



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK MAKULER ÖDEMLİ HASTALARDA ANTI-VEGF  
TEDAVİYE YANITI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN OKT İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ: SONUÇ GÖRME KESKİNLİĞİ-OKT İLİŞKİSİ**

**Dr. SEHER ERASLAN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. ÖZLEM YILDIRIM**

**MERSİN – 2017**



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK MAKULER ÖDEMLİ HASTALARDA ANTI-VEGF  
TEDAVİYE YANITI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN OKT İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ: SONUÇ GÖRME KESKİNLİĞİ-OKT İLİŞKİSİ**

**Dr. SEHER ERASLAN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. ÖZLEM YILDIRIM**

**MERSİN – 2017**

## TEŞEKKÜR

Kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile öğrenimime, değerli kişilikleri ve etik anlayışları ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Özlem YILDIRIM, Prof. Dr. Mehmet Atila ARGİN, Prof. Dr. Ufuk ADIGÜZEL, Prof. Dr. A.Ayça SARI, Yrd. Doç. Dr. Erdem DİNÇ'e, Yrd. Doç. Dr. Özer DURSUN'a, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ayça YILMAZ'a, her biriyle tanıştığım için kendimi şanslı hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, eğitim süreci boyunca verdikleri destekten dolayı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. hemşire ve çalışanlarına ayrı ayrı teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım başta olmak üzere hayatımın her aşamasında benim yanımda bulunan, hep destek olan, üzerimde büyük emeği olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Seher ERASLAN

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ ve AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	12
GEREÇ ve YÖNTEMLER	40
BULGULAR	41
TARTIŞMA	50
SONUÇ ve ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	67
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	69
TABLolar DİZİNİ	70

## ÖZET

**Amaç:** Diyabetik makula ödemi (DMÖ) tespit edilen hastalarda, intravitreal anti-VEGF tedavisi öncesi Optik Koherens Tomografi (OKT) kesitlerinden elde edilen bulguların sıklığını belirlemek, bu bulgular ile final görme keskinliği ve enjeksiyon sayısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif çalışmamız Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde Ocak 2013 ile Nisan 2017 tarihleri arasında DMÖ tanısı alarak intravitreal ranibizumab tedavisine başlanan hastaların dosya ve OKT görüntülerinin taranmasıyla oluşturuldu. Dosya kayıtlarından hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, gözün tarafı (sağ/sol), ek sistemik hastalık varlığı), en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ve HbA1c değerleri kaydedildi. Daha önce fokal lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisi yapıp yapılmadığı, katarakt cerrahisi geçirip geçirmediği değerlendirildi. Hastaların başvuru anındaki SD-OKT (Spektral Domain Optik Koherens Tomografi) görüntüleri; santral foveal kalınlık, seröz makula dekolmanı, yüzeysel ve derin sert eksüda, vitreomaküler adezyon, traksiyon ve epiretinal membran varlığı açısından değerlendirildi. Bunun yanı sıra elipsoid zon ve retina iç tabakalarının düzenliliği de incelendi. Bu bulguların sıklığı, görme keskinliği ve enjeksiyon sayısı ile ilişkileri incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 191 hastanın (104 erkek, 87 kadın) 296 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $60.96 \pm 8.58$  yıl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süresi  $19.61 \pm 9.31$  ay iken, ortalama uygulanan enjeksiyon sayısı  $5.92 \pm 2.77$  idi. İncelenen gözlerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, intravitreal enjeksiyon öncesi  $0.3 \pm 0.22$  iken, enjeksiyon sonrasında  $0.36 \pm 0.26$  a yükseldi ( $p < 0.001$ ). OKT'de santral retinal kalınlık ortalaması, tedavi öncesi  $449 \pm 81$   $\mu$  iken, tedavi sonrasında  $350 \pm 96$   $\mu$  olarak ölçüldü ( $p < 0.001$ ). Gözlerin 155 (%52.4)'inde seröz makula dekolmanı, 67 (%22.6)'sinde epiretinal membran, 9 (%3)'unda vitreomaküler traksiyon, 30 (%10.1)'unda retina iç katmanlarının disorganizasyonu, 54 (%18.2)'ünde elipsoid zonda düzensizlik saptandı. Tedavi öncesi seröz makula dekolmanı varlığı final görme keskinliği üzerinde etkili değilken ( $p = 0.11$ ), epiretinal membran varlığı, elipsoid zon düzensizliği ve retina iç katmanlarının disorganizasyonu final görme keskinliğini anlamlı olarak düşürmekteydi ( $p < 0.0001$ ). Seröz makula dekolmanı ve epiretinal membran varlığı saptanan gözlere

uygulanan enjeksiyon sayısı, olmayan gözlere göre artış göstermekteyken, bu artış seröz makula dekolmanı varlığında istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.59$ ). Elipsoid zon düzensizliği ve retina iç katmanları disorganizasyon varlığının uygulanan enjeksiyon sayısı üzerine anlamlı etkisi bulunmadı.

**Sonuç:** DMÖ'lü hastalardan elde edilen OKT bulguları enjeksiyon sayısı ve özellikle de görsel prognoz üzerinde etkilidir. DMÖ'ne seröz makula dekolmanının eşlik etmesinin tedavi ihtiyacını arttırdığı saptanmış ancak final görme keskinliği ile ilişkili bulunmamıştır. Elipsoid zonda düzensizlik, retina iç katmanlarının disorganizasyonu ve epiretinal membran varlığı görme keskinliğini olumsuz etkileyen bulgulardır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik makula ödemi, optik koherens tomografi, anti-VEGF tedavi

## ABSTRACT

**Purpose:** To identify the prevalence of findings from optical coherence tomography (OCT) sections before intravitreal anti-VEGF treatment in patients with diabetic macular edema (DME), and to evaluate the relationship between these findings and final visual acuity and number of injections.

**Materials and Methods:** Our retrospective study was carried out by scanning file and OCT images of patients who started intravitreal ranibizumab treatment after DME diagnosed between January 2013 and April 2017 in Mersin University Faculty of Medicine Ophthalmology Department, Retina Unit. The demographic characteristics of the patients (age, gender, visual side (right / left), presence of systemic disease), best corrected visual acuities and HbA1c values were recorded from the file records. Previously, it was evaluated whether focal laser photocoagulation (LFK) treatment and cataract surgery were performed or not. The SD-OCT findings (Spectral Domain Optical Coherence Tomography) at the time of presentation such as central foveal thickness, presence of serous macular detachment, presence of superficial or deep exudate, presence of vitreomacular adhesion or traction, presence of epiretinal membrane were recorded. In addition, the regularity of the ellipsoid zone and the inner layers of the retina was also studied. The frequency of these findings, the relationship between these findings and final visual acuity and number of injections were examined.

**Results:** The study included 296 eyes of 191 patients (104 male, 87 female). The mean age of the patients was  $60.96 \pm 8.58$  years. The mean follow-up period of the patients included in the study was  $19.61 \pm 9.31$  months. The average number of injections was  $5.92 \pm 2.77$ . The best corrected visual acuity in the examined eyes was  $0.3 \pm 0.22$  before intravitreal injection and  $0.36 \pm 0.26$  after injection ( $p < 0.001$ ). The mean central retinal thickness measured in SD-OCT was  $449 \pm 81 \mu$  before treatment and  $350 \pm 96 \mu$  after treatment ( $p < 0.001$ ). 155 eyes (52.4%) had serous macular detachment, 67 eyes (22,6%) had epiretinal membrane, 9 eyes (3%) had vitreomacular traction, 30 eyes (10.1%) had disorganization of the retinal inner layers (DRIL), 54 eyes (18,2%) had ellipsoid zone deterioration. The presence of epiretinal membranes, ellipsoid zone irregularity and disorganization of the retinal inner layers presence significantly reduced the final visual acuity ( $p < 0.0001$ ), while serous

macular detachment before treatment had no effect on final visual acuity ( $p = 0.11$ ). Serous macular detachment and epiretinal membranes presence increased the number of injections applied to the eyes. This increase was statistically significant only in the presence of SD ( $p = 0.01$ ,  $p = 0.59$ , respectively). Ellipsoid zone irregularity and the presence of disorganization of the retinal inner layers had no significant effect on the number of injections applied.

**Conclusion:** OCT findings obtained from patients with DME are influential on the number of injections and especially the visual prognosis. It was determined that the presence of serous macular detachment accompanied by diabetic macular edema increased the need for treatment, but the result was not associated with visual acuity. Ellipsoid zonal irregularities, disorganization of the retinal inner layers and epiretinal membrane are findings that negatively affect visual acuity.

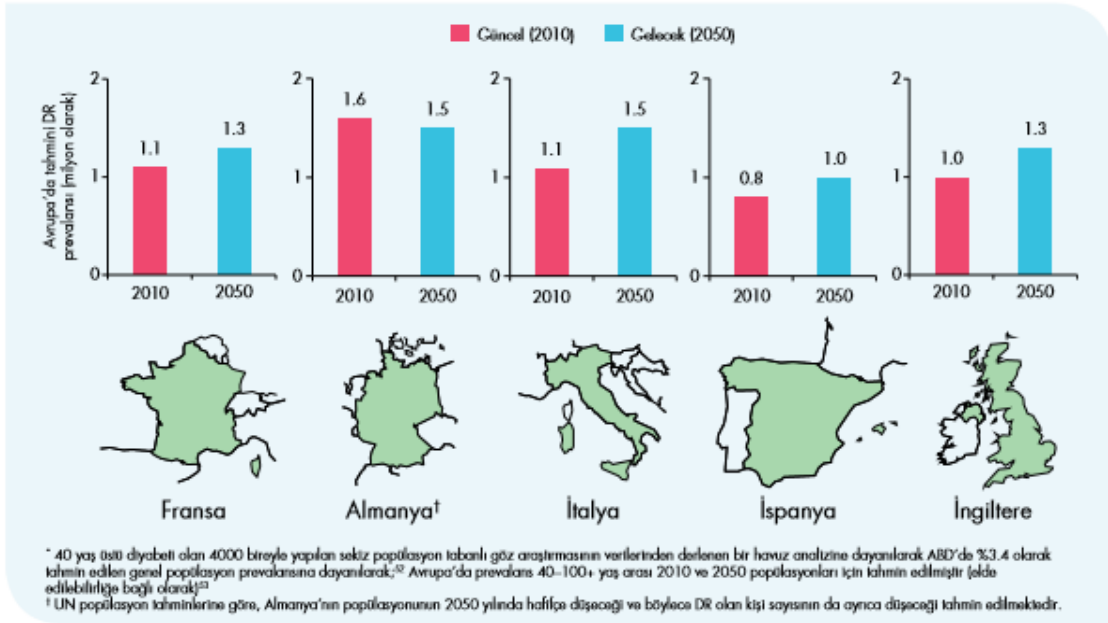
**Keywords:** Diabetic macular edema, optical coherence tomography, anti-VEGF treatment



## GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), endojen insülin hormonunun mutlak veya göreceli eksikliği veya dokularda gelişen direnç nedeniyle periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici metabolik bir hastalıktır (1). Diyabet tüm dünyada epidemik oranlara ulaşmış olup önemli bir halk sağlığı problemidir (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu, 382 milyon kişinin diyabetle yaşadığını; bunlardan 56.3 milyon kişinin Avrupa'da, 34.6 milyon kişinin Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da ve 19.8 milyon kişinin Afrika'nın diğer bölgelerinde olduğunu tahmin etmektedir. Bu kişilerin çoğu 40–59 yaş aralığında yani bir başka deyişle aktif çalışma yaşında olup diyabet 2013 yılında 5.1 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır. 2035 yılı itibarıyla, dünya çapında tahmin edilen diyabeti olan hasta sayısındaki artış 592 milyondur (3).

Diyabetik retinopati (DR) diyabetin önemli bir komplikasyonu olup hastalığın süresi ile yakından ilişkilidir. DR tüm dünyada erişkinlerde kazanılmış görme kaybının en önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (2-4). Kronik, potansiyel olarak görmeyi tehdit eden, retinal dokuların oksijen ve diğer besin kaynaklarını sağlayan küçük kan damarlarını tutan bir hastalıktır. Hastalık süresi ve yaşla ilgili bağlantısına bağlı olarak DR'nin, ilerleyen dönemde bir toplum sağlığı problemi olarak artacağını öngörülmektedir. Avrupa'daki yaşlanan popülasyon ve Tip 2 diyabetin artan prevalansı, bunun yanı sıra daha genç yaşta başlayan ve süresi artan diyabet, DR prevalansını artırma eğilimindedir (Şekil-1) (3, 5-6).



**Şekil-1** Avrupa'da yaşlanan popülasyona bağlı olarak beklenen diyabetik retinopati prevalansındaki tahmini değişiklik.

Diyabetik makuler ödem (DMÖ), DM'ye bağlı makulopatinin ciddi ve karakteristik bir komplikasyonu olup bu hastalardaki görme kaybının en sık sebebidir (7, 8). Retinal mikrodolaşımdaki vasküler geçirgenlik artışı ve yardımcı diğer nedenlerle oluşmaktadır. DMÖ, DR'nin herhangi bir evresinde ortaya çıkabilmekte ve DMÖ sıklığının tıpkı DR sıklığındaki artışta olduğu gibi diyabet prevalansındaki artışla beraber artacağı beklenmektedir. Tüm dünyada 2013'de %8.3 olan oranın 2035'de %10.1'e çıkacağı tahmin edilmektedir (3, 4). DMÖ insidans ve prevalansı diyabet tipine (Tip 1 veya Tip 2) ve hastalığın süresine bağlı olarak değişmektedir. DM'li hastalarda DMÖ'nün 10 yıllık insidansı %20 ile %40 arasında değişmektedir (9). Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR), insülin kullanan Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda 10 yıllık total DMÖ gelişme insidansını sırasıyla %20.1 ve %25.4 olarak bildirmiştir (8). WESDR çalışmasında 20 yıldan daha uzun süreli Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında DMÖ prevalansı ise sırasıyla %28 ve %29 olarak bulunmuştur (2). Yine WESDR çalışmasından gelen uzun dönemli veriler Tip 1 diyabet olan kişilerin tanıdan itibaren 25 yıl içinde yaklaşık %29'unda DMÖ geliştiğini göstermektedir (9, 10). Yirmi beş yıllık veriler Tip 2 diyabet olanlar için henüz mevcut değildir, ancak çalışmada Tip 2 diyabetin 10 yıllık insidansının insülin kullanmayanlar için %14, insülin kullananlar için %25 olduğu ileri sürülmüştür (8).

Optik Koherens Tomografi (OKT), insan retinasının in vivo olarak yüksek çözünürlüklü kesitler ile niceliksel olarak görüntülenmesini sağlayan invaziv olmayan, temassız bir görüntüleme yöntemidir (11). Retina tabakalarının anatomik, topografik yapısını ve patolojilerini kesit görüntüleri ile veren tek yöntemdir (12). OKT, DR'nin değerlendirilmesi ve takibinde vitreoretinal ilişkiler ve retinanın iç yapısı hakkında verdiği bilgiler ile günümüzde önemli bir tanı aracı konumuna gelmiştir. OKT'nin kullanılmasıyla DMÖ'nin objektif değerlendirilebilmesi; ayrıca OKT'siz tanımı olmayan seröz makula dekolmanının (SD) OKT ile objektif bir şekilde değerlendirilebilmesi mümkün olmuştur (13,14). Günümüzde OKT, DMÖ'nin değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir. OKT ile retina anatomik katlarının ayrıntılı incelenebilmesi ve özel durumların da saptanabilmesi neticesinde pek çok kavram tanımlanmış ve bunların DR tanı, tedavi ve takibinde önemi araştırılmıştır. Ayrıca günümüz anti-VEGF çağında, ilaçların etkinliği OKT ile değerlendirilmekte olduğundan makuler ödem tedavi izleminde OKT kullanımının önemi bir kat daha artmıştır.

