
FAZ alanı (mm^2) (Retina) Mean±SD	0.326±0.1	0.325±0.12	0.328±0.1	0.327±0.1	0.326±0.1
Non-perfüze alan (mm^2) (YKP) Mean±SD	2.626±0.0	2.819±0.9	2.726±1.2	2.729±1.3	2.728±1.1
Parafoveal ODY (%) (YKP) Mean±SD	49.56±4.9	47.66±4.1	48.12±3.9	48.72±3.0	49.12±3.8
Parafoveal ODY (%) (DKP) Mean±SD	50.88±4.06	51.48±4.4	51.28±4.5	51.78±3.5	51.08±4. 0
Perifoveal ODY (%) (YKP) Mean±SD	48.95±3.0	47.39±3.1	47.39±3.1	48.51±3.0	48.91±3.1
Perifoveal ODY (%) (DKP) Mean±SD	47.39±3.1	48.35±4.8	49.01±5.2	49.20±4.2	49.01±4.2

SD: Standart deviasyon

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunu olup, diyabete bağlı gelişen mikrovasküler bir komplikasyon olan DR, önlenebilir görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir. Özellikle diyabetik makulopati ve PDR'ye bağlı komplikasyonlar (vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom), bu hastalardaki görme kaybından esas sorumlu faktörler olarak belirtilmiştir (93).

Klinik uygulamada DR için standart tarama testi 90 D non-kontakt lens ile pupil dilatasyonu sonrası yapılan fundus muayenesidir. OKT, FA gibi yöntemler klinikte DR şiddetini kategorize etme konusunda önemlidir; ancak bunlar subjektif yöntemlerdir ve kapillerlerde klinik olarak önemli olan bazı minimal mikrovasküler değişiklikleri görüntülemede yetersiz kalabilirler. OKT hem kalitatif (DMÖ paterni, kistlerin varlığı, sıvı lokalizasyonu, retina tabakalarının bütünlüğü ve yansıtıcılığı gibi) hem de kantitatif olarak (maküler hacim, SRK gibi) patolojik değişikliklerin değerlendirilmesini sağlar. Retinal vasküler yapıdaki DR ilişkili değişiklikleri (özellikle periferik iskemi gibi) ayırt edememesi OKT'nin sınırlılığıdır. İntravenöz kontrast madde kullanılan invaziv bir görüntüleme yöntemi olan FA, DR ve diyabetik makulopatinin tanı, izlem ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde günümüzde altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni; kan retina bariyeri patolojisini gösterebilmesi, işlem sırasında hem arka kutup hem periferik retinanın görüntülenebilmesi ve artefakta eğiliminin çok az olması olarak söylenebilir. En bariz üstünlüğü, vasküler yapılardan kaynaklanan sızıntıyı dinamik olarak gösterebilmesidir. Fakat elde edilen görüntüler iki boyutlu olup, DKP vasküler sızıntı ve boyanmaya bağlı gelişen diffüz hiperfloresans nedeniyle değerlendirilemez. Ayrıca zaman alıcı bir yöntemdir ve kullanılan intravenöz kontrast maddeye karşı hafif yan etkilerin yanı sıra anaflaktik şok ve ölüme yol açabilen çok ciddi yan etkilerinin de olması klinik kullanımına bazı sınırlamalar getirmiştir.

Son yıllarda klinik pratikte yerini alan OKTA'nın invaziv bir yöntem olmaması nedeniyle diyabetik olgularda FA için sayılan yan etkilere yol

açmaması, tekrarlanabilir olması ve kısa zamanda çekimin tamamlanması kullanımını yaygınlaştırmıştır. OKTA ve FA yöntemlerinin karşılaştırılmalı özellikleri Tablo 5.1'de verilmiştir. Eritrositlerin intrinsik hareket kontrastını kullanarak, kan akımının üç boyutlu, detaylı görüntülerini oluşturan ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olan OKTA, diyabetik olgularda biyomikroskobik dilate fundus muayenesinde görülemeyen bazı erken mikrovasküler değişiklikleri tespit edebilmektedir. Diyabetik gözlerde, OKTA'nın sağladığı yüksek çözünürlüklü detaylar, mikrovasküler değişikliklerin daha ayrıntılı olarak tespit edilebilmesine olanak tanır. OKTA, vasküler sızıntı, boyanma ve göllenme paternlerini göstermez; bu özelliği bir dezavantaj olarak yorumlanabilirse de, aslında hiperfloresans ile maskelenemediği için mikrovasküler yapılar daha yüksek kalitede ve detaylı olarak görüntülenebilmektedir. OKTA ile mikroanevrizmalar, kapiller perfüze olmayan alanlar, retinal kapillerlerde kıvrım artışıve dilatasyon, FAZ'da genişleme, perifoveal kapillerler arasındaki alanın artışı, NVE, NVD ve koryokapillaris patolojileri tanımlanabilmektedir. Klinik muayenede DR bulguları fark edilmese bile telenjektazi, kapiller loop oluşumu, FAZ'ın geniş ve düzensiz olması gibi erken mikrovasküler değişimler OKTA'da görüntülenebilir. Ayrıca OKTA, FA'dan farklı olarak segmentasyon özelliği sayesinde YKP ve DKP'yi ayrı ayrı tabakalar halinde görüntüleyebilmektedir.