Sunulan çalışma, DMÖ'ne bağlı görme keskinliğinde azalma şikayetiyle kliniğimize başvuran ve anti-VEGF tedavi planlanan hastaların tedavi öncesi elde edilen OKT kesitlerindeki bulgular ile final görme keskinliği ve enjeksiyon sayısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

# GENEL BİLGİLER

## 2.1 Retina Anatomisi ve Histolojisi

### 2.1.1 Retina

Retina, gözün en içte yer alan, koroid ile vitreus arasında yerleşmiş nöral tabakasıdır. Globun 2/3 posterioruna uzanan retina, iç kısımda vitreus dış kısımda ise koroidin bruch membranı ile çevrelenmektedir.

Retinanın perifer nöral tabakasını siliyer cisimden ayıran çentikli bölüm ora serrata olup limbusun yaklaşık 8.5 mm arkasında ve ekvatorun 6 mm önünde yer almaktadır. Retinanın kalınlığı ora serratada 0.1 mm, ekvatorunda 0.2 mm, optik sinir yakınında 0.56 mm'dir. Temel olarak 2 tabakadan oluşur; içteki tabaka görme aksının üç önemli hücrelerini (fotoreseptör hücreler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri) içeren nörosensoryel retina, dıştaki tabaka ise retina pigment epiteli (RPE) tabakasıdır. Dış RPE ve iç nöral retina arasında potansiyel bir boşluk bulunur. Bu potansiyel fizyolojik boşluğa "subretinal alan" denir. Nöro-sensöryel tabaka siliyer cisim pigmentli epitel hücrelerine, RPE tabakası siliyer cisim pigmentli epitel hücrelerine dönüşerek sonlanır.

### 2.1.2 Retinal Hücre ve Tabakalar

Retinada 4 temel hücre tabakası yer almaktadır. Bunlar;

#### RPE tabakası:

Retinanın en dış tabakasını oluşturan tek katlı epitel hücrelerinden oluşmuştur. Pigment epiteli tabakasının ışık Emilimi ve ışığın istenmeyen etkilerinden fotoreseptörleri koruma gibi fonksiyonları bulunmaktadır.

#### Fotoreseptör tabakası:

Duyusal hücre grubu ışığı bir takım kimyasal süreçlerle vizüel yolakta ilerleyecek impulslara çevirmektedir. Dış segmentlerinin şekline göre rod ve kon olarak sınıflandırılırlar. Fotosensitif tabakayı oluşturan dış segment, mukopolisakkarid bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir. 40-60 µm uzunluğundaki rodlar, dış segmentlerinde yaklaşık 600-1000 tane disk ünitesi/lamel içermektedir. Bu

lamellalarda rodopsin fotopigmenti yer almaktadır. İç segment tabakasında enerji üretimi ve protein yapımı gibi olaylar için yer alan organeller bulunmaktadır. Işığa karşı oldukça hassas olan rod hücreleri zayıf ışık/karanlıkta görmeden sorumludur. Kon hücreleri daha kısa boylu olup iç segmentleri rod hücrelerine benzer ancak dış segmentleri daha konik yapıya sahiptir. Kon fotopigmenti iodopsin de lamellalarda yer almakta, kon nükleusu ise organellerle beraber iç segmentte bulunmaktadır. Kon hücreleri renk ayrımı ve biçim görmeden sorumludur.

#### Ara hücre tabakası:

Bipolar, horizontal, amakrin ve interpleksiform hücrelerinden oluşmaktadır. Fotoreseptörlerden alınan sinyalin işlenerek ganglion hücre tabakasına iletilmesinde görevlidirler.

#### Ganglion hücre tabakası:

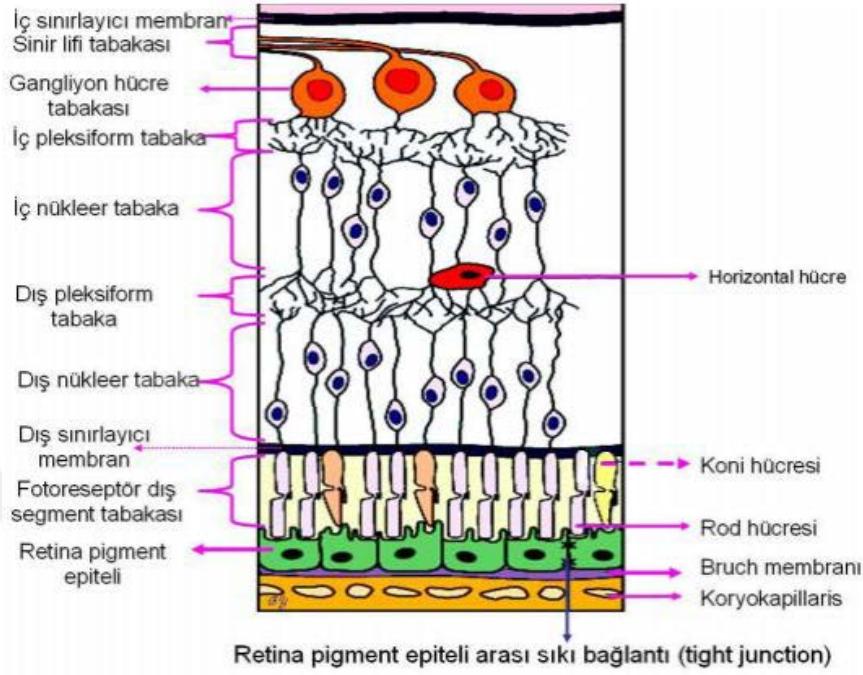
Yirmiye yakın tanımlanmış farklı ganglion hücre tipi mevcuttur. Büyük çoğunluğu (%80) ise parasol ve midget hücreleridir. Retinadan beyine olan iletimden sorumludurlar.

Işık mikroskobu altında retinanın laminar yapıda olduğu izlenmektedir. Bu görünüm dolayısıyla histolojik olarak retina önden arkaya doğru 10 tabakada incelenebilir.

1. İç limitan membran (İLM)
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran

## 9. Fotreseptör tabaka ( rodlar ve konlar )

## 10. Retina Pigment Epiteli



**Şekil-2:** Retina, retina pigment epiteli ve koryokapillarisin histolojik kesiti.

### 1. İç limitan membran (İLM)

Retinanın en iç katı olan iç limitan zar, retinayı vitreustan ayıran gerçek bir membrandır. Üç katmandan oluşmuştur. İçten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna (9). İLM'nin retinal kısmı Müller hücrelerinin ayaklı uzantıları ve bazal membranınca, iç kısmı vitreus fibrillerince şekillendirilir. Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. İLM büyük retinal damarlar üzerinde incelmektedir (8).

### 2. Retina sinir lifi tabakası

Lateral genikulat cisimde sonlanan ganglion hücre aksonlarının biraraya gelmesi ile oluşmuştur. Ganglion hücrelerinin aksonları retina içinde miyelin kılıf taşımazlar, optik diskin lamina kribrozından sonra miyelinli olarak devam eder.

### 3. Ganglion hücre tabakası

Bu tabakayı ganglion hücrelerinin gövdeleri oluşturmaktadır. Ganglion hücreleri bipolar ya da multipolar olabilen görme aksının üçüncü sıra nöronlarıdır.

Ganglion hücre aksonları optik sinir başından gözü terk ederler. Makuladan periferere doğru gidildikçe, fotoreseptör hücre başına düşen ganglion hücre sayısı azalır.

#### **4. İç pleksiform tabaka**

Bipolar hücre ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücre dendritlerinin yaptıkları sinaptik bağlantılar bu tabakayı oluşturmaktadır. Foveolada bulunmaz.

#### **5. İç nükleer tabaka**

Dıştan içe doğru horizontal hücreler, bipolar hücreler, interpleksiform hücreler, Müller hücreleri ve en içte amakrin hücrelerinin gövde ve nükleuslarının katılımı ile oluşur. Horizontal hücreler, fotoreseptör ve bipolar hücre sinapslarında elektriksel uyarıyı düzenlemekle görevlidirler. Bipolar hücreler görme yolağının ikinci sıra nöronu olup büyük bir çekirdeğe sahiptirler. Dendritleri ile fotoreseptörler ve horizontal hücreler ile sinaps yaparken, aksonları ile de gangliyon hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yaparlar. İnterpleksiform hücreler amakrin hücrelerle beraber yerleşimlidir. Retinanın iskelet desteğini oluşturan Müller hücrelerinin çekirdekleri de bu tabakadadır. Amakrin hücreler, ganglion ve bipolar hücreler ile sinaps yapar ve uyarı blokajında görevlidirler.

#### **6. Dış pleksiform tabaka**

Fotoreseptör hücre aksonlarının horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinaps yaptığı tabakadır. Fotoreseptörler sinaps yaparken bir bipolar ve iki horizontal hücre ile bağlantı kurar, bu yapıya “triad” adı verilir. Rod hücreleri tek triada sahipken, konlar birden fazla triada sahip olabilmektedir. Makula bölgesinde rod ve konların aksonlarının daha uzun ve oblik olması sebebi ile kalınlaşarak Henle katını oluşturur.

#### **7. Dış nükleer tabaka**

Rod ve kon hücrelerinin gövde ile nükleuslarının oluşturduğu tabakadır.

#### **8. Dış limitan membran**

Gerçek bir membran değildir. Fotoreseptör hücrelerin iç segmentleri ve Müller hücrelerinin dış uzantıları arasındaki zonula adherens tipinde bağlantılarca oluşturulmaktadır. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer.

## 9. Fotoreseptör tabaka

İnsanlarda rod hücrelerinin sayısı 110-130 milyon, kon hücreleri 6.3-6.8 milyon arası değişmektedir. Foveada hiç rod bulunmazken konlar en yüksek yoğunluktadır.

## 10. İnterfotoreseptör matriks (İFM)

Retina ve RPE hücreleri arasında bulunan potansiyel boşluğu dolduran kondroitin 6 sülfat, siyalik asit ve hyalüronik asitten oluşan ekstraselüler alandır. İç kısımda dış limitan membranla, dış kısımda ise dış retina-kan bariyeri tarafından sınırlandırılır. Yapılan laboratuvar çalışmaları retinanın yerinde tutulmasında bu ekstrasellüler sahanın önemini göstermektedir (15).

## 11. Retina pigment epiteli

Bruch zarı ile nörosensoryel retina arasında bulunan hegzagonal şekilli tek katlı pigmente hücrelerden oluşur. Koroid tabakasına sıkıca yapışıktır. Fotoreseptör hücrelerine bakan apikal kısmı ve Bruch membranına bakan bazal kısmı vardır. RPE ile fotoreseptör hücrelerini birbirine bağlayan hücreler arası bir bağ mevcut değildir ve arada potansiyel bir boşluk bulunmaktadır. Dış kan-retina bariyerini RPE hücreleri arasındaki zonula adherens ve zonula occludens tipinde sıkı bağlantılar oluşturur. Bu bariyer koryokapillaristeki hücre dışı sıvının retina altı alana geçişini engeller. RPE hücreleri fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A metabolizması, dış kan-retina bariyerinin devamlılığı, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu, ışığı absorbe ederek ışık saçılmasını engellemesi, ısı transferi, interfotoreseptör matriks içeriğinin üretimi ve devamı, konların dış segmentini saran kılıflarla metabolik alışveriş ve koryokapillaristen retinaya selektif aktif transport gibi retina için çok önemli olan birçok işte görev almaktadırlar.

## 2.2 Retina Kan Dolaşımı

Dış retinal tabakalar koryokapillaristen diffüzyon ve aktif transport ile beslenmektedir. Retinanın iç 2/3 kısmını ise internal karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arterden köken alan santral retinal arter beslemektedir. Santral retinal arter gözün yaklaşık 10-15 mm arkasından optik sinire girmektedir. Optik sinir içinde eşlik eden venle ilerlemekte ve temporal kısmında yer almaktadır. Optik disk lokalizasyonunda ana retina damarları superior ve inferior dallara ayrılır. Disk



kenarının hemen dışında bu dallar da nazal ve temporal alt dallara ayrılmaktadır. Bu dört dal arasında anastomoz bulunmaz ve her bir dal kendi kadranını beslemektedir. Bu damarlar İLM'nin hemen altında sinir lifi tabakasında yer almaktadırlar. Retinada iki adet kapiller ağ mevcuttur. Yüzeysel kapiller ağ sinir lifi tabakasında, derin kapiller ağ ise iç nükleer tabakada yer alır. 'Foveal avasküler zon' (FAZ) olarak adlandırılan fovea merkezinde yaklaşık 500 µm çaptaki alanda vasküler yapılar bulunmaz. Retinal damarların duvarında tek sıra halinde döşenmiş ve zonula okludens tipi sıkı bağlantılar içeren endotel hücreleri bulunmaktadır. Zonula okludens tipi bağlantılar sayesinde iç kan retina bariyeri oluşmuş olur. Bu yapının çevresinde yerleşen perisitler kontraktıl özellikleri sayesinde retinal dolaşımın düzenlenmesinde görev alırlar. İnternal karotis arterin dalı olan oftalmik arterden ayrılan kısa posterior silier arterler de koroidi beslemektedir.

Venler eşlik eden arterleri ile aralarında belirli aralık bırakarak vitreusa yakın olarak ilerlemektedir. Optik sinirde arterle beraber ilerlemektedir. Retinaya arteriyel sistemle gelen kan tek bir santral retinal ven yoluyla uzaklaştırılmaktadır. Santral retinal ven ya superior oftalmik ven aracılığıyla ya da direk olarak kavernöz sinüse dökülmektedir.

Koroid, en dışta geniş çaplı koroidal damarları içeren Haller tabakası, ortada orta çaplı koroidal damarları içeren Sattler tabakası ve en içte fenestrasyonlu kapillerlerce oluşturulan koryokapillaris tabakası olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Koryokapillaris'e ulaşan kan ardından toplayıcı venüllere geçmekte ve bunlar birleşerek dört kadrandaki dört adet ampullayı oluşturmakta, bunlar da vorteks venlerine dönüşerek superior oftalmik vene drene olmaktadır.

## **2.3 Retinanın Topografik Anatomisi**

### **2.3.1 Maküla Anatomisi**

Makula retina uzmanlarınca superior ve inferior temporal vasküler arkuadlar arasında lokalize 4.5-6 mm çapındaki alan olarak ifade edilmektedir.

#### **a) Maküla Lutea**

Arka kutupta temporal vasküler arkadlar arasında yerleşmiş olan, içerdiği ksantofil pigmentleri (zeaksantin ve ksantin) sebebi ile sarı renkte gözükten yaklaşık

5,5 mm çaplı, merkezi optik diskin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm inferiorunda yerleşmiş alandır (16). Çoğunlukla Henle tabakasında yerleşen karotenoid pigmentlerden en önemlileri ksantin ve luteindir. Rod ve kon dağılımıyla uyumlu olarak santral alanda lutein/ksantin oranı 1/2.4 periferde ise 2/1 oranındadır. Özellikle ultraviyole radyasyona karşı koruyucu oldukları ve antioksidan özellikleri bulunduğu düşünülmektedir. Makula bölgesindeki RPE hücreleri daha uzun ve daha çok melanozom içermektedir. Makula anatomik olarak umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea'dan oluşmaktadır.

### **b) Fovea (Fovea Santralis)**

Makula merkezine yerleşmiş yaklaşık 1.5 mm çapında, ikinci ve üçüncü nöronların kenara doğru itilmesine bağlı olarak oluşmuş 22 derecelik çukurluk olarak izlenir. Eğimli olan yan duvarlarına klivus adı verilirken merkezine foveola adı verilir. Fovea, retinada konların en yoğun olarak bulunduğu alandır. Keskin ve renkli görmeyi merkezi olan bu alanda her kon için bir adet gangliyon hücresi bulunmaktadır. Sinir lifleri, gangliyon hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.

### **c) Foveola**

Foveanın merkezine yerleşmiş 350 µm çapındaki alandır. Foveolada retina kalınlığı yaklaşık 130 µm civarındadır (16). Foveolanın tam merkezine umbo adı verilmektedir.

### **d) Parafovea – Perifovea**

Foveayı çevreleyen anüler alan ikiye ayrılır. İç kısımda kalan alana parafoveal alan dış kısımdakine ise perifoveal alan denir. Parafoveal alan, retinada bipolar ve gangliyon hücrelerinin en yoğun bulunduğu, foveayı çevreleyen yaklaşık 0.5 mm genişliğinde alandır (15, 17). Perifoveal alan ise parafoveadan makulanın dış sınırına uzanan 1.5 mm genişliğindeki bölgedir.

## **2.4 Diyabetik Retinopati**

Diyabetes mellitus, endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış

ateroskleroz ile seyreden kronik, ilerleyici bir hastalıktır (1). Bütün sistemleri etkileyen DM'un mikrovasküler komplikasyonlarından olan DR gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasında körlüğün en sık nedenidir (18).

İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile DM insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artış olmuştur (19). Ülkemizde 20 yaş üzerinde diyabet prevalansı %14.3 olup, yaklaşık 9 milyon civarında DM hastası mevcuttur (20). Hastalık seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Başlıca komplikasyonları damar endotelini direkt olarak etkilemesi nedeniyle böbrek, göz ve kalp üzerinedir.

DR, hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanmaktadır (21).

#### **2.4.1 Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi**

Diyabetin süresi, DR gelişiminde en önemli risk faktörüdür (22). Örneğin Tip 1 DM'ta ilk 5 yıl içerisinde DR gelişme oranı oldukça düşükken, 5-10 yıl arası diyabeti olanlarda bu oran %27'dir. On yıldan uzun süredir Tip 1 DM olan hastalarda bu oran %71-90 arasında değişir (23). Yirmi-otuz yıllık süreçte ise oran %95'e çıkar ve bu hastaların %30-50'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişir.

Yanko ve ark.'ları Tip 2 DM'nin başlangıcından 11-13 yıl sonra DR prevalansını %23, 16 yıldan sonra %60 bulmuşlardır. Ayrıca başlangıçtan 11 yıl sonra PDR prevalansı %3 bulunmuştur (24). Klein ve ark.'ları ise, Tip 2 DM'nin teşhisinden 10 yıl sonra DR prevalansını %67 ve PDR prevalansını %10 bulmuştur (23). Yirmibeş yıldır diyabet tanısı ile takip edilen Tip 1 DM'li hastaların %3.6 sında, Tip 2 DM'li hastaların %1.6 sında yasal körlük gelişmektedir (25).

Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından yapılan çalışmada diyabetik hastalardaki DR prevalansı %30.5 olarak bildirilmiştir. Otuz yaş üstü, 0-4 yıl süreli Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında sırasıyla %18.7 ile %9.7 oranında DR saptanırken bu oranlar 15 yıldan uzun süredir hasta olanlarda yine sırasıyla % 77.6 ile %57.1 olarak saptanmıştır (26). WESDR grubunun da verilerinin

bulunduğu 8 ayrı çalışma katılarak yapılan, 40 yaş üzeri hastalardan havuzlanan verilerin kullanıldığı güncel bir makalede DR prevalansı %40 olarak belirlenmiştir. Ciddi görme kaybı yapacak retinopati gelişme prevalansı ise %8 olarak hesaplanmıştır. Otuz-beş çalışmanın meta analiziyle belirlenen global prevalans çalışmasında ise DR prevalansı %34.6, görmeyi tehdit eden DR prevalansı ise %10.2 olarak bulunmuştur (10). DM'ye bağlı böbrek hastalığı, retinopati varlığının çok iyi bir prediktrdr (25). Ayrıca DM tedavisinde kullanılan glitazon grubu ilaçların da DMÖ'y kötüleştirdiği gösterilmiştir (27).

## **2.4.2 Risk Faktörleri**

### **2.4.2.1 Sistemik Risk Faktörleri**

#### **2.4.2.1.1 Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

##### **1. Glisemik kontrol ve HbA1c düzeyi**

Diyabetik Kontrol ve Komplikasyon alışması (DCCT) tarafından Tip 1 DM'li hastalarda yapılan çalışmada yoğunlaştırılmış tedavi alan grupta konvansiyonel tedavi alan gruba kıyasla DR gelişme riskinde %76, ciddi non PDR ya da PDR gelişme riskinde %47 oranında azalma saptanmıştır (28). United Kingdom Prospective Diabetes alışmasında Tip 2 DM hastalarında kan glukoz kontrolünün sıkı yapılmasıyla mikrovasküler komplikasyon oranlarında %25 azalma saptanmıştır (29).

##### **2. Sistemik Kan Basıncı**

Sistemik hipertansiyon, diyabetik retinopati için bağımsız bir risk faktörüdür. Güçlü kan basıncı kontrolünün, DR progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (30).

##### **3. Serum Lipid Düzeyi**

FIELD ve ACCORD çalışmalarında serum lipid düzeylerinin kontrol altına alınmasının DR gelişme ve ilerleme hızını azalttığı gösterilmiştir (31, 32).

##### **4. Sigara**

##### **5. Obezite**

## **6. Gebelik**

Diyabetik gebelerde nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) gelişme riski %10'dur. Gebelikte, özellikle eşzamanlı hipertansiyon varlığında progresyon olma ihtimali daha da artar (33).

## **7. Renal yetmezlik**

### **2.4.2.1.2 Değişirilemeyen Risk Faktörleri**

#### **1. Diyabetin süresi ve tipi**

Tip 1 DM'li hastaların %90'ı, Tip 2 DM'li hastaların ise 2/3'ünde 20-30 yıl içerisinde herhangi bir evre DR gelişme riski vardır. WESDR tarafından yapılan çalışmada tanısı 30 yaş ve üzerinde konulan hastalardan; 5 sene ve daha az süreyle DM'ye sahip olan grupta DR prevalansı %28.8, 15 sene ve daha fazla süreyle DM'ye sahip olan grupta ise DR prevalansı %77.8 olarak belirlenmiştir. Otuz yaş ve altı tanı alan hastalardan ise 5 sene ve daha az süreyle DM olanlarda DR prevalansı %17 ve 15 sene ve daha fazla süreyle DM olanlarda ise prevalans %97.5 olarak bulunmuştur (25, 34).

#### **2. Yaş ve cinsiyet**

Erkeklerde DR gelişme riski kadınlara göre daha fazladır (25).

#### **3. Irk**

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda Hispanik ve Afro-amerikanlarda DR gelişme oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (35, 36).

#### **4. Genetik Faktörler**

Bazı çalışmalarda HLA-DR4, DQ8, DR hastalarında daha sıklıkta rastlanıp, PDR'de de HLA-DR7'nin daha sık görüldüğü bulunmuş ancak bazı çalışmalarda da HLA genlerinin DR gelişimi üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (37, 38).

#### 2.4.2.2 Göze Ait Lokal Risk Faktörleri

Retina ven tıkanıklığı, katarakt cerrahisi, YAG kapsülotomi, epiretinal membran (ERM) , panretinal fotokoagülasyon (PRF) riski arttırabilirken; arka vitreus dekolmanı ve miyopi varlığında risk azalmaktadır (25).

#### 2.4.3 Patogenez

Diyabetes mellitus patogenezinde en önemli faktör kronik hiperglisemidir. Retinal kapiller veya prekapiller endotel hücrelerinin böbrekte olduğu gibi glukoz transportu için insüline gereksinimi yoktur. Hiperglisemi durumunda retinal kapiller ve prekapiller endotel hücreleri yüksek glukoz konsantrasyonuna doğrudan maruz kalmaktadır. Defektif oksijen transportu sonucu gelişen hipoksi, kapiller endotel hasarı yaratan diğer bir faktördür (21).

Mikroanjiopati gelişimindeki patofizyolojik olaylar sırasıyla; perisit kaybı mikroanevrizma oluşumu, bazal membran kalınlaşması, kapiller yatakta tıkanıklık, kan-retina bariyer hasarı, vasküler permeabilite artışıdır (39,40). Biyokimyasal değişimler ve buna bağlı hücre değişimleri sonucunda vasküler yatakta iki farklı cevap gelişir.

- Kapiller endotel hücreleri ve perisit sayılarında azalma kapiller geçirgenlikte artışa neden olur. Bu durum klinikte kendini retina içi hemoraji, sert eksüda, retinal ödem şeklinde gösterir.

- Kapillerlerin bazal membranının kalınlaşması, endotel hücre hasarının gelişmesi, trombosit agregasyonunda artma ve kapillerlerin arteriol bölümlerinde tıkanmaya dolayısıyla retina hipoksisine neden olur. Bu durum arteriovenöz şantların, neovaskülarizasyonların, yumuşak eksudaların gelişmesiyle kendini gösterir (41).

Diyabetik retinopatiye ilişkin değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca biyokimyasal mekanizmalar ise polyol birikimi, non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonu başlıkları altında sınıflandırılır. DCCT grubuna göre, diabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde en önemli faktör hiperglisemidir. Hücre içinde yer alan fazla glukoz, glikolitik yolağa akımı arttırarak PKC'yi uyarır, polyol, heksosamin ve poli-ADP-riboz polimeraz yollarını aktive eder ve reaktif oksijen radikallerinin yapımını arttırır (42).

## **2.4.4 Diyabetik Retinopati Sınıflaması**

Diyabetik retinopati temelde erken evre olan non PDR ve daha ileri evre olan PDR şeklinde sınıflandırılmaktadır.

### **2.4.4.1 Non-proliferatif Diyabetik Retinopati**

Retinal mikrovasküler değişiklikler retina ile sınırlı ve ILM'yi aşmayacak şekildedir. Bu evredeki karakteristik bulgular arasında mikroanevrizmalar, kapiller non-perfüzyon alanları, sinir lifi tabakası infarktları, intraretinal mikrovasküler anomaliler, dot-blot intraretinal hemorajiler, retinal ödem, sert eksuda, arteriolar anormallikler ve retinal venlerde dilatasyon ve boncuklanma yer almaktadır (43). Kendi içinde erken, orta ve ciddi olmak üzere 3'e ayrılır.

#### **2.4.4.1.1 Erken Non-proliferatif Diyabetik Retinopati**

Damar duvarındaki mikroanevrizmalar, NPDR'nin en önemli bulgusudur. Makulada ve retinanın orta tabakalarında kırmızı noktalar halinde görülürler. Mikroanevrizmanın duvarı yeterince incelendiğinde rüptüre olup, intraretinal hemorajiye yol açabilir. Bir yılda PDR gelişme riski %5'tir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %15'dir (44, 45).

Mikroanevrizma: En erken görülebilen klinik bulgudur. Retina kapillerlerinin duvarlarında perisit kaybı ya da kapiller loopun iki kolunun birleşmesiyle gelişen zayıf bölgelerde meydana gelen fokal dilatasyonlar şeklindedir (46).

#### **2.4.4.1.2 Orta Non-proliferatif Diyabetik Retinopati**

Bu evrede yaygın mikroanevrizmalar, sert eksuda, 1-3 kadran arasında ciddi intraretinal hemorajiler veya orta derecede intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) vardır. Venöz boncuklanmalar en fazla 1 kadranda bulunur. Sıklıkla yumuşak eksuda bulunur. Bir yılda PDR gelişme riski %12-27'dir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %33'dür. Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi gerekmemektedir. Altı-on iki ay aralıklarla izlenebilirler.

Sert eksuda: Dış pleksiform tabakada lipoprotein ve lipid yüklü makrofajlardan oluşmaktadır. Tipik olarak sızdıran mikroanevrizma çevresinde sarı mumsu lezyonlar olarak görülmektedir.

#### **2.4.4.1.3 Ciddi Non-proliferatif Diyabetik Retinopati**

Ciddi NPDR'de iç retina katlarındaki ciddi hipoksi belirtileri vardır. Bunlar arasında dört kadranda çoklu retinal hemorajiler, yaygın yumuşak eksuda, iki kadranda venöz boncuklanma, IRMA'lar ve floresein anjiyografide geniş kapiller nonperfüzyon alanları vardır. Bir yılda PDR gelişme riski %52'dir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %60'tır. İki-dört ay ara ile izlenirler (44, 45).

Yumuşak eksudalar: İskemi nedeniyle oluşur. Lokal iskemi alanlarında aksoplazmik akım blokajı ile sinir lifi tabakasında tüy benzeri görünüm meydana gelir.

#### **2.4.4.2 Proliferatif Diyabetik Retinopati**

PDR gelişen hastalarda, özellikle de vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı olması durumunda görme keskinliği parmak sayma ya da daha kötü bir düzeye ineabilmektedir. Proliferatif damarlar, genellikle retinal venlerden köken alırlar. Retinada optik diske 1 disk mesafesinde bulunan proliferatif damarlar neovasküler disk (NVD), daha uzak mesafedekiler ise neovasküler else (NVE) olarak adlandırılır. PDR ilerledikçe proliferasyondaki fibröz komponent daha da belirginleşir.

##### **2.4.4.2.1 Erken Proliferatif Diyabetik Retinopati**

Optik disk başında neovaskülarizasyon ya da NVE gözlenmesidir. Beş yılda yüksek riskli PDR gelişme riski %75'tir. Panretinal laser fotokoagülasyon gerekebilir.

##### **2.4.4.2.2 Yüksek Riskli Proliferatif Diyabetik Retinopati**

Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığıyla karakterizedir:

1. Optik disk neovaskülarizasyonu (1/3-1/2 disk alanı)
2. Optik disk neovaskülarizasyonu + intravitreal hemoraji / Preretinal hemoraji
3. ½ disk alanından büyük NVE bulunması+ intravitreal hemoraji / Preretinal hemoraji.



Yüksek riskli PDR'de panretinal lazer fotokoagulasyon yapılır (47).

#### **2.4.4.2.3 İlerlemiş Proliferatif Diyabetik Retinopati**

Vitreus içi hemoraji, traksiyonel retina dekolmanı, traksiyonel retinoskizis ya da rubeozis iridis, neovasküler glokom bulunmasıdır (43).