Bu çalışmada DR bulgusu olan ve olmayan diyabetik olguların takip sürelerince elde edilen OKTA görüntüleri değerlendirildi; elde edilen veriler birbirleriyle ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ayrıca DR mevcut olan ve DMÖ nedeniyle İV anti-VEBF enjeksiyonu tedavisine gerek duyulan olguların başlangıçtaki, 1., 2. ve 3. enjeksiyon sonrası OKTA görüntüleri değerlendirerek parafoveal ve perifoveal bölgede vasküler yoğunluk, FAZ alanı ve non-perfüze alanlardaki değişim incelendi.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; 3 grup arasında başlangıçtaki EİDGK ortalamaları karşılaştırıldığında DR bulguları olan grup ile kontrol grubu arasında ve DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark anlamlıydı. Bu anlamlı farkın DR+ olan grupta DMÖ mevcut olan hastaların EİDGK'lerinin düşük olmasından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Yine

ilk muayenedeki ortalama SRK ölçümleri karşılaştırıldığında DR bulguları olan grup ile kontrol grubu arasında ve DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark anlamlıydı. Bu farklılık da DMÖ neticesinde SRK'daki artıştan kaynaklanmaktadır.

FAZ alanına baktığımızda ise; DR+ olan gruptaki ortalama FAZ alanı ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan gruptaki ortalama FAZ alanının kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazla olduğu tespit edildi. Bizim verilerimize uygun olarak Hwang ve arkadaşlarının çalışmasında da, FAZ ve total avasküler zon alanının DR olan gözlerde kontrol grubuna göre daha geniş olduğu bulunmuştur ($p=0.024$ ve $p<0.001$) (94). Conrath ve arkadaşlarının çalışmasında, diyabetik gözlerde FAZ'daki mikrovasküler değişiklikler incelenmiş ve bu izlenen değişiklikler sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Diyabetik bireylerde FAZ boyutunun sağlıklı kişilere göre genişlemiş olduğu ve ayrıca DR evresi ile FAZ boyutunun korele olarak arttığı gösterilmiştir (95). Bresnick ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada FAZ alanının diyabetik grupta, kontrol grubuna göre genişlemiş olduğunu göstermiştir (96). Talisa ve arkadaşlarının çalışmasınada, diyabetik olup DR bulgusu olmayan bireylerde OKTA ile mikrovasküler değişiklikler incelenmiştir. FAZ değişiklikleri ve kapiller perfüze olmayan alanların diyabetik olup DR bulgusu olmayan kişilerde sağlıklı gruba göre daha sık izlendiği gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik kişilerde FAZ boyutunun sağlıklı kişilere göre daha geniş olduğu yine bu çalışmada bildirilmiştir (97). Elde edilen tüm bu veriler yardımıyla henüz klinik muayenede tespit edilebilecek DR bulguları olmadan dahi OKTA ile foveal mikrovasküler yapıdaki erken değişimlerin tespit edilebilirliği vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda ilk muayenede YKP'de ölçülen ortalama non-perfüze alanı değerlendirip 3 grup arasında karşılaştırdığımızda ise; DR+ olan gruptaki değerlerin, DR bulguları olmayan diyabetik gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca diyabetik olup henüz DR bulguları gelişmemiş gruptaki non-perfüze alan miktarı da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Krawitz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, DR bulguları olan 30 gözde ve diyabetik olup DR

bulguları olmayan 15 gözde parafoveal bölgede non-perfüzyon alanlarının ölçümü yapılmış ve sonuç olarak DR bulguları olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir (98). Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucu ile uyumludur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak DR bulguları olmayan diyabetik bireylerdeki ölçüm sonuçları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızda 3 grup arasında parafoveal bölgede YKP ve DKP'deki ODY karşılaştırıldığında DR+ olan grupta hem kontrol grubuna göre hem de DM+ olan ancak DR bulguları olmayan gruba göre anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Ayrıca DKP'deki ODY ortalamalarının DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Hwang ve arkadaşları da 12 gözde OKTA kullanarak parafoveal alanda ortalama damar yoğunluğunu ölçmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bizim sonuçlarımıza uygun olarak ortalama parafoveal damar yoğunluğu DR olan gözlerde istatistiksel olarak önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$ ve $p<0.001$) (94). Dimitrova ve arkadaşları, DM olup DR bulguları olmayan 29 gözde kontrol grubuna göre YKP ve DKP'deki ortalama damar yoğunluğunda ve FAZ alanında anlamlı bir farklılık bulmuştur. Bu bulgular da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (99).

Değerlendirdiğimiz kantitatif ölçümler arasında DR+ olan ve İV enjeksiyon gerektiren grubun başlangıç muayenesinde ve 1., 2. ve 3. İV enjeksiyon sonrası yapılan ölçümler bulunmaktaydı. 1., 2. ve 3. İV enjeksiyon uygulaması sonrası EİDGK ortalamaları başlangıca göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı. Bu artışla birlikte SRK'da da anlamlı azalma gözlendi. Hem EİDGK artışı hem de SRK azalması, İV enjeksiyonun DMÖ tedavisinde oldukça etkili olması ve bu sayede olgularda sağlanan anatomik düzelme ile açıklanabilir. Ardışık uygulanan İV enjeksiyonlar sonrası yapılan FAZ alanı ölçümlerin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun da sadece ilk 3 İV enjeksiyon sonrası değerler ile başlangıçtaki değerlerin kıyaslanabilmiş olmasına bağlayabiliriz. Bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak Busch ve arkadaşları da 23 DM tanılı olgunun 23 gözünde ortalama 2.6 İV enjeksiyon sonrasında FAZ alanında