#### **2.5 Diyabetik Makula Ödemi**

Diyabetik makula ödemi, diyabet hastalarındaki görme kaybında rol oynayan en önemli nedenlerin başında gelmektedir. DR'nin her evresinde karşılaşılabilen diyabetik makulopati %40 oranında makulanın merkezini tutan DMÖ'ne sebep olmaktadır (48).

Diyabetik maküler ödem tanısı fundus muayenesi ile konulmaktadır. Çok merkezli randomize klinik çalışma olan ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)'de DMÖ, makula merkezinden 1 disk çapı mesafe içerisinde retinal kalınlaşma ya da sert eksuda bulunması olarak tanımlanmıştır (49). Makulanın periferindeki ödemler, görme üzerine etki oluşturmadığı ve tedavi için bir eşik belirlemek gerekli olduğu için bu çalışmada klinik anlamlı maküler ödem (KAMÖ) tanımını yapılmıştır. Bu tanıma göre DR'ye bağlı maküler ödemin KAMÖ olabilmesi için aşağıdaki 3 kriterden en az birine sahip olması gerekir:

- FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retinal kalınlaşma.
- FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde sert eksuda ve komşuluğunda retinal kalınlaşma.
- FAZ merkezli bir disk çaplı alan içinde yerleşmiş, en az bir disk çapı genişliğinde retinal kalınlaşma (50-51).

“Klinik anlamlı maküler ödem” değerli bir tanım olsa da klinik kullanımda yetersiz kalabilmektedir. Örneğin tanım santral makulada kistoid değişiklikler olan makula ödemi ile normal foveal konturun mevcut olduğu fokal bir ödemi de içerse de bu iki klinik durumda farklı tedavi stratejileri izlenmesi gerekmektedir.

### 2.5.1 Diyabetik Maküler Ödem Epidemiyolojisi

Diyabetik maküler ödem etyolojisini araştıran ilk geniş kapsamlı alışma WESDR alışmasıdır. Bu alışmada DMÖ prevalansı %11.1 olarak bulunmuştur. Prevalansın diyabetin şiddeti ve süresi ile ileri derecede ilişkili olduğu saptanmıştır (52). DMÖ prevalansının DM prevalansındaki artışla beraber arttığı düşünölmektedir (53). Bu çalışmaya göre 15 yıllık bilinen DM'yi takiben DMÖ prevalansı Tip 1 DM'de yaklaşık %20, insölin kullanan Tip 2 DM'li hastalarda %25, insölin kullanmayan Tip 2 DM'li hastalarda ise %14 olarak bildirilmiştir (52).

Türkiye 'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından yapılan çalışmada diyabetik hastalarda DMÖ olan olguların oranı %14.2 olarak bildirilmiştir (26). Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi, makula ödemi görölme riskini anlamlı olarak yükseltmektedir. WESDR çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip Tip 2 diyabetli hastalarda düşük olarak değerlendirilen %6.8- 9.7 arası HbA1c seviyelerinde %18.1 oranında, yüksek sayılan %13.2-19.2 arası HbA1c seviyelerinde ise %36.4 oranında makula ödemi geliştiği görölmüştür (52). Klein ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise HbA1c seviyelerinde her %1'lik artışın maküler ödem görölme sıklığını 1.44 kat arttırdığı saptanmıştır (54). İleri yaş, özellikle diyastolik olmak üzere kan basıncı yüksekliği (55), renal hastalık (56) DMÖ gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir.

Sıkı glisemik kontrol, DR gelişimi ve progresyonu açısından prediktör olduğu gibi, DMÖ gelişimi ve progresyonu açısından da prediktördür (57). Glisemik kontrolün sıkı yapılması DMÖ'de lazer tedavi ihtiyacını azaltmaktadır (58, 59). Dislipidemi, DMÖ gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür (60, 61). Eğer glisemik kontrol kötüyse, preeklampsi varsa gebelik esnasında DMÖ'nün kötüleşme ihtimali artmaktadır (62). Katarakt cerrahisi ve diğer intraoküler cerrahiler maküler ödem yapabilirler. Kataraktı ve DMÖ'sü olan hastalar, cerrahi sonrası DMÖ'nün artışından dolayı beklenen görme düzeyine erişemeyebilirler (63). Panretinal fotokoagülasyonun da DMÖ'yü arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (64).

### 2.5.2 Diyabetik Maküler Ödem Patolojisi ve Patofizyolojisi

Diyabetin erken aşamasında perisit kaybı ve bazal membran kalınlaşması nedeniyle kapiller hasar oluşur (65). Hiperglisemi devam ettikçe ve ciddileştike

kapillerlerde oklüzyon ve mikroanevrizmalar gelişir (66). Kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda makulanın intraretinal tabakaları arasında artmış sıvı birikimi DMÖ gelişiminin temelini oluşturmaktadır. İskemi sonucunda gelişen hücrel harabiyet, sitotoksik etki ile DMÖ gelişimine katkıda bulunmaktadır (21).

Deneyisel çalışmalarda, hipergliseminin, ışık mikroskopisinde herhangi bir vasküler hasar olmasa da kısa sürede vasküler geçirgenlik artışıyla sızıntıya neden olduğu gösterilmiştir (67). Hiperglisemi ile birlikte kan-retina bariyerini oluşturan sıkı bağlantılarda bozulma ve transendotelial sıvı akımında artış olmaktadır (68). İntraretinal sıvı birikimi, kan-retina bariyerinin yıkılması ile artan sıvı sızıntısı veya dokudan sistemik dolaşıma sıvının uzaklaştırılmasındaki mekanizmada bozulma sonucu ile olmaktadır.

Sistemik hipertansiyon, plazma glukoz seviyesindeki artış retina kan akımını artırarak ve perifer retinada iskemi kapiller hidrostatik basıncı yükselterek, diyabete bağlı nefropati de serum onkotik basıncını azalatarak ödem gelişimini tetiklemektedir (69). Hipoksi, bozulmuş kan akımı, retinal iskemi ve inflamasyon da DMÖ'nün progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (49). Artmış trombosit agregasyonu, azalmış eritrosit deformabilitesi damar çeperi ve endotel hücrelerinde yüzey gerilimini arttırmaktadır. Vazoaktif ve inflamatuvar faktörler bu şekilde açığa çıkarak patolojiye katkıda bulunmaktadır (70).

Retina pigment epitel, koryokapillaris ve duyuusal retina arasında seçici geçirgen bir bariyerdir. Nörosensöriyel retina (dış kan-retina bariyeri) ve koroid arasında aktif taşıyıcı sistem görevi yapmaktadır. Normal bir kan-retina bariyeri varlığında floresein koryokapiller alandan sızmakta ve Bruch membranından ve RPE hücreleri arasından geçmektedir. Ancak RPE hücrelerinin apikal kısımları arasındaki sıkı bağlantı bölgeleri daha fazla geçişe engel olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar RPE'nin DMÖ gelişmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir. DMÖ gelişirken tespit edilen en erken yapısal bulgu RPE'de nekroz olması ve tamir edilmeye çalışılması sonucunda anormal RPE katlantılarının oluşmaya başlamasıdır (71).

### **2.5.2.1 Retinada Mikrovasküler Değişiklikler**

#### **a) Mikrovasküler perisit kaybı:**

Kapiller yataktaki kan akımını, endotelyal hücreler ile birlikte çalışarak vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon aracılığı ile ayarlayabilme özellikleri vardır. DR'de perisit kaybı ilk değişikliklerdendir. Perisit kaybı ile mekanik desteğin kaybolduğu alanlar mikroanevrizma gelişimi açısından risk altındadır. Endotel hücrelerin proliferasyonu üzerine inhibitör etkisi olan perisit hücrelerinin azalması sonucunda kontrolsüz endotel hücre proliferasyonu gerçekleşir (72).

#### **b) Mikroanevrizmalar:**

En erken klinik değişikliklerdendir. Mikroanevrizmalar sızdırmazlığa karşı fonksiyonun bozulmuş olduğu yapılar olduğu için fokal ödem gelişimine neden olan sıvı ve sert eksuda gelişimine neden olan lipoprotein kaçağının kaynaklarıdır.

#### **c) Kapiller asellüerite:**

Hayvan modellerinde, endotelyal hücrelerin ve perisitlerin ortadan kalkarak sadece bazal membranların kaldığı asellüler kapiller alanlar gösterilmiştir (73, 74).

#### **d) Kan-retina bariyeri:**

Kan-retina bariyeri (KRB), nörosensöryel retina ile gözün vasküler yapıları arasında bariyer işlevi görür. İç KRB retinal vasküler endotel hücreleri, farklılaşmış glial hücreler olan astrositler ve Müller hücreleri arasındaki sıkı bağlantı yapıları ile oluşturulur (75). Dış KRB ise komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı yapıları olan zonula okludens ve zonula adherensler aracılığı ile oluşturulmaktadır.

Diyabetik maküler ödem patogenezindeki temel rol KRB' nin yıkılmasıdır (76). Çeşitli klinik çalışmalarda diyabetik hastalarda makular ödemin başlıca sorumlusu olarak iç KRB hasarı gösterilmiştir (77, 78). Ancak deneysel çalışmalar dış KRB'nin de DMÖ patogenezinde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir (79, 80). Tso ve ark.'ları ratlardaki diyabet modelinde retinal kapillerde sızıntı henüz yok iken RPE tabakasından sızıntıyı göstermişlerdir (80). Wong ve ark.'ları ise RPE hücre

kültürlerinin retinal kapillerdeki endotelial hücre ve perisitler üzerinde uyarıcı etkisini ortaya koymuşlardır (81).

Kan-retina bariyerinin yıkılması birçok faktörün rol oynadığı bir süreçtir. Sıkı bağlantılardaki değişiklikler, perisit ve endotel kaybı, retinal damarlarda lökosit adhezyonunun artışı, veziküler transportun artışı, retinal damar endoteli ve RPE'de yüzey membran geçirgenliğinin artışı, ileri glikolizasyon son ürünleri (İGSÜ) reseptörlerinin aktivasyonu, retinal damar dilatasyonu ve vitreoretinal traksiyon KRB fonksiyonunun bozulmasından sorumlu tutulmaktadır (82, 83).

İnsanlarda vitreus florometresiyle yapılan ölçümlerde erken safhadaki DMÖ'de iç KRB'deki bozulma, dış KRB'deki bozulmadan daha baskın şekilde ortaya çıkmaktadır. Dış KRB, kronik DMÖ'de hasar görmektedir (84).

### **2.5.2.2 Vitreoretinal Arayüz**

Vitreoretinal arayüz DMÖ patogeneğinde önemli bir role sahiptir (85, 86). Tam olmayan arka vitreus dekolmanı (AVD) olan diyabetik hastalarda, tam AVD olan olgulara göre DMÖ gelişme riski yaklaşık 3 kat fazladır (87). Diyabetik hastaların vitreusunda ileri glikasyon son ürünlerinin (İGSÜ) birikimi ile kollajen lif çapraz bağları ve laminin, fibronektin artışıyla iç limitan membran (ILM) yapışıklığı artmaktadır. Bu durum arka vitreus korteksinin ILM ile olan bağlantısının güçlenmesine neden olmaktadır. Gelişen tam olmayan AVD diyabetik hastalarda vitreomaküler traksiyonu (VMT) artırmaktadır (88,89). VEGF, FGF-2 ve PKC yolağı diyabetik hastalarda hyaloidde astrosit ve hyalosit proliferasyonunu uyarmaktadır (90). Sıkı ve gergin arka hyaloid fovea üzerinde traksiyon uygulayarak DMÖ gelişiminde rol alabilmektedir (91).

### **2.5.3 Sınıflandırma ve Tanımlamalar**

İlk sınıflandırma ETDRS'de belirtilen klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) tanımlamasıdır. Buradaki tanımlar renkli stereo fundus fotoğrafisi ve biyomikroskopik muayenelerle değerlendirilmiştir. Burada fokal veya diffüz ödem tanımı yapılmamıştır. ETDRS'de KAMÖ'de lazer tedavisinin faydalı olduğu ve genel görme kaybı riskinin %50 oranında azaldığı bildirilmiştir (92). Bu çalışma çok değerli veriler vermekle birlikte OKT ve intravitreal anti-VEGF tedavileri döneminden çok önceye dayanmaktadır.

Fokal veya diffüz ödem terimleri çalışmalarda DMÖ tanımlamasında sıklıkla kullanılmakla birlikte kesin bir ayrımı yoktur. Genel olarak klinik muayenede sert eksüdaların varlığı fokal ödem ile yokluğu ise diffüz ödemle bağdaştırılmaktadır (93, 94).

Fokal DMÖ; mikroanevrizma, dilate retinal kapillerler veya daha az sıklıkla intraretinal mikrovasküler anormallik (İRMA) gibi fokal kaçaklardan gelişen lokalize ödemli alanlardır. İç KRB'nin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Arka kutupta mikroanevrizmalardan sızıntı, lokalize retina kalınlaşması ve sert eksüdalarla karakterizedir. Biyokimyasal olarak sert eksüdalar, plazma kaynaklı lipoproteinlerden oluşur ve dış retina katmanlarına yerleşir. En kötü prognoz lipoprotein kristallerinin fotoreseptör tabakasında biriktiği ve fibroze yol açtığı olgulardadır (95). Fundus Flöresein Anjiyografi (FFA)'de FAZ'ın etkilenmediği fokal flöresans artışı ile karakterizedir. Genel olarak fokal ödem lazer tedavisine daha iyi cevap veren ödem olarak kabul edilir ve mikroanevrizmalar lazerin ana hedefidir. (96, 97).

Diffüz ödem ise arka kutuptaki dilate retinal kapillerden diffüz sızıntı ile oluşmaktadır. Kardiovasküler hastalıklar, nefropati, ciddi hipertansiyon veya preeklampsi gibi sistemik hastalıkların ödem gelişimini arttırabileceği düşünülmektedir (75). İç KRB ve dış KRB'nin bozulması sonucu oluşur. Perifoveal bölgedeki kapiller yatakta tıkanma geriye kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ile geçirgenlik artışına neden olur. Sonuç olarak iç KRB diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma alanları ve diffüz sızıntı FFA ile belirlenebilir (21). Diffüz makula ödeminde hem iç hem dış KRB'deki hasarla ortaya çıkan diffüz geçirgenlik bozukluğu vardır (95). Ayrıca kalınlaşmış arka hyalodin makulaya uyguladığı tanjansiyel ve vertikal traksiyon etkisiyle, sıvı dinamikleri üzerine olan etkisi de diffüz DMÖ gelişimine katkı sağlamaktadır (98). FFA'da FAZ'ın da etkilendiği diffüz flöresans artışı görülür. Diğer taraftan bazı yazarlar ise ödemin makulada etkilediği alana göre fokal veya diffüz ödem ayrımı yapmaktadır (99, 100).

Diyabetik maküler ödemde sıkça kullanılan terminolojilerden biri de fovea santralini etkileyen-koruyan ödem kavramıdır. Bu ayrımı yapan çalışmalarda; fovea santralini etkileyen ödemde intravitreal tedavi etkinlikleri, fovea santralini koruyan ödemde ise fokal/grid/mikropulse lazerin uygun olacağı vurgulanmaktadır (101).