anlamlı bir farklılık gözlemlememiştir (100). Ghasemi ve arkadaşları 15 DM tanılı olgunun 18 gözünde, tek İV enjeksiyon sonrası FAZ alanında ve YKP ve DKP'deki damar yoğunluğunda anlamlı bir değişiklik saptamamıştır (101). Başlangıçtaki ve 1. İV enjeksiyon sonrası ölçümler ile 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler karşılaştırıldığında YKP'de parafoveal bölgedeki ODY değerleri istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. ODY ölçümlerine DKP'de bakıldığında ardışık İV enjeksiyonlar sonrası artış gözlendi. Başlangıçtaki ölçümler ile 2. İV enjeksiyon sonrası ölçümler arasındaki fark ve başlangıçtaki ölçümler ile 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca 1. İV enjeksiyon sonrası ölçümler ile 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler de istatistiksel olarak farklı bulundu. Perifoveal bölgedeki YKP ve DKP'de ODY değişimleri, ardışık İV enjeksiyonlar sonrası istatistiksel anlamlı olarak değişiklik göstermedi. Sorour ve arkadaşları ise bu konuda yapmış oldukları çalışmada, 1, 2 ve 3 İV enjeksiyon sonrası YKP ve DKP'deki damar yoğunluğu ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamıştır (102).

OKTA teknolojisi bizlere hem yapısal hem de vasküler retinal değişiklikleri inceleme olanağı sunmaktadır ve bu teknoloji sayesinde kapiller yoğunluk, non-perfüzyon ve kistik boşluklar arasındaki ilişki değerlendirilebilmektedir. Mané ve arkadaşlarının bu konuda yapılan çalışmasında vurgulanmıştır ki, kistik boşluklar özellikle DKP'de kapiller non-perfüze alanlara yakın bulunmaktadır, bu durum da ödem oluşması ve kapiller non-perfüzyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir yani sıvının tercihen kapiller perfüze olmayan alanlara yakın biriktiğini düşündürmektedir (54). Ayrıca Mané ve arkadaşları serilerinde DMÖ rezolüsyonu sonrası kistoid boşluk alanlarında reperfüzyon gözlemlemediklerini belirtmiştir. Hem YKP hem de DKP'deki azalmış kapiller perfüzyonda tedavi sonrası anlamlı değişiklik görülmemiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumlu görünmektedir. de Carlo ve arkadaşlarının bu konuda yaptığı çalışmada ise, bazı olgularda tedavi sonrası intraretinal sıvı alanlarında mikrovasküler yapının tekrar görünür hale geldiği bildirilmiştir ve bu durumun İV anti-VEBF

tedavisi sonrası reperfüzyona veya kistik boşluklar nedeniyle damarların yer değiştirmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (103).

Çalışmamızda DR+ olan ve İV anti-VEBF enjeksiyonu gerektirmeyen grupta başlangıç muayenesinde ve 1 yıllık takip süresi boyunca elde edilen veriler karşılaştırıldığında; EİDGK, SRK ve FAZ alanı açısından takipler boyunca anlamlı bir değişiklik izlenmedi. YKP'de ölçülen ortalama non-perfüze alanın 1 yıllık takip süresinin sonunda daha fazla ölçüldüğü ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Parafoveal bölgede ODY YKP ve DKP'de karşılaştırıldığında 1 yıllık takip süresi boyunca anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

OKTA'nın görüntülemedeki avantajlarının yanı sıra birtakım dezavantajları da bulunmaktadır. Kan-retina bariyerindeki bozukluğu göstermemekte, tarama alanı göreceli olarak küçük olduğundan dolayı periferik retinanın görüntülenmesinde yetersiz kalmaktadır. Oysaki diyabetik olgularda santral ve midperiferik retinayla birlikte periferik retinanın da değerlendirilmesi sınıflandırma, takip ve tedavi açısından son derece önemlidir. OKTA, artefakt oluşumuna FA'dan daha yatkın bir görüntüleme yöntemidir. Ortam opasiteleri varlığında ve hastanın fiksasyonunun zayıf olduğu durumlarda istemsiz göz hareketlerine bağlı olan artefaktlar elde edilen görüntüyü bozarak görüntü kalitesinin düşmesine, damar yapılarının ayrıntılı görüntülenmesinin zorlaşmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle yorumlamada hatalar oluşabilmektedir. Ayrıca yoğun katarakt varlığı ve vitreus opasitesine sebep olan vitreus hemorajisi gibi durumlar OKTA'da sinyal kaybına neden olarak retinal vasküler yapıların görüntülenmesini engelleyebilmektedir. Bu durumlarda segmentasyon algoritmaları olumsuz etkilenerek hatalı sonuçlar alınabilmektedir. Eritrositlerin hareket kontrastı üzerinden görüntü sağladığı için, kan akımının algılanabilecek eşik değerden düşük olduğu durumlarda kullanımının sınırlı olması da OKTA'nın başka bir dezavantajı olarak söylenebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. OKTA'daki görüntü artefaktları nedeniyle çalışmaya dahil edilemeyen gözler, takiplerine kliniğimizde devam etmeyen olgular ve kliniğimize başvurudan önce dış

merkezde herhangi bir tedavi uygulanmış olan olguların çalışma dışı bırakılmasından dolayı dahil edilen göz sayısının düşük olması bu kısıtlılıklardan biri olarak söylenebilir. Ayrıca olgulara uygulanan İV enjeksiyon sayılarının eşit olmamasından ve bazı hastaların takiplerine dış merkezde devam etmesinden dolayı, ilk 3 İV enjeksiyon sonrasında yapılan ölçümlerin istatistiksel analiz için yeterli olmaması da bir kısıtlılık olarak sayılabilir.

Sonuç olarak söyleyebiliriz ki; OKTA gelişmekte olan yeni bir teknoloji olup, diyabetik olgulardaki mikroanevrizmalar, FAZ değişiklikleri, retinal non-perfüzyon alanları, azalmış damar yoğunluğu gibi mikrovasküler patolojileri FA'ya göre daha detaylı olarak gösterebilmektedir. Fundus muayenesinde DR bulgularına rastlanmasa dahi, erken evre değişiklikleri tespit edebilmektedir. Bu görüntüleme yöntemi, artefaktların giderilmesine yönelik yeni yazılımların geliştirilmesi ve hassasiyetinin artmasıyla birlikte, intravenöz kontrast madde kullanımı gerektiren geleneksel anjiyografi yöntemlerini tamamlayacak ve retinal vasküler hastalıkların tanı ve tedavisine kantitatif yeni boyutlar katacaktır.

Tablo 5.1: FA ve OKTA yöntemlerinin karşılaştırılması

Özellik	FA	OKTA
İnvaziv	+	-
Yan etki görülme olasılığı	+	-
Çekim süresi	10-15 dakika	Birkaç dakika
Tekrarlanabilirlik	Sınırlı (Sodyum flöresein molekülünün vücuttan atılabilmesi için)	Sınırsız
Artefakt olasılığı	-	+
Segmentasyon (Görüntüyü farklı tabakalarda yorumlayabilme)	-	+
Periferik retinayı görüntüleyebilme	+ (Özellikle geniş açılı anjiyografi sistemleri ile)	-
Retina kapillerlerindeki değişimleri ayrıntılı olarak gösterebilme	Sınırlı	+
Koroid patolojilerini gösterebilme	Sınırlı	+
Üç boyutlu görüntüleme	-	+

6. SONUÇLAR

Çalışmaya DR bulguları saptanan ve daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış 27 DM tanılı hastanın 54 gözü, DM olup DR bulgusu olmayan 30 hastanın 59 gözü ve 27 sağlıklı bireyin 51 gözü dahil edildi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında benzer dağılım vardı. Gözlerin 15 kadarında ilk muayenede DMÖ saptandı ve İV anti-VEBF enjeksiyonu uygulanmasına karar verildi. 55'i aflibercept, 25'i ranibizumab, 5'i ozurdex ve 3'ü TA olmak üzere toplam 88 İV enjeksiyon yapıldı.

İlk muayenedeki ortalama GK 3 grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile DR+ olan grup arasındaki fark ($p<0.001$) ve DR+ olan grup ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark ($p<0.001$) istatistiksel anlamlı bulundu. İlk muayenedeki SRK 3 grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile DR+ olan grup arasındaki fark ($p<0.001$) ve DR+ olan grup ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark ($p<0.001$) istatistiksel anlamlıydı. İlk muayenedeki ortalama retina FAZ alanı 3 grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu ile DR+ olan grup arasındaki fark ($p<0.001$) ve kontrol grubu ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark ($p=0.01$) istatistiksel anlamlıydı. Başlangıçtaki YKP'de ölçülen ortalama non-perfüze alan; DR+ olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Parafoveal bölgede ODY YKP'de, 3 grup arasında karşılaştırıldığında DR+ olan grup ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark ($p=0.01$) ve DR+ olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlıydı. Parafoveal bölgede ODY DKP'de, 3 grup arasında karşılaştırıldığında DR+ olan grup ile DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup arasındaki fark ($p=0.02$), DR+ olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark ($p<0.01$) ve DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grup ile kontrol grubu arasındaki fark ($p=0.024$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Perifoveal bölgede YKP'deki ODY 3 grup arasında karşılaştırıldığında DR+ olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark ($p=0.006$) istatistiksel olarak anlamlıydı. Perifoveal bölgede DKP'deki ODY ise DR+

olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlıydı.