### 2.5.3.1 FFA'ya Dayanan Sınıflandırmalar

FFA'da retinal mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar fokal makula ödemi, dilate retinal kapillerden kaynaklanan yaygın sızıntılar ise diffüz ödem olarak tanımlanmıştır (21). ETDRS'de FFA'ya göre ağırlıklı olarak mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar fokal ödem olarak tanımlanmıştır (102). Kang ve ark.'ları FFA kullanılarak sızıntı paternine göre yaptıkları sınıflandırmada 3 tip belirlemiştir. Bunlar; mikroanevrizmalardan kaynaklanan iyi sınırlı fokal sızıntı alanlarının olduğu fokal sızıntı tipi, tüm fovea çevresinde iyi sınırlı olmayan geniş sızıntı alanlarının olduğu diffüz sızıntı tipi, geç dönemde kistoid boşluklarda floresein göllenmesinin ön planda olduğu diffüz kistoid tiptir (103).

### 2.5.3.2 OKT'ye Dayanan Sınıflandırmalar

OKT, kesitsel ya da 3 boyutlu görüntüleme imkânı sunan, girişimsel olmayan düşük koherens interferometrenin kullanıldığı non-kontakt bir yöntemdir. OKT'nin DMÖ'de tanı, hasta takibi ve tedavi cevabını değerlendirmede tek başına en önemli yöntem olduğu düşünülmektedir (104, 105). OKT temel alınarak yapılan ilk DMÖ sınıflaması 1999'da Otani ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (106). Bu sınıflamaya göre 3 tip DMÖ paterni ortaya konulmuştur:

- 1-Süngerimsi retinal kalınlaşma (%88): Retinal şişme ve intraretinal reflektivite azalması ile karakterizedir.
- 2-Kistoid maküler ödem (KMÖ) (%47): Makulada intraretinal kistik boşluklar oluşması ile karakterizedir.
- 3-Seröz makula dekolmanı (%15): Subretinal sıvı birikmesi ile karakterizedir.

Bu çalışma günümüzdeki spektral OKT'lere göre çözünürlüğü ve hassasiyeti çok daha düşük bir cihaz olan stratus OKT ile yapılmış bir çalışmadır.

Kang ve ark.'larıda OKT ve FFA korelasyonunu inceledikleri çalışmalarında Otani tarafından kullanılan sınıflandırmayı modifiye ederek 4 grup oluşturmuştur (103). Bunlar;

1. Tip 1: tüm retina katmanlarında homojen optik refle ile retinal kalınlaşma,

2. Tip 2: dış retina katmanlarında düşük optik refle ile retinal kalınlaşma,
3. Tip 3A: foveal traksiyon olmadan subfoveal sıvı birikimi,
4. Tip 3B: vitreofoveal traksiyon ile subfoveal sıvı birikimidir.

DMÖ'de dış retinal katmanlarda yoğunlaşan ödeme ilk kez dikkat çekilmesi açısından bu sınıflama önem taşımaktadır. Çalışmalarda, hastaların pek çoğunda, DMÖ'nün tek bir paterninden ziyade çeşitli paternlerin kombinasyonunun olduğu, en çok diffüz retinal kalınlaşma ve kistoid makula ödemi birlikteliğinin görüldüğü vurgulanmaktadır (11, 107).

Günümüzde ise kesin kabul görmüş bir sınıflama olmamakla birlikte DMÖ, OKT'de 4 ana patolojik görünüme göre gruplandırılabilir. Bunlar:

- 1-Diffüz retinal kalınlaşma
- 2-Kistoid maküler ödem
- 3-Seröz makula dekolmanı
- 4-Vitreoretinal arayüz anomalileri

Bu sınıflandırmada vitreoretinal arayüz anomalileri ERM, vitreomaküler adezyon ya da VMT şeklinde tanımlanmıştır (11).

OKT, bu sınıflamalar ve tanımlamalar dışında elipsoid zon, dış limitan membran gibi yapılar hakkında da bilgi vermektedir. Dış retinal hasar, görsel prognoz üzerine olan etkisi oldukça çalışılmış bir durumdur. Elipsoid zon ile dış limitan membran fotoreseptör bütünlüğünün bir göstergesidir. Dış retinal tabakalarda hasar varlığı tedavi sonrası görsel prognozu tahmin etmekte bir gösterge olarak kullanılmaktadır (108-110).

OKT için yeni sayılabilen bir tanım olan DRIL prognozda önemlidir. Retina iç tabakalarının organizasyonunun bozulması (DRIL- Disorganization of the Retinal Inner Layers); mikron olarak ganglion hücre tabakası-iç pleksiform tabaka kompleksi, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabaka arasındaki sınırların seçilemediği horizontal uzunluğa denir (111). Değişik makula hastalıklarında iç retina katlarındaki



hasarı ifade eder. DRIL'deki anatomik değişiklikler iç retina katlarındaki hücrelerin (bipolar, amakrin ve horizontal hücreler) dezorganizasyonu veya destrüksiyonunu gösterir. İç pleksiform, iç nükleer ve dış pleksiform tabakalar görsel datanın fotoreseptörlerden ganglion hücrelerine iletiminde önemli rol oynayan anatomik yapılar ihtiva etmektedir. Yani DRIL görsel bilgiyi fotoreseptör hücrelerden ganglion hücrelerine taşıyan yollardaki kesinti ve bozulmaları gösterir (112). Mevcut görme fonksiyonları ile sıkı korelasyon gösterir. Merkezi tutan DMÖ olgularında santral 1 mm'lik alanda DRIL daha kötü görmelerle birlikte. Bu anatomik özellik görme keskinliği açısından retinal kalınlıktan, büyük retina içi kistlerden ve glisemik sistemik durumdan daha yüksek oranda korelasyon göstermektedir.

## **2.5.4 Tanı yöntemleri**

### **2.5.4.1 Oftalmoskopi**

Klinik olarak ayrı bir önemi olan DMÖ tanısında oftalmoskopi esas muayene yöntemidir. Biyomikroskopide kontakt veya nonkontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksüdalar ve iskemik alanlar saptanabilirler.

### **2.5.4.2 Optik Koherens Tomografi**

Oküler yapıları non-invaziv, non-kontakt in vivo şekilde detaylı görüntülemeye imkân veren OKT oftalmolojide önemli bir araç haline gelmiştir. Düşük koherens interferometri çalışma prensibine dayanmaktadır. Bu yöntemde yüksek band genişliğinde ışın demeti hedef dokuya yönlendirilir, geri yansıyan saçılan ışın ikinci bir referans demeti ile kombine edilir. Dokunun derin tabakalarından yansıyan ışın daha yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterir. Sonuçlanan girişim paterninden ışın demetinin geçtiği doku özelliğini yansıtan aksiyel A-tarama görüntü elde edilir. Tüm A-tarama görüntüleri birleştirilerek hedef dokunun 2 boyutlu kesitsel görüntüsü rekonstrükte edilir ve bu da B-tarama görüntüyü oluşturur (113, 114). OKT'nin aksiyel çözünürlüğü 8-10 µm kadardır, bu şekilde dokuya hasar vermeden aynı doku biyopsisi gibi mikroskopik görüntü imkânı sunmaktadır (115).

### **2.5.4.3 Fundus Floresein Anjiyografi**

Diyabetik maküler ödem olan hastalarda sızıntının tespit edilmesinde ve sınıflamada duyarlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (103). KAMÖ tanısı konmuş

olan hastaya tedavi edilebilir sızıntı alanlarını belirlemek ve iskemik alan varlığını araştırmak için FFA yapılmaktadır.

Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken anormal vasküler permeabilite varlığında sızıntı görülmektedir. FFA tedavi planlaması için de kullanılan yardımcı bir tanı yöntemidir (116).

## **2.5.5 Tedavi**

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

### **2.5.5.1 Lazer Fotokoagülasyon**

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

#### **2.5.5.1.1 Fokal Lazer Fotokoagülasyon**

Makula merkezinden 500-3000 µm alan içinde sızıntı yapan ve retinal kalınlaşmaya neden olan mikroanevrizmalar ve retinal kalınlık alanlarına spot büyüklüğü 50-100 µm çapında 0.1 saniye süre ile lazer uygulanır. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar (117).

Erken tedavi etkinliğinin araştırıldığı ETDRS çalışmasında DMÖ'sü olup hafif-orta- şiddetli non PDR veya erken PDR'si olan, görme keskinliği 20/200 altında hastalar değerlendirilmiş ve uygulanan fokal lazer tedavisinin orta dereceli görme kaybı oranını 3 yılda tedavisiz gruba göre %50 oranında azalttığı bulunmuştur. Başlangıç görme keskinliği düşük hastalarda görme kaybındaki azalmanın daha belirgin olduğu bulunmuştur (92). ETDRS tarafından yapılan çalışmalarda görme kazanımına dair bilgi verilmemekle birlikte yapılan bir alt grup analizinde görme

keskinliği 20/32 altında olan lazer tedavisi almış 114 gözün 2 yıllık takiplerinde ortalama 4 harf kazanımı, gözlerin %29'unda 10 harf kazanımı izlenmiştir.

DRCRnet grubunun fokal lazer tedavisi ile intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunu karşılaştırdığı çalışmada; 3 yıllık takipte görme keskinliği 5 harf artmış, gözlerin %26'sında 15 harf ve üzeri artış saptanmıştır. Yine aynı çalışmada fokal lazer grubunda merkezi makula kalınlığında ortalama azalma 175 mikron ve 250 µm altında kalınlığa ulaşan göz oranı %68 olarak bulunmuştur (65).

Son yıllarda yeni uygulanan çok kısa şut süreli ve ağrısız tedavi imkânı sunan pattern lazer uygulaması ile PRP sonrası DMÖ gelişimi daha düşük bulunmuştur (118, 119). Diğer bir yeni lazer tedavi uygulaması olan eşik altı lazer tedavisinde uygulama sırasında renk değişimi oluşturmayacak şekilde, fotokoagülasyon yapmadan subletal dozda fototermal stresle RPE pompası uyarılması amaçlanmaktadır. Yapılan alışmalarda DMÖ tedavisinde ETDRS protokolüne üstünlük hatta intravitreal tedavilerle kıyaslanabilir başarı gösterilmiştir (120, 121).

#### **2.5.5.1.2 Grid Lazer Fotokoagülasyon**

Diffüz makula ödeminde grid lazer tedavi şekli; makula merkezinden 500-3000 µm mesafede, uygulama süresi 0.1 saniye ve spot büyüklüğu 50-200 µm çapında, birer spot aralık olacak şekilde dairesel, ızgara tarzında uygulamadır. Birlikte fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır (122). Grid patternde spotlar makulanın üst, alt ve temporaline uygulanır; makula merkezine ve optik diske 500 µm mesafe içine grid lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmaz. Tedavi etkinliği en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir.

#### **2.5.5.2 Intravitreal Enjeksiyon Tedavileri**

##### **2.5.5.2.1 Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek hücre membranında bulunan fosfolipidlerden araşidonik asit salınımını bloke ederler. Araşidonik asit sentezinin inhibisyonu prostoglandin ve lökotrienlerin üretimini engeller. Ayrıca lökosit migrasyonunu inhibe ederken özellikle VEGF, TNF-α ve IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin ortama salınımını da inhibe ederek antiinflamatuvar,

immunsüpresif ve antimitojenik özellik gösterirler (123). Endotel sıkı bağlantılarını stabilize edip sayılarını arttırlar.

#### **A) Triamsinolon asetonid (Kenalog™-40/Trivaris/Triesence®)**

Posterior subtenon olarak 20-40 mg uygulanan triamsinolon asetonid intravitreal olarak 4-25 mg gibi değişik dozlarda denenmiştir. DMÖ tedavisinde intravitreal triamsinolon ilk olarak 2001'de Jonas ve Sofker tarafından lazere cevapsız olgularda uygulanmıştır (124). Her 2 uygulamada etkili olmakla birlikte posterior subtenon uygulamaya göre intravitreal enjeksiyon görme keskinliği ve makula kalınlığında daha iyi bir düzelme sağlamıştır (125, 126). Çeşitli çalışmalarda da intravitreal triamsinolon asetonid özellikle difüz DMÖ'de uygulanmış ve yapısal, görsel iyileşme gösterilmiştir (127, 128). Katarakt ve glokom gelişimi gibi ciddi yan etkileri kullanımını sınırlandıran en önemli durumlardır (129).

#### **B) Flusinolon asetonid (Iluvien®/Retisert®)**

Etki süresini uzatmak amaçlı uzun salınımlı çeşitli ilaç formları geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Retisert üveit için FDA onayı almıştır. DMÖ'de kullanımı için yapılan çalışmalarda lazer yapılan hasta grubu ile karşılaştırıldığında görme artışı elde etme oranı yüksek bulunmuş ancak çok yüksek oranda katarakt ve glokom gelişimi nedeniyle kullanımı yaygınlaşmamıştır (130, 131).

#### **C) Dekzametazon implant (Ozurdex®; Allergan Inc, USA)**

Kısa bir yarı ömre sahip olmasına rağmen güçlü bir kortikosteroid olan deksametazonun etki süresini uzatmak amacıyla üretilen uzun salınımlı ilaç platformu Ozurdex® tek kullanımlık, intravitreal uygulanan 0.7 mg deksametazon içeren implanttır. DMÖ'de yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı görme keskinliği artışı ve santral makula kalınlığında azalma tespit edilmiştir (132).

### 2.5.5.2.2 Anti-VEGF

#### A) Pegabtanib sodyum (Macugen®; Eyetech Pharmaceuticals Inc, US)

Ekstrasellüler VEGF 165'e yüksek spesifite ve afinite ile bağlanarak aktivitesini inhibe eden 28 nükleotidli RNA aptameridir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda onay almış bir ilaçtır. DMÖ üzerine etkisini araştıran Macugen Diabetik Retinopati Çalışması'nda 0.3 mg, 1 mg ve 3 mg dozlar uygulanmış, 36 aylık takiplerde sham grubuna göre görme keskinliği ve retinal kalınlıkta iyileşme izlenmiştir. Ayrıca PDR progresyonunda da azalma izlenmiştir (133, 134).

#### B) Bevasizumab (Avastin®; Genentech, San Francisco, California, US)

VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan insan monoklonal antikorudur. Esas olarak kolon kanseri için FDA onayı bulunmasına rağmen intravitreal olarak pek çok oküler hastalıkta kullanılmaktadır. DRRCRnet tarafından DMÖ etkisi üzerine yapılan çalışma ve Lam ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda 1.25 ve 2.50 mg dozlarda etkin olduğu ve etkinin en üst düzeye 3. haftada çıktığı saptanmıştır (135, 136). Daha önce tedavi almış kronik diffüz DMÖ'de tekrarlayan Bevasizumab enjeksiyonları ile görme artışı ve retinal kalınlıkta azalma sağlanmıştır (137). Triamsinolon ile kıyaslama yapılan çalışmalarda Bevasizumab'a göre triamsinolonun daha üstün olduğu gösterilmiştir (138, 139). BOLT çalışmasında lazer ve Bevasizumab tedavisi karşılaştırılmış 2 yıllık sonuçlar ışığında persiste eden DMÖ'nde Bevasizumab'ın etkili olduğu gösterilmiştir (140).