DR+ olan ve İV enjeksiyon gerektiren grupta başlangıçtaki ve 1. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları (p=0.01), başlangıçtaki ve 2. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları (p<0.01), başlangıç ve 3. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları (p<0.01) istatistiksel olarak farklıydı. Ayrıca 1. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları ile 2. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları (p=0.025) ve 1. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları ile 3. İV enjeksiyon sonrası EİDGK ortalamaları (p<0.01) istatistiksel olarak farklıydı. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası SRK'da azalma gözlendi. Başlangıçtaki ortalama SRK ile 1. İV enjeksiyon sonrası SRK değerleri arasındaki fark (p=0.073) ve başlangıçtaki ortalama SRK ile 3. İV enjeksiyon sonrası SRK arasındaki fark (p=0.005) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ortalama retina FAZ alanı ve YKP'de ölçülen ortalama non-perfüze alan ölçümlerinin İV enjeksiyonlar sonrası ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ardışık İV enjeksiyonlar sonrası YKP'de parafoveal bölgede ODY'nin artışı başlangıçtaki ölçümler ile 3. İV ölçümler arasında (p=0.021) ve 1. İV enjeksiyon sonrası ve 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler karşılaştırıldığında (p=0.047) anlamlıydı. Ardışık İV enjeksiyonlar sonrası DKP'de parafoveal bölgede ODY'nin artış göstermesi başlangıçtaki ölçümler ile 2. İV enjeksiyon sonrası ölçümler arasında (p=0.054) ve başlangıçtaki ölçümler ile 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler arasında (p=0.002) istatistiksel olarak farklıydı. 1. İV enjeksiyon sonrası ölçümler ile 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler de istatistiksel olarak farklıydı (p=0.006). Ardışık İV enjeksiyonlar sonrası YKP'de ve DKP'de perifoveal bölgede ODY değişimleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. DR+ olan ve İV enjeksiyon gerektirmeyen grupta başlangıçtaki, 3., 6., 9. ve 12. aydaki EİDGK, SRK, ortalama retina FAZ alanı, YKP'deki ortalama non-perfüze alan, parafoveal ve perifoveal bölgede YKP ve DKP'deki ODY ölçümleri ardışık olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

ÖZET

Çalışmaya DR bulguları saptanan 27 DM tanılı hastanın 54 gözü, DM olup DR bulgusu saptanmayan 30 hastanın 59 gözü ve 27 sağlıklı bireyin 51 gözü dahil edildi. Yaş, cinsiyet, DM tipi ve süresi açısından gruplar arasında benzer bir dağılım vardı; istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. DR bulguları olan 54 gözün 24'ü hafif NPDR, 28'i orta NPDR, 2'si şiddetli NPDR, olarak sınıflandırıldı. Gözlerin 15'inde ilk muayenede DMÖ saptandı ve İV enjeksiyon tedavisi uygulanmasına karar verildi. Ortalama 10.52 (6-20) aylık takip süresinde 55'i aflibercept, 25'i ranibizumab, 5'i ozurdex ve 3'ü TA olmak üzere toplam 88 İV enjeksiyon yapıldı.

Başlangıçtaki ortalama EİDGK, DR olan grupta, diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Başlangıçtaki SRK ise DR olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Başlangıçtaki ortalama FAZ alanı; DR olan grupta ve DM+ olan ancak DR bulguları olmayan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Başlangıçtaki YKP'de ölçülen ortalama non-perfüze alan; DR+ olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Başlangıçtaki parafoveal bölgede ODY YKP'de ve DKP'de, DR olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü. Başlangıçtaki perifoveal bölgede ODY YKP ve DKP'de, DR olan grupta diğer iki gruba göre daha düşük olup, kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

DR+ olan ve DMÖ nedeniyle İV enjeksiyon gerektiren grupta başlangıç muayenesindeki, 1., 2. ve 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler değerlendirildi ve istatistiksel olarak analiz edildi. Başlangıçtaki EİDGK ortalaması, ardışık karşılaştırmada diğer zaman noktalarına göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Ardışık İV enjeksiyonlar sonrası SRK'da azalma gözlendi. Ortalama retina FAZ alanı ve YKP'de ölçülen ortalama non-perfüze alan anlamlı olarak değişmedi. YKP'de ve DKP'de parafoveal bölgede ODY'nin artış göstermesi başlangıçtaki ölçümler ile 3. İV enjeksiyon sonrası ölçümler arasında anlamlı bulundu. Ardışık İV enjeksiyonlar sonrası

YKP ve DKP'de perifoveal bölgede ODY değişimleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

DR+ olan ve İV enjeksiyon gerektirmeyen grupta başlangıç muayenesindeki, 3., 6., 9. ve 12. aydaki ölçümler değerlendirildi ve istatistiksel olarak analiz edildi. Her zaman diliminde tespit edilen ortalama EİDGK, SRK, FAZ alanı, YKP'deki ortalama non-perfüze alan, parafoveal ve perifoveal bölge ODY'nin (YKP ve DKP) ardışık olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak OKTA gelişmekte olan yeni bir teknoloji olup, diyabetik olgulardaki mikroanevrizmalar, FAZ değişiklikleri, retinal non-perfüzyon alanları, azalmış damar yoğunluğu gibi mikrovasküler patolojileri FA'ya göre daha detaylı olarak gösterebilmektedir. Fundus muayenesinde DR bulgularına rastlanmasa dahi, erken evre değişiklikleri tespit edebilmektedir. Bu görüntüleme yöntemi, artefaktların giderilmesine yönelik yeni yazılımların geliştirilmesi ve hassasiyetinin artmasıyla birlikte, intravenöz kontrast madde kullanımı gerektiren geleneksel anjiyografi yöntemlerini tamamlayacak ve retinal vasküler hastalıkların tanı ve tedavisine kantitatif yeni boyutlar katacaktır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik retinopati, diyabetik makula ödemi, optik koherens tomografi anjiyografi

SUMMARY

This study included 54 eyes of 27 DM patients with DR findings, 59 eyes of 30 patients with DM without DR findings and 51 eyes of 27 healthy individuals. There was a similar distribution between the groups in terms of age and gender. At the first examination, 15 eyes had diabetic macular edema (DME) and the patients underwent anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injection. Totally 88 İV injections were performed; 55 of them were aflibercept, 25 were ranibizumab, 5 were ozurdex and 3 were TA.