#### C) Ranibizumab (Lucentis®; Novartis Pharma AG; Genentech USA Inc)

Kırksekiz bin D molekül ağırlığında monoklonol humanize antikor Fab parçasından oluşmakta ve VEGF-A'nın aktif izoformları ile aktif proteolitik fragmanlarını inhibe etmektedir. DMÖ için 2011 yılında FDA onayını almıştır. Ranibizumabla ilgili az sayıda hasta üzerinde yapılan ilk pilot çalışmada 3.ay sonuçlarda etkinlik gözlenmiş, lokal ve sistemik herhangi bir yan etki izlenmemiştir (141). Kronik DMÖ'de 0.5 mg Ranibizumab tedavisini inceleyen READ-1 (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Phase-1) çalışmasında 7. ayda görme keskinliğinde artma, santral makula kalınlığında %85 oranında azalma tespit edilmiştir (142). READ-2 çalışması prospektif, randomize çok merkezli bir çalışmadır

ve DMÖ'de, ranibizumab ile fokal /grid lazeri, tek tek ve kombinasyon tedavilerini karşılaştırmak amacıyla düzenlenmiştir. Bu çalışmada 6. ayda görme keskinliğinin tek başına Ranibizumab uygulanan grupta daha iyi olduğu ve 6. ayda da etkisinin sürdüğü gösterilmiştir (143). RESOLVE (Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema) çalışmasında 0.3 mg ve 0.5 mg dozlar santrali tutan DMÖ'de çalışılmış ve sham grubuna göre santral maküla kalınlığında (SMK) ve fotokoagülasyon ihtiyacında belirgin azalma görülmüştür. Yan etki profili açısından da güvenilir bulunmuştur (144). DRCRnet bu çalışmanın üzerine, ranibizumab, ranibizumab-lazer kombine tedavisi, tek başına lazer ve triamsinalon-lazer kombine tedavisi olarak dört gruba ayrılan 854 gözlük bir hasta serisi üzerinde bir çalışma yapmıştır. Çalışmada 12. ayda Ranibizumab erken/geç lazer kombine tedavisi diğer tedavilere üstün bulunmuş ve bu durum 2. yıla kadar da korunmuştur (145, 146). İntravitreal Ranibizumab monoterapisinin lazer monoterapisi ve lazer ile kombine tedavisini karşılaştıran RESTORE (Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema) çalışmasında lazer monoterapiye göre Ranibizumab daha üstün bulunmuştur (147).

#### **D) Aflibersept (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)**

VEGF-Trap Eye 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir. İnsan VEGF reseptör 1 ve 2 ekstrasellüler parçaları ve IgG Fc bölümünün birleşiminden oluşmaktadır. Tüm VEGF-A izoformlarına yüksek affinite göstermekte ve VEGF-B üzerine etki etmekte ayrıca PLGF-1 ve PLGF-2'ye de bağlanarak etkisizleştirmektedir (148-150). Aflibersept'in 4 mg'lık dozu DMÖ'de etkinlik ve güvenilirlik yönünden değerlendirilmiş ve retinal kalınlıkta azalma ve görme artışı izlenmiştir (151). Fokal/grid lazer ile kıyaslandığında lazere göre daha etkin ve görmeyi arttırıcı bir tedavi olarak bulunmuştur (152).

#### **2.5.5.3 Pars plana vitrektomi**

Vitreoretinal arayüzdeki traksiyonel ve traksiyonel olmayan faktörlerin varlığının DMÖ patogenezinde rol oynadığı ve bu faktörlerin cerrahi olarak ortadan kaldırılmasının DMÖ iyileşmesini hızlandıracağı düşünülmektedir. Arka hyaloid ve İLM'nin soyulması traksiyonel ve biyokimyasal yolların inhibisyonu aracılığıyla DMÖ iyileşmesinde yardımcıdır (153). Birçok çalışmada İLM'nin soyulmasının daha

iyi bir anatomik ve fonksiyonel başarı sağladığı bildirilmiştir (98, 154). Arka vitreus dekolmanı (AVD) olmaksızın diffüz DMÖ olan olgularda vitrektomi ile AVD oluşturulması DMÖ rezolüsyonu ve görme keskinliğinde artış sağlayabilmektedir (86). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde bir kısım çalışmada cerrahinin faydalı olduğu sonucuna varılırken bir kısım prospektif randomize çalışmada anlamlı bir fayda gösterilememiştir (155-158).



## GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 2017/284 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Ocak 2013 - Nisan 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na görme azalması şikayetiyle başvuran ve retina biriminde DMÖ tanısı olarak intravitreal ranibizumab tedavisine başlanan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya, ayrıntılı anamnezi alınan, muayene bulguları tam olarak doldurulan, değerlendirmeye uygun OKT kesitleri alınan, daha önce intravitreal tedavi almamış, retinal cerrahi geçirmemiş ve düzenli takiplere gelen hastalar dahil edildi. Dosya kayıtları düzgün olarak tutulmamış, ortam opasitesi nedeniyle OKT kesitleri alınamamış, daha önce intravitreal tedavi uygulanan ya da retinal cerrahi geçiren ve düzenli kontrollere gelmeyen hastalar ise çalışma dışında bırakıldı. Hasta seçim kriterlerine uygun tüm hastaların görme keskinlikleri, muayene bulguları ve OKT verileri taranarak kaydedildi.

Tüm hastaların OKT kesitleri (Cirrus 4000 HD-OCT, Zeiss Meditec) VMT, ERM, seröz dekolman ve iç retinal tabakaların disorganizasyonu (DRIL) varlığı ve elipzoid zonun (EZ) bütünlüğü yönünden değerlendirildi. Elde edilen bulguların enjeksiyon sayısı ve sonuç görme keskinliği ile olan ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Aynı zamanda hastalık süresi, açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c düzeylerinin enjeksiyon sayısı ile olan ilişkisi araştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluk kontrollerine Shapiro Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, uymayan veriler için medyan ve yüzdeler değeri verildi. Kategorik parametreler için sayı ve yüzde değeri kullanıldı. İki grup arasında farklılık olup olmadığının testinde normal dağılıma uyan parametreler için Student t testi, uymayan parametreler için ise Mann Whitney U testi uygulandı. İki'den fazla grup arasındaki farklılık için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası farklılık için Paired Sample t testi, kategorik parametreler arasındaki ilişkilerin analizinde ki-kare testi, sürekli parametreler arasındaki ilişkilerin analizinde de korelasyon analizi



uygulandı. Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. İstatistik anlamlılıkta  $p < 0.05$  alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya 104'ü erkek, 87'si kadın olmak üzere toplam 191 hastanın 296 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı  $60.96 \pm 8.58$  yılı idi. Hastaların %44.5'inde ek sistemik hastalık öyküsü bulunmazken, en sık eşlik eden sistemik hastalığın hipertansiyon olduğu saptandı (Tablo-1). Bazı hastalarda hipertansiyona koroner arter hastalığı ve hiperlipideminin de eşlik ettiği izlendi.

**Tablo-1**

Hastaların diyabet ve ek sistemik hastalık verilerinin dağılımı.

<b>Diyabet Tipi (n=183)</b>	Tip 2 (%100)
<b>Diyabet Süresi (n=183) (yıl)</b>	$15.49 \pm 7.78$
<b>Açlık Kan Şekeri (n=116) (mg/dl)</b>	$217.91 \pm 88.16$
<b>Hemoglobin A1<sub>c</sub> (n=61) (%)</b>	$8.91 \pm 2.37$
<b>Ek Sistemik Hastalık Öyküsü</b>	
• Yok	• 85 (%44.5)
• HT	• 58 (%30.36)
• KAH	• 13 (%6.8)
• Hiperlipidemi	• 3 (%1.57)
• SVH	• 1 (%1.09)
• HT + KAH	• 23 (%12.04)
• HT + Hiperlipidemi	• 8 (%4.18)

HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, SVH: serebrovasküler hastalık.

İntravitreal enjeksiyon öncesinde hastaların 69 gözüne (%23.3) katarakt cerrahisi uygulanırken, 168 göze (%56.8) argon lazer panretinal fotokoagülasyon uygulanmıştı (Tablo-2).

**Tablo-2**

Çalışmaya dahil edilen gözlerin katarakt cerrahisi ve argon lazer fotokoagülasyon öyküleri.

	<b>Uygulanan</b>	<b>Uygulanmayan</b>
<b>Katarakt Cerrahisi</b>	69 (%23.3)	227 (%76.7)
<b>PRF</b>	168 (%56.8)	128 (%43.2)

PRF: panretinal fotokoagülasyon.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süresi  $19.61 \pm 9.31$  ay iken, bu sürede yapılan ortalama enjeksiyon sayısı  $5.92 \pm 2.77$  idi. İntravitreal enjeksiyon öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği  $0.3 \pm 0.22$  iken, enjeksiyon sonrasında  $0.36 \pm 0.26$  idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Benzer şekilde tedavi öncesi santral retinal kalınlık  $449 \pm 81$   $\mu$  iken, tedavi sonrasında  $350 \pm 96$   $\mu$ 'du ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ).

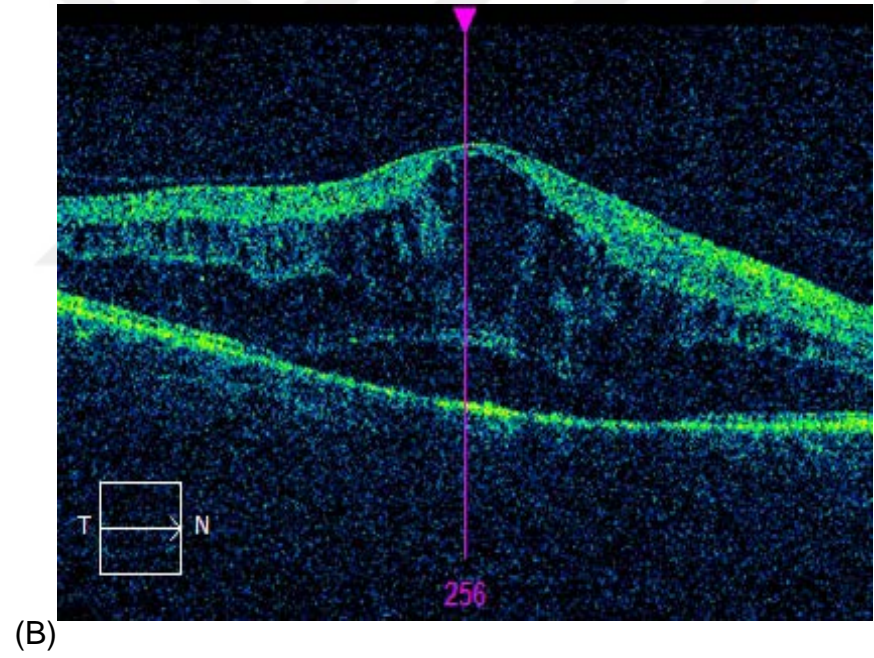
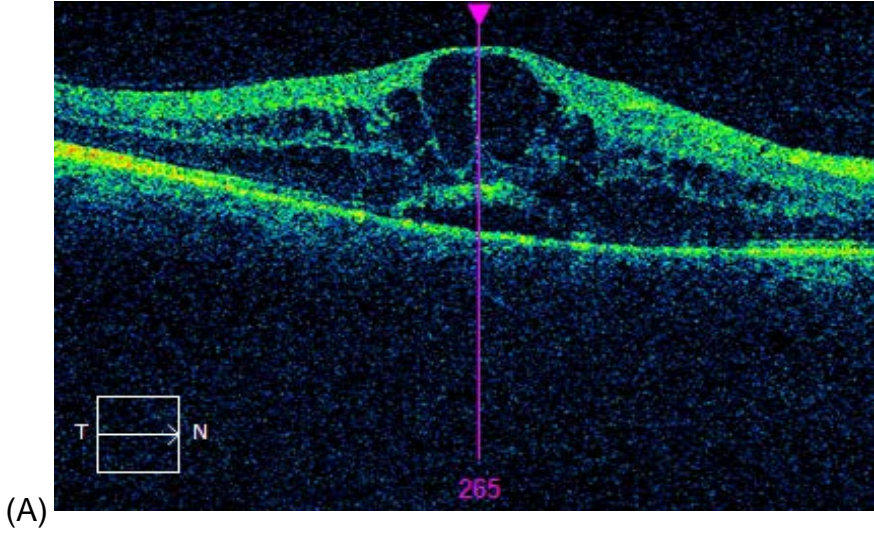
Çalışmaya dahil edilen gözlerdeki en sık OKT bulgusunun seröz makula dekolmanı olduğu saptanmış olup, gözlerin %52.4'ünde bu bulguya rastlandı. Bu bulgu dışında gözlerin %22.6'sında ERM, %10.1'inde DRIL varlığı, %3'ünde ise VMT olduğu izlendi. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen gözlerin %18.2'inde elipzoid zonda düzensizlik mevcuttu (Tablo-3).

**Tablo-3**

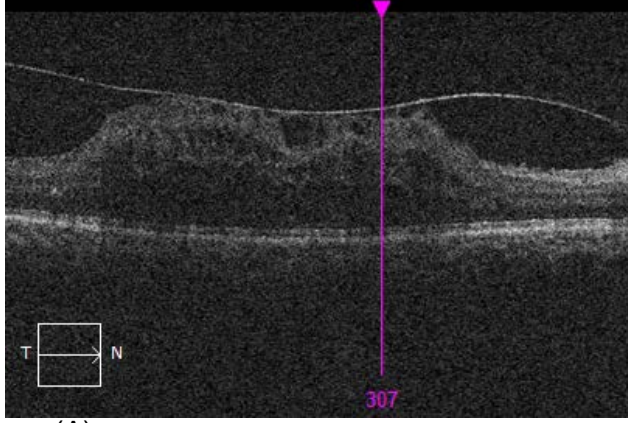
Tedavi öncesinde elde edilen optik koherens tomografi bulguları.

<b>n=296</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
<b>SD</b>	155 (%52.4)	141 (%47.6)
<b>ERM</b>	67 (%22.6)	229 (%77.4)
<b>VMT</b>	9 (%3)	287 (%97)
<b>DRIL</b>	30 (%10.1)	266 (%89.9)
	<b>Düzensiz</b>	<b>Düzenli</b>
<b>EZ</b>	54 (%18.2)	242 (%81.8)

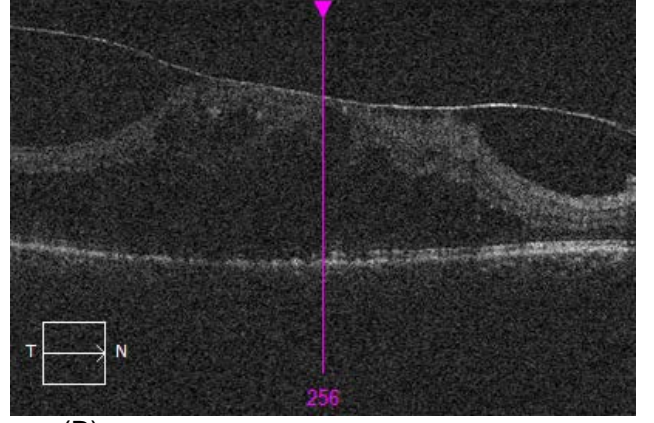
SD: seröz makula dekolmanı, ERM: epiretinal membran, VMT: vitreomaküler traksiyon, DRIL: retina iç katmanlarının disorganizasyonu, EZ: elipzoid zon.



**Resim-1** Kistik tipte makula ödemi izlenen diyabetik hastanın sağ göz OKT kesitleri. Makula ödemi altında seröz makula dekolmanı mevcut (A). Diyabet regülasyonu kötü aynı zamanda hipertansif olan hastanın sağ gözüne beş doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış olup, dokuz aylık izleminin sonunda görme keskinliği azalmış, makula ödemi artmış ve seröz makula dekolmanı devam etmekte (B).



(A)



(B)

**Resim-2** Kistoid makula ödemi bulunan diyabetik olguda vitreomaküler traksiyon (A). Beş intravitreal anti-VEGF enjeksiyondan sonra, onüçüncü ayda makula ödemi artmış, final görme düzeyi azalmış (B).

Takip süresince 178 göze (%60.1) ek PRF tedavisi uygulanırken, 118 göze (%39.9) argon lazer tedavisi uygulanmamıştı. Sadece 7 göze (%2.4) takip süresi içerisinde katarakt cerrahisi uygulanmıştı.

Hastalara ait sistemik verilerin enjeksiyon sayısı ile ilişkisi değerlendirildiğinde diyabet süresi, açlık kan şekeri ve hemoglobin A1<sub>c</sub> düzeyleri ile enjeksiyon sayısı arasında anlamlı bir korelasyon varlığı saptanmadı (Tablo-4). Benzer şekilde intravitreal enjeksiyon öncesi uygulanan katarakt cerrahisi ve argon lazer tedavisi ile enjeksiyon sayısı arasında ilişki olmadığı izlendi (sırasıyla p=0.93, p=0.77).

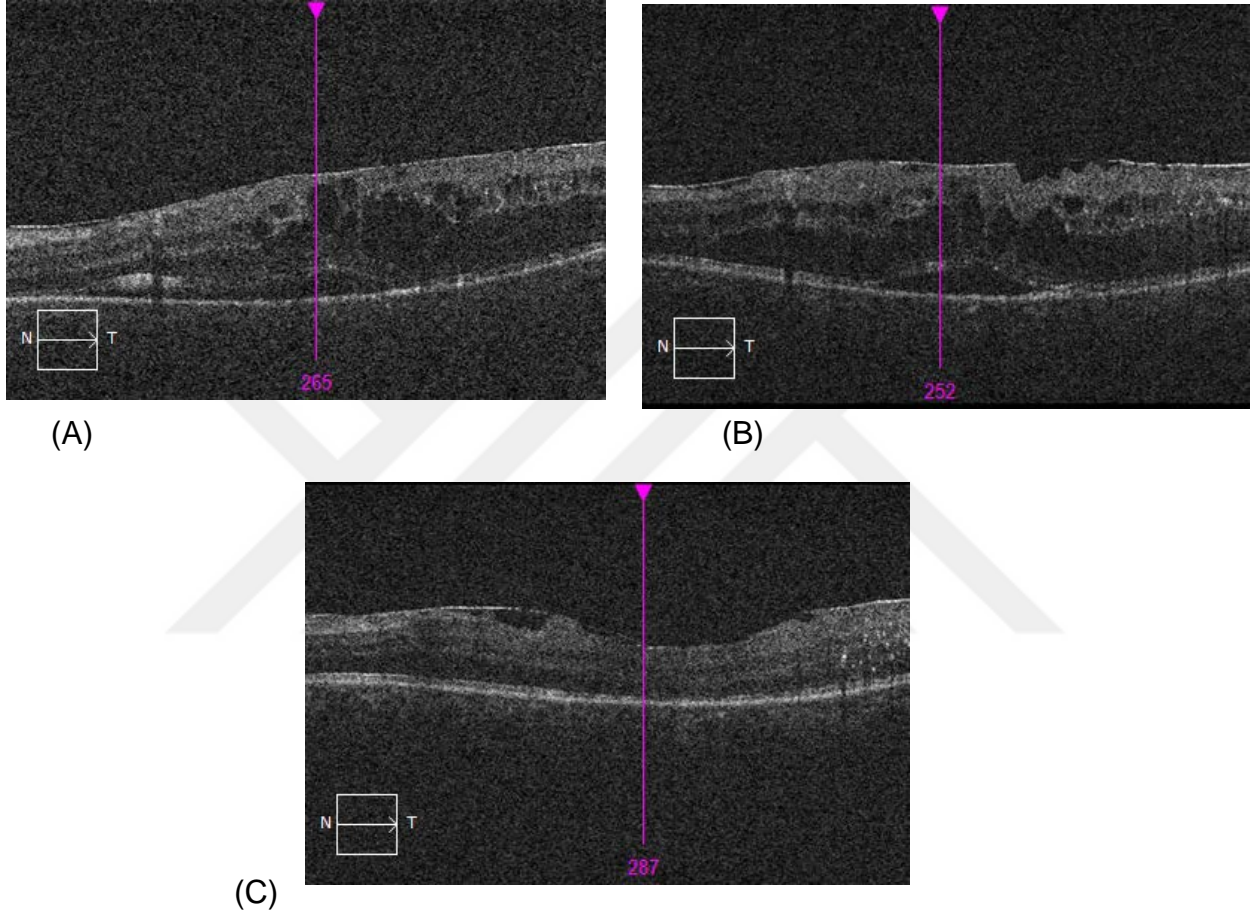
**Tablo-4**

Sistemik hastalık verilerinin enjeksiyon sayısı ile ilişkisi.

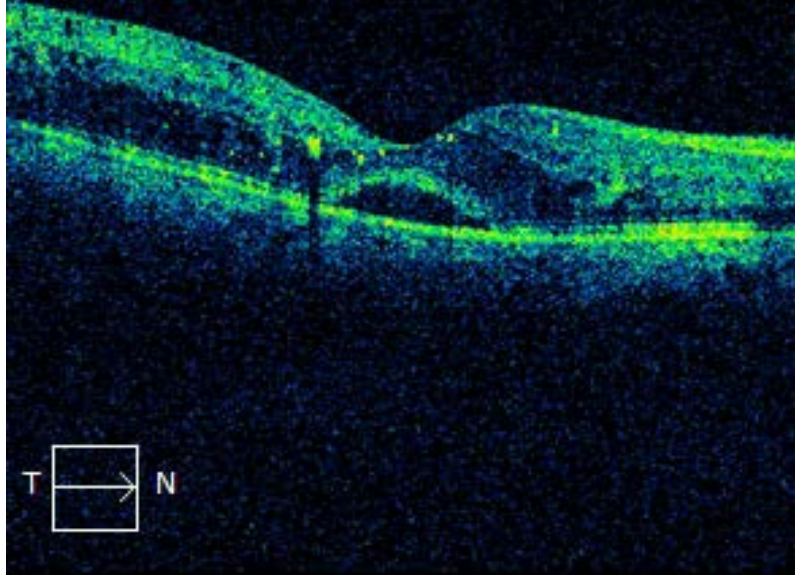
	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	<b>P</b>
<b>Diyabet Süresi</b>	-0.037	0.61
<b>Açlık Kan Şekeri</b>	0.066	0.48
<b>Hemoglobin A1<sub>c</sub></b>	0.14	0.25



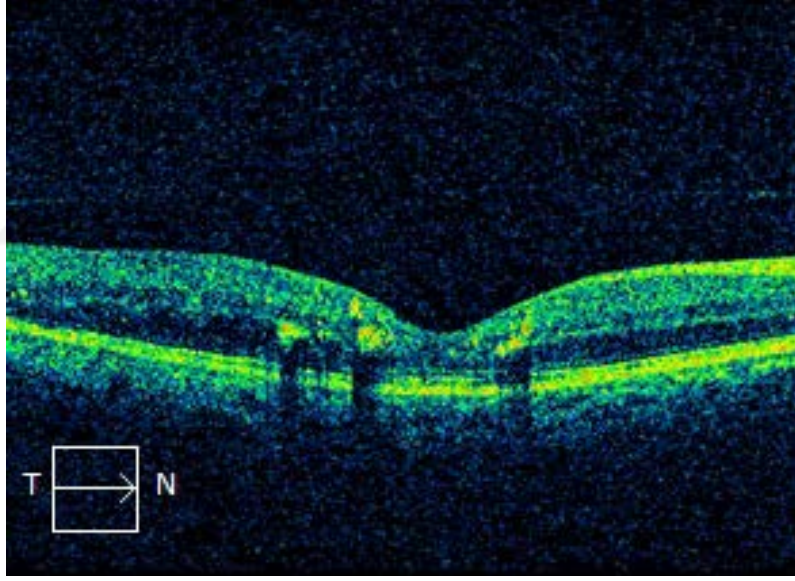
SD ve ERM varlığı saptanan gözlere uygulanan enjeksiyon sayısı, olmayan gözlere göre artış göstermekteyken, bu artış yalnızca SD varlığında istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.59$ ). Bununla birlikte EZ düzensizliği ve DRIL varlığının enjeksiyon sayısı üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı saptandı (sırasıyla  $p=0.84$ ,  $p=0.4$ ) (Tablo-5).



**Resim-3** Diyabetik makula ödemi olan olguda retina yüzeyinde epiretinal membran görülmekte (A). Yedi intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ile tedavinin onsekizinci ayında görme keskinliği değişmemiş ve makula ödemi devam etmekte (B). Takibin yirmidördüncü ayında makula ödemi görülmemekle beraber IS/OS bandında düzensizlikler izlenmekte (C).



(A)



(B)

**Resim-4** Diyabetik olguda sağ gözde seröz makula dekolmanı (A). Otuziki aylık izlemde sağ göze sekiz doz intravitreal anti-VEGF uygulaması yapılmış, görme keskinliğinde önemli ölçüde artış sağlanmıştır. OKT kesitinde sağ gözde seröz makula dekolmanının tamamen gerilediği görülmekte (B).

**Tablo-5**

Seröz makula dekolmanı, epiretinal membran, DRIL ve elipzoid zon düzensizliği olan ve olmayan hastalardaki enjeksiyon sayıları.

Median	SD		ERM		DRIL		EZ	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Düzensiz	Düzenli
<b>Enjeksiyon Sayısı</b>	6	5	6	5	5.5	5	6	5

SD: seröz makula dekolmanı, ERM: epiretinal membran, DRIL: retina iç katmanlarının disorganizasyonu, EZ: elipzoid zon.

Elde edilen OKT bulgularının sonuç görme keskinliği ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde SD varlığının sonuç görme keskinliği üzerinde anlamlı etkisi izlenmezken, ERM varlığının sonuç görme keskinliğini anlamlı olarak düşürdüğü saptandı (sırasıyla  $p=0.11$ ,  $p<0.0001$ ). Benzer şekilde EZ düzensizliği ve DRIL varlığı sonuç görme keskinliğini anlamlı olarak azaltıyordu (her iki parametre için  $p<0.0001$ ).

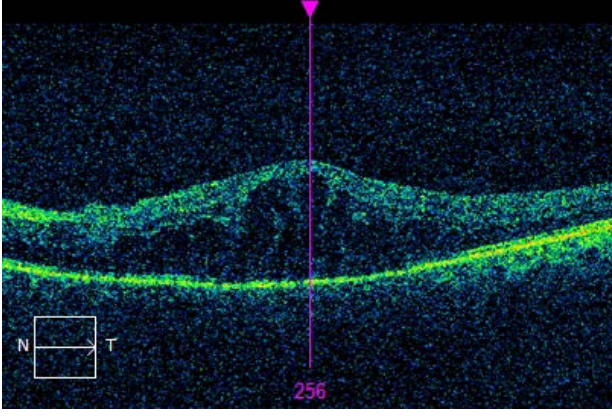
**Tablo-6**

Optik koherens tomografi bulgularının sonuç görme keskinliği üzerindeki etkisi.

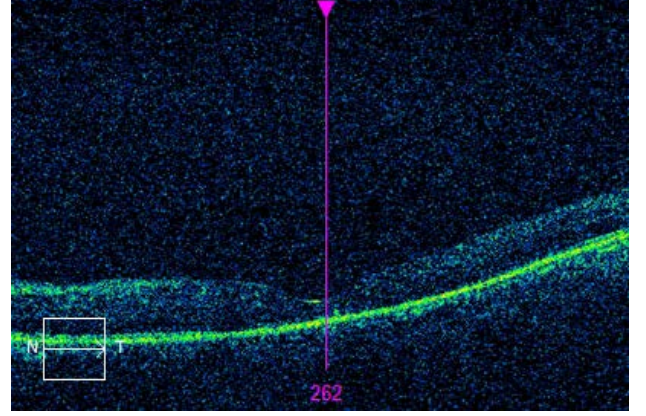
Median	SD		ERM		DRIL		EZ	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Düzensiz	Düzenli
<b>Görme Keskinliği</b>	0.3	0.4	0.2	0.4	0.1	0.35	0.1	0.4

SD: seröz makula dekolmanı, ERM: epiretinal membran, DRIL: retina iç katmanlarının disorganizasyonu, EZ: elipzoid zon.



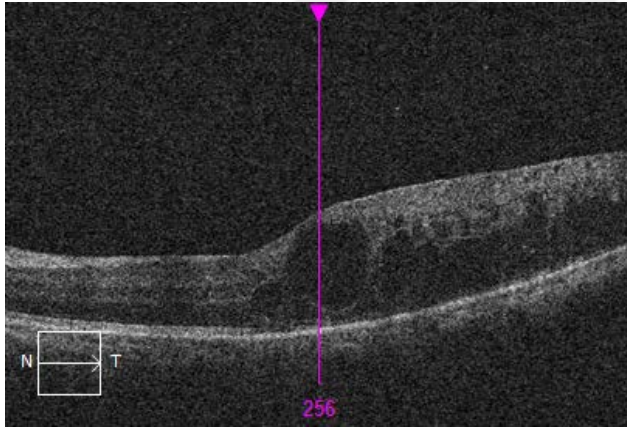


(A)

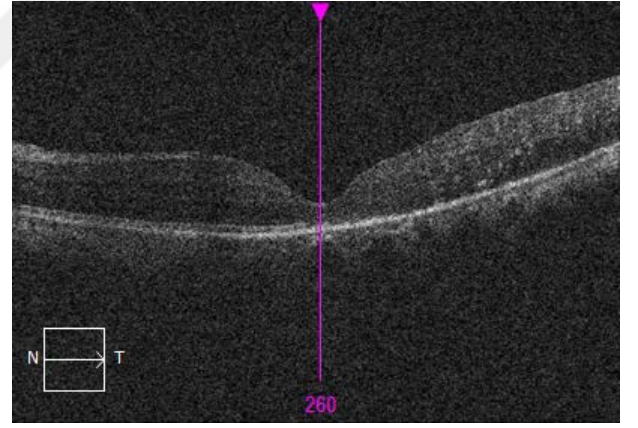


(B)

**Resim-5** Diyabetik makula ödemi izlenen bir hastanın OKT kesitinde elipzoid zon düzensizliği görülmekte (A). Yirmiüç aylık izlemde yedi intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılan hastada, makula ödeminin kaybolmasına rağmen görme keskinliği artmamıştır (B).