When the findings were compared between the three groups in terms of mean best corrected visual acuity (BCVA) at the first examination, the difference between the control group and the group with DR + ($p < 0.001$) and the difference between the group with DR + and DM + but without DR findings ($p<0.001$) were statistically significant. When central retinal thickness (CRT) was compared between the 3 groups at the first examination, the difference between the control group and the group with DR + ($p<0.001$) and the difference between the group with DR + and DM + but without DR findings ($p<0.001$) were statistically significant. When the mean retinal FAZ area at the first examination was compared between the three groups, the difference between the control group and the group with DR + ($p<0.001$) and the difference between the control group and the group with DM + but without DR findings ($p=0.001$) were statistically significant. When the mean VD in parafoveal region in superficial capillary plexus (SCP), the difference between the group with DR + and the group with DM + but without DR findings ($p=0.01$) and the difference between the group with DR + and the control group ($p<0.001$) were statistically significant. When the mean vessel density (VD) in parafoveal region in deep capillary plexus (DCP), the difference between the groups with DR + and DM + but without DR findings ($p=0.002$), the difference between the DR + and control group ($p<0.001$) and the difference between the control group and the group with DM + but without DR findings ($p=0.024$) was statistically significant. VD in perifoveal region in SCP was compared between the 3 groups and the difference between the

DR+ and control groups (p=0.006) was statistically significant. VD in DCP was statistically different (p=0.001) between DR+ and control group.

In the group with DR + and requiring İV injection, the mean BCVA difference between initial and 1st İV injection (p=0.01), initial and 2nd İV injection (p<0.01), initial and 3rd İV injection (p<0.01) were statistically significant. In addition, the mean BCVA difference between the 1st İV injection and the 2nd İV injection (p=0.025), the 1st İV injection and the 3rd İV injection were statistically significant (p<0.01). A decrease in CRT was observed after consecutive İV injections. The mean CRT difference between initial and 1st İV injection (p=0.073) and initial and 3rd İV injection (p=0.005) were statistically significant. There was no statistically significant difference between groups in terms of mean retinal FAZ area and non-perfused area measurements in the SCP after consecutive İV injections. The increase in ODF in the parafoveal region in SCP after consecutive İV injections was statistically significant between baseline and 3rd İV injection (p= 0.021) and first İV injection and 3rd İV injection (p=0.047). The increase in ODF in the parafoveal region in DCP after consecutive İV injections was statictically significant between baseline and second İV injection (p=0.054), baseline and third İV injection (p=0.002). The measurements after the 1st İV injection and 3rd İV injection were also statistically significant (p=0.006). After sequential IV injections, no significant difference was found between the changes in the ODF in the perifoveal region in SCP and DCP.

There was no statistically significant difference between the measurements of BCVA, CRT, mean retinal FAZ area, mean non-perfused area in the SCP, parafoveal and perifoveal region, SCP and DCP at baseline, 3., 6., 9. and 12. months in the group with DR + who did not require İV injection.

As a result, OCTA is a developing technology that can show microvascular pathologies such as microaneurysms, FAZ changes, retinal non-perfusion areas, decreased vascular density in diabetic subjects in more detail than FA. Even if there are no signs of DR in fundus examination, early microvascular changes can be detected. This imaging method will

complement the traditional angiography methods with the development and sensitivity of new software for the removal of artifacts, and add new quantitative dimensions to the diagnosis and treatment of retinal vascular diseases.
Keywords: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, optical coherence tomography angiography.

KAYNAKLAR

1. Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27(10):2568–2569.
2. Congdon, NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. Jama 2003;290(15):2057-2060.
3. Cahill M, Halley A, Codd M, O'Meara N, Firth R, Mooney D, Acheson RW. Prevalance of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years. Br J Ophthalmol 1997;81(3):218-222.
4. Aiello LM: Diagnosis, Management and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema. In: Principles and Practice of Ophthalmology 1995;2:747-760.
5. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A Review of Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA). Int J Retina Vitreous 2015;1:5.
6. Matsunaga D, Puliafito CA, Kashani AH. OCT Angiography in Healthy Human Subjects. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2014;45(6):510-515.
7. Spaide RF, Klancnik Jr JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. JAMA Ophthalmol 2015;133(1):45-50.
8. de Carlo TE, Moult E, Choi W, et al. Diabetic Retinopathy. In: Lumbroso B, ed. Clinical OCT Angiography Atlas. 1st ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers 2015:120-131.
9. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, Yokota H, Yoshida A, Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. Am J Ophthalmol 2015;160(1):35-44.
10. de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Baumal CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ, Duker JS, Waheed

NK. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. Retina 2015;35(11):2364–2370.

11. Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, Durbin MK, Puliafito CA. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion. Retina 2015;35(11):2323-2331.
12. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, Kraus MF, Subhash H, Fujimoto JG, Hornegger J, Huang D. Split-spectrum amplitude decorrelation angiography with optical coherence tomography. Opt Express 2012;20(4):4710–4725.
13. Spaide RF, Klancnik JMJr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. JAMA Ophthalmol 2015;133(1):45–50.
14. Schneider H, Shaw J, Zimmet P. Guidelines for the detection of diabetes mellitus-diagnostic criteria and rationale for screening. Clin Biochem Rev 2003;24(3):77.
15. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes care 1998;21(9):1414-1431.
16. Liu Y, Yang J, Tao L, Lv H, Jiang X, Zhang M, Li X. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. BMJ open 2017;7(9):e016280.
17. 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):1217-1228.
18. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC, Shapiro A, Yaari S. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characte ristics in middle-aged and elderly diabetic men. Br J Ophthalmol 1983;67(11):759-765.

19. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. Ophthalmology 1991;98(8):1261-1265.
20. Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, Abraira C. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. Diabetes care 2005;28(8):1954-1958.
21. Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, Bush K, Sankaranarayanan S, Bellary S, O'Hare JP. UK Asian Diabetes Study Retinopathy Study Group Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study. Diabetes Care 2009;32(3):410-415.
22. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, Khoury J, Combs CA, Mimouni F, Siddiqi TA, Lipman MJ. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;166(4):1214-1218.
23. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1995;113(1):36-51.
24. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352(9131):854-865.
25. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). Diabetologia 2006;49(8):1761-1769.
26. Price SA, Gorelik A, Fourlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. Obes Res Clin Pract 2014;8(2):178-182.

27. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. Nature 1972;*236*(5348):450.
28. Agardh CD, Agardh E, Hultberg B, Qian Y, Ostenson CG. The glutathione levels are reduced in Goto-Kakizaki rat retina, but are not influenced by aminoguanidine treatment. Curr Eye Res 1998;17(3):251-256.
29. Haefliger IO, Flammer J, Beny JL, Luscher TF. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. Prog Retin Eye Res 2001;20(2):209-225.
30. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. Eye 2002;16(3):242-260.
31. Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes. Life Sci 2006;79(11):1040-1048.
32. Huang Q, Yuan Y. Interaction of PKC and NOS in signal transduction of microvascular hyperpermeability. Am J Physiol 1997;273(5):2442-2451.
33. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). J Cell Mol Med 2005;9(4):777-794.
34. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. Br J Ophthalmol 2006;90(12):1542-1547.
35. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. Am J Ophthalmol 2006;142(4):660-668.
36. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. Optthalmol Clin N Am 2006;19(3):335-344.
37. Usui T, Ishida S, Yamashiro K. VEBF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEBFR1 and VEBFR2. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(2):368-374.

38. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. JUMBM Life 2001;52(1-2):61-66.
39. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. Retina 2005;25(2):111-118.
40. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Report no:10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. Ophthalmol 1991;98(5):786-806.
41. Guillermo A-U AS-LDRAS, Agarwal Athiya, Apple DJ, Buratto L, Alio JL, Pandey SK, Agarwal Amar. Textbook of Ophthalmology. Volume 4. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. New Delhi 2002:2560-2580.
42. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. J Diabetes Res 2015;794036.
43. Jacobs J. Fluorescein sodium – what is it? J Ophthalmic Photography 1992;14(2):62.
44. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. Ophthalmology 1991;98(7):1139-1142.
45. Wu L, Porras A, Benavides, R, Zeballos DG, Arevalo JF. Angiography of retinal vascular diseases in: arevalo jf. retinal angiography and optical coherence tomography. Springer 2009;105-132.
46. Dithmar S, Holz FG. Retinal Vascular Disease In: Dithmar S, Holz FG, Fluorescein Angiography in Ophthalmology, Springer 2007;131-57.
47. Johnson RN, Fu AD, McDonald HR, Jumper JM, Ai E, Cunningham ET et al. Fluorescein Angiopraphy: Basic Principles and Interpretation. Sadda SR (ed) Retinal Imaging and Dıagnostics. Ryan S (ed-in-chief), Retina, 5th Edition, Saunders, New York, Elsevier Inc, 2013; Vol 1, Part 1;5.

48. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. Retina 2012;32(4):785-791.
49. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia 2000;2(1-2):9-25.
50. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1991;109(8):1115-1119.
51. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A Review of Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA). Int J Retina Vitreous 2015;1:5.
52. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. Retina 2015;35(11):2377-2383.
53. Lumbroso B, Huang D, Chen CJ, Jia Y, Rispoli M, Romano A, et al. Clinical OCT Angiography Atlas. The Health Sciences Publisher 2015.
54. Mané V, Dupas B, Gaudric A, Bonnin S, Pedinielli A, Bousquet E, Erginay A, Tadayoni R, Couturier A. Correlation between cystoid spaces in chronic diabetic macular edema and capillary nonperfusion detected by optical coherence tomography angiography. Retina 2016;36(1):102-110.
55. Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Baumal CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. Retina 2015;35(11):2364–2370.
56. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Baumal CR, Reichel E, Rogers A, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. Evaluation of preretinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical

coherence tomography angiography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2016;47(2):115-119.

57. Lee CS, Lee AY, Sim DA, Keane PA, Mehta H, Zarranz-Ventura J, et al. Reevaluation of the definition of intraretinal microvascular abnormalities and neovascularization elsewhere in diabetic retinopathy using optical coherence tomography and fluorescein angiography. Am J Ophthalmol 2015;159(1):101-110.
58. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. Diabetes 2010;59(8):1853-1860.
59. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment on diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993:329(14):977-986.
60. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type II diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998:352(9131):854-865.
61. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol 1996;114(9):1079-1084.
62. Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, et al. Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. Am J Physiol 1995;269(2 Pt 1):239-46.
63. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22(8):1245-1251.
64. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. Annu Rev Med 1975;26:521-36.

65. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1990;108(9):1234-44.
66. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88(24):11555-11558.
67. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K, Bain RP, Dippe S, Hershon K, Mooradian AD, Spinowitz BS. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). Control Clin Trials 1999;20(5):493-510.
68. Shen GX. Selective protein kinase C inhibitors and their applications. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2003;3(4):301-307.
69. The PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: Initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. Diabetes 2005;54(7):2188-97.
70. Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, Miyake T, Ogura Y. Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(6):2831-2836.
71. Kang BS, Chung EY, Yun YP, Lee MK, Lee YR, Lee KS, Min KR, Kim Y. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on interleukin-6 bioactivity. Biol pharm Bull 2001;24(6):701-703.
72. Ozdek S, Bahceci UA, Gurelik G, Hasanreisoğlu B. Posterior subtenon and İV triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. J Diabetes Complications 2006;20(4):246-251.
73. Jonas JB, Kamppeter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau UH. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. J Ocul Pharmacol Ther 2006;22(3):200-207.

74. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kamppeter BA. Intraocular pressure elevation after İV triamcinolone acetonide injection. Ophthalmology 2005;112(4):593-598.
75. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, Welty D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone İV implant. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(1):80-86.
76. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Whitcup SM. Ozurdex MEAD Study Group Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone İV implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2014;121(10):1904-1914.
77. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, Reichel E. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2012;119(10):2125-2132.
78. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, Gonder J. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118(4):626-635.
79. Qaum T, Xu Q, Joussen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, Hassessian H, Wiegand SJ, Rudge J, Yancopoulos GD, Adamis AP. VEBF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42(10):2408-2413.
80. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Weichselberger A. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes care 2010;33(11):2399-2405.
81. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A Pilot Study of Multiple İntravitreal Injections of Ranibizumab in Patients with Center –Involving Clinically Significant Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2006;113(10);1706-1712.

82. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Rodríguez FJ. Primary İV bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. Ophthalmology 2009;116(8):1488-1497.
83. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology 2005;112(6):1035-1047.
84. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. İntravitreal Bevacizumab (Avastin) Therapy for Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. Retina. 2006;26(9):999-1005.
85. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEBF) and related ligands by VEBF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis 2012;15(2):171–185.
86. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Berrocal MH, Solis-Vivanco A, Farah ME. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary IV bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from Pan-American Collaborative Retina Stuy Group at 6-months follow-up. Ophthalmology 2007;114(4):743-750
87. Holash J, Davis S, Papadopulos N, Croll SD, Ho L, Russel M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(17):11393–11398.
88. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Haller JA, Chu K, Yang K, Cedarbaum JM, Vitti RL, Ingerman A, Campochiaro PA. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single İV

injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol 2009;93(2):144-149.

89. Lim LS, Ng WY, Mathur R, Wong D, Wong EY, Yeo I, Kim LA. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. Clin Ophthalmol 2015;9:1715-1718.
90. Jain A, Blumenkranz MS, Paulus Y, Wiltberger MW, Andersen DE, Huie P, Palanker D. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. Arch Ophthalmol 2008;126(1):78-85.
91. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, Wiltberger MW, Mordaunt D, Marcellino GR, Palanker D. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. Retina 2006;26(3):370-376.
92. Lang GE. Laser treatment of diabetic retinopathy. Dev Ophthalmol 2007;39:48-68.
93. Tong L, Vernon SA, Kiel W, Sung V, Orr GM. Association of macular involvement with proliferative retinopathy in type 2 diabetes. Diabet Med 2001;18(5):388–394.
94. Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, Wilson DJ, Huang D, Jia Y. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. JAMA Ophthalmol 2016;134(4):367-363.
95. Conrath J, Giorgi R, Raccah D, Ridings B. Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy: Quantitative vs Qualitative Assessment. Eye 2005;19(3):322-326.
96. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy. Arch Ophthalmol 1984,102(9):1286-1293.
97. de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Baumal CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. Detection of microvascular changes in eyes of patients with

diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. Retina 2015;35(11):2364–2370.

98. Krawitz BD, Phillips E, Bavier RD, Mo S, Carroll J, Rosen RB, Chui TY. Parafoveal nonperfusion analysis in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. Transl Vis Sci Technol 2018;7(4):4.
99. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58(1):190–196.
100. Busch C, Wakabayashi T, Sato T, Fukushima Y, Hara C, Shiraki N, Nishida K. Retinal Microvasculature and Visual Acuity after Intravitreal Aflibercept in Diabetic Macular Edema: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. Sci Rep 2019;9(1):1561.
101. Falavarjani KG, Iafe NA, Hubschman JP, Tsui I, Sadda SR, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58(1):30-34.
102. Sorour OA, Sabrosa AS, Alibhai AY, Arya M, Ishibazawa A, Witkin AJ, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography analysis of macular vessel density before and after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic retinopathy. Int J Ophthalmol 2019;39(10):2361-2371.
103. de Carlo TE, Chin AT, Joseph T, Baumal CR, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. Distinguishing diabetic macular edema from capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography. Ophthalmic Surg Lasers and Imaging Retina 2016;47(2):108-114.