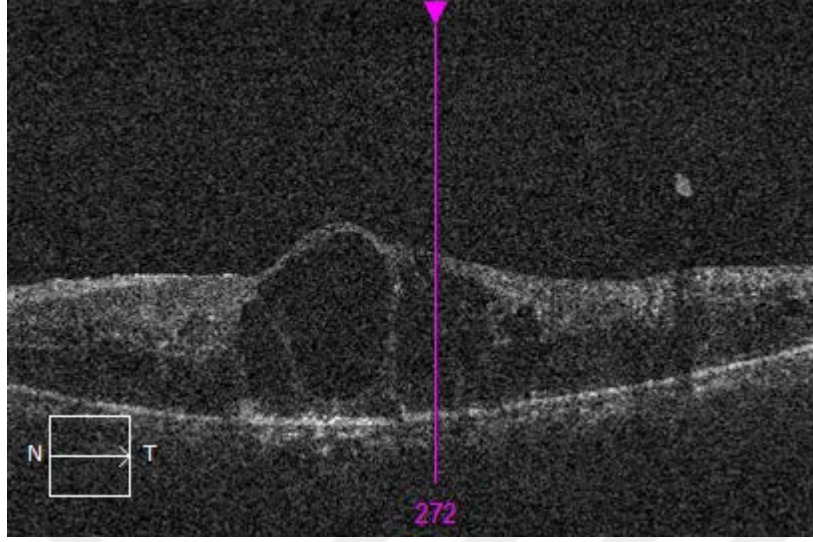
(A)



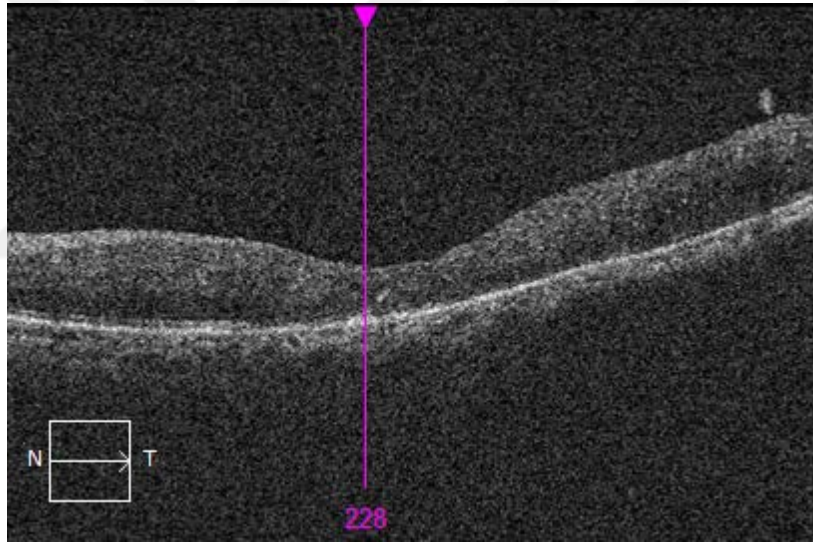
(B)

**Resim-6** Kistoid makula ödemi izlenen diyabetik hastanın sol göz OKT kesitinde retina iç katmanlarının disorganizasyonu (DRİL) izlenmekte (A). Hastanın otuzaltı aylık izleminde makula ödeminin kaybolmasına rağmen DRİL varlığı ve elipsoid zon bozukluğu neticesinde final görme keskinliği artmamıştır (B).





(A)



(B)

**Resim-7** Diyabetik kistoid dejenerasyonlu bir olguda retina iç katmanlarının disorganizasyonu (DRİL) ve elipzoid zon düzensizliği izlenmekte (A). Onikinci ayda kistlerin kaybolduğu izlenmekte ancak bu olguda da DRİL varlığı ve elipsoid zon bozukluğu neticesinde görme keskinliği artmamıştır (B).

## TARTIŞMA

Optik koherens tomografinin retina hastalıklarının tanı ve takibinde kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte vitreomaküler yüzeyin önemi daha net anlaşılmaya başlanmıştır. Ayrıca retina hastalıkları ile ilişki olarak yeni patolojiler tanımlanmış ve izlenen bu patolojilerin görsel sonuçlarla olan ilişkisi irdelenmeye başlanmıştır. Benzer gelişmeler DMÖ olan hastalarda da yaşanmış olup, bu hastalarda SD, DRIL varlığı, EZ bütünlüğü, hiperreflektif noktalar gibi farklı patolojiler OKT sayesinde tanımlanabilmiş ve elde edilen bu bulgular hem patogeneze hem de hastalığın prognozu açısından fikir vermeye başlamıştır.

DMÖ olan hastalarda yapılan OKT çalışmalarında SD görülme sıklığının %11.4 ile %51.9 arasında değiştiği saptanmıştır (106,108,159-161). Sunulan çalışmada ise hastalarda en sık görülen OKT bulgusunun SD olduğu izlenmiş ve hastaların yaklaşık yarısında SD varlığının olduğu görülmüştür. Elde edilen bu sonuç, literatür ile uyumlu olup son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar SD varlığının ilk yapılan çalışmalara göre daha sık olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum ise OKT teknolojisinde yaşanan gelişmeler ile paralellik göstermektedir. Cihazlarda yaşanan teknolojik gelişmeler ile birlikte daha kaliteli görüntüler alınabilmekte ve daha önce gözden kaçan patolojiler daha net olarak izlenebilmektedir.

Seröz dekolman gelişiminin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekte olup Turgut ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada serum HbA<sub>1c</sub> seviyeleri ile SD gelişimi arasında ilişki olabileceği ve kötü metabolik kontrol olan hastalarda RPE fonksiyonlarının bozularak SD gelişiminin ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (162).

Diyabetik maküler ödemli hastalarda izlenen SD'nin intravitreal triamsinolon uygulaması sonrasında gerileyebileceği ve görme keskinliğinde artış sağlanabileceği ilk olarak Özdemir ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ortaya konmuştur (163). Maalej ve ark.'ları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise SD varlığının daha düşük görme keskinliği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (164). Bununla birlikte Murakami ve ark.'ları DMÖ'lü hastalardaki SD varlığının düşük görme keskinliği ile ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir (165). Seo ve ark.'ları ise farklı bir bakış açısı öne sürmüş ve görsel prognozun başlangıçtaki fotoreseptör tabakasında meydana gelen bozulma ile ilişkili olduğunu ve bu durumun SD varlığında daha sık meydana geldiğini belirtmişlerdir (166). Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki DMÖ'lü hastalardaki SD varlığının görsel prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Sunulan çalışma da SD

varlığının görsel sonuçlar üzerinde etkili olmadığını göstermektedir. Ancak ilginç olan sonuç SD varlığı olan DMÖ'lü hastalara uygulanan enjeksiyon sayısının SD olmayan hastalara göre daha fazla olmasıdır. Koytak ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada intravitreal bevasizumab uygulanan hastalar değerlendirilmiş ve santral retinal kalınlıktaki azalmanın kistoid maküler ödem grubu ile SD grubunda daha fazla olduğu ancak görsel prognoz üzerinde etki izlenmediği saptanmıştır (167). Kim ve ark. ise SD olan gözlerde intravitreal bevasizumab enjeksiyonuna daha iyi yanıt alındığını ancak bununda tekrarlanan dozlarda uygulanması gerektiğini vurgulamışlardır (168). SD'li hastalara uygulanan enjeksiyon sayısındaki fazlalık bu hastaların tedaviye iyi yanıt vermesi ancak tekrarlanan enjeksiyonlara ihtiyaç duyması olabilir. Ayrıca SD varlığı ödem şiddeti ile de ilişkili olabilir. Sunulan çalışmadan elde edilen sonuçlar bunu destekler niteliktedir.

Diyabetik maküler ödemli hastalarda yapılan OKT çalışmalarında ERM görülme sıklığının %10.92 ile %34.5 arasında olduğu bildirilmiştir (158-159,169,170). Sunulan çalışmada DMÖ'lü hastalarda görülen ERM sıklığının %22.6 olduğu saptanmış olup elde edilen bu sonuç literatür ile uyumludur. Ayrıca bu hastaların ERM gelişimi açısından uzun süreli takip edilmesi uygun olacaktır. Kulikov ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada ERM varlığı tespit edilen olgulardaki sonuç görme keskinliği ile ERM olmayan DMÖ'lü hastalardaki sonuç görme keskinliği karşılaştırılmış ve ERM olan hastalardaki görme keskinliğinin olmayan olgulara göre daha kötü olduğu ve bu olguların tedaviye yanıtının daha sınırlı olduğu tespit edilmiştir (171). Bununla birlikte Lai ve ark.'ları ERM varlığı olan DMÖ'lü olgularda tedaviye yanıtın sınırlı olduğunu ancak 3. aydaki görme keskinliğinin etkinlenmediğini öne sürmüşlerdir (172). Ancak bu çalışmanın en önemli dezavantajı takip süresinin kısa olması olup Wong ve ark.'ları tarafından daha uzun süreli takip edilen bir grup hasta ile yapılan bir çalışmada ERM varlığının görme keskinliği üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (173). Sunulan çalışmadaki ortalama hasta takip süresi her üç çalışmada yer alan hastalardan daha uzun olup ERM varlığının sonuç görme keskinliği üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu ancak enjeksiyon sayısı üzerinde etkili olmadığı görülmüştür. Elde edilen bu sonuç şaşırtıcı olmayıp ERM varlığının o bölgedeki anatomik yapıyı olumsuz etkileyeceği aşikardır.

Son yıllarda OKT teknolojisinin gelişimiyle birlikte DMÖ'lü hastalarda ortaya atılan yeni bir kavramda retina iç tabakalarının organizasyon bozukluğu yani DRIL varlığıdır. Sunulan çalışmaya dahil edilen gözlerin %10.1'inde DRIL'in olduğu

görülmüştür. Yapılan çalışmalar geniş DRIL varlığının kötü görsel sonuçlar ile ilişkili olduğunu ve ayrıca bu durumun kapiller perfüzyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (111,112,174,175). Nicholson ve ark. DRIL bulunmasının makular kapiller non-perfüzyonu gösterdiğini ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmaya göre DRIL'in makular kapiller nonperfüzyonu ortaya koymada sensitivitesi %84.4, spesivitesi %100'dür (112). Fundus floresein anjiografinin invaziv bir yöntem olduğu düşünülürse, DRIL değerlendirmesinin invaziv işlem yapmadan makula iskemisini ortaya koyabileceği düşünülebilir. Zamanla DRIL gerileyebilmektedir ve bu görmede iyileşmelerle birliktelik göstermektedir. Yani DRIL'in azalması aslında anatomik iyileşmeyi ve daha normal bir morfolojiye dönüşü göstermektedir (112). DRIL bir gözün tedaviyle görmesinin artacağı veya azalacağı yönünde gayet iyi bir gösterge, görme prognozunu tahmin etmede iyi bir yol göstericidir. Sunulan çalışmadan elde edilen sonuçlar da literature ile uyumlu olup DRIL varlığının görsel prognozu olumsuz etkilediği görülmüştür. Ancak ilginç olarak DRIL varlığı ile enjeksiyon sayısı arasında anlamlı bir ilişkili olmadığı saptanmıştır. DRIL varlığının anatomik bir bozulma olduğu düşünülecek olursa bu anatomik bozulma kaçınılmaz bir şekilde görmeyi etkileyebilir.

Diyabetik maküler ödemli hastalarda üzerinde durulan bir başka kavramda EZ bütünlüğünün durumudur. Hem EZ hem de dış limitan membran fotoreseptör bütünlüğünün önemli birer göstergesi olup DMÖ'lü hastalardaki görsel prognoz tahmin edilmesinde gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda EZ ile FAZ arasındaki ilişki araştırılmış ve aralarında herhangi bir bağlantı tespit edilmemiştir (176). Iacono ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada hem EZ'nin hem de ELM bütünlüğünün sonuç görme keskinliği ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (177). Benzer sonuç Mori ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada da ortaya konmuştur (178). Ayrıca EZ bütünlüğünün tedaviye yanıtın iyi bir göstergesi olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (179-180). Sunulan çalışmada ise gözlerin %18.2'sinde EZ düzensizliği olduğu izlenirken bu olguların sonuç görme keskinlikleri EZ düzensizliği olmayan olgulara göre anlamlı olarak düşüktü. Bununla birlikte EZ düzensizliği ile enjeksiyon sayısı arasında ilişki olduğu saptanmadı. Elde edilen bu sonuç literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olup DRIL varlığına benzer şekilde makula santralindeki anatomik bozulma görme keskinliğini olumsuz şekilde etkilemekte ve benzer durum tedavi sonrası elde edilen görme keskinliğine yansımaktadır.

Ghosh ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada DMÖ'lü hastalarda izlenen OKT bulgularının sistemik hastalık verileri ile olan ilişkisi değerlendirilmiş ve yalnızca serum HbA<sub>1c</sub> seviyesi ile görme keskinliği arasında pozitif korelasyonun olduğu saptanmıştır (181). Ayrıca serum globulin düzeylerinin SD gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Sunulan çalışmada ise DMÖ'lü hastaların sistemik hastalık verileri ile enjeksiyon sayıları arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve diyabet süresi, AKŞ ve HbA<sub>1c</sub> düzeyleri ile enjeksiyon sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yine benzer şekilde tedavi öncesi uygulanan katarakt cerrahisi ve argon lazer tedavisi ile enjeksiyon sayısı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum katarakt cerrahisi ve argon lazer uygulamasının tedavi seyri açısından olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Sunulan çalışmanın en önemli kısıtlayıcı özelliği retrospektif olarak planlanması olup prospektif, kontrollü ve daha düzenli yapılan hasta takipleri ile yeni çalışmaların yapılması daha uygun olacaktır. Ayrıca her yeni gün gelişen teknoloji ile birlikte ortaya çıkan yeni cihazlarla benzer çalışmaların yapılması literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan çalışmada DMÖ'lü hastalardan elde edilen OKT bulgularının enjeksiyon sayısı ve özellikle de görsel prognoz üzerinde etkili olabileceği saptanmıştır. Bu bulgular ışığında tedaviye yeni başlayacak hastaların görsel prognoz açısından bilgilendirilmesi hem hekim hem de hasta açısından oldukça yararlı olacak ve beklenmeyen sürprizlerle karşılaşılmasının önüne geçilecektir. Bu ve benzer çalışmaların daha detaylı kesitler alabilen yeni cihazlarla yapılması hem yeni patolojilerin tanımlanmasına hem de bu patolojilerin görsel sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirilebilmesine mevcut teknolojiye göre daha fazla olanak sağlayacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr* 2001;131:354-60.
2. Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for Diabetic Retinopathy [internet], 2012
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed [internet], 2013
4. Sultan MB et al. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1107–18.
5. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2012;12:346–54.
6. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:552–63.
7. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079–84.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7–16.
9. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551-6. *Ophthalmology*. 2009;116:497-503.
10. Yau JW et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.
11. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK, Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:405-12.
12. Knudsen LL, Identification of diabetic macular edema using retinal thickness measurements. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007;85:27-31.
13. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178 –81.
14. Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Retina ven dal tıkanıklığında seröz makula dekolmanı. *Ret-Vit*. 2004;12:112-5.
15. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
16. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93:989-97.
17. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.

18. Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Pruneda L, et al. The effect of the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, on the progression of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 1992;6:131-7.
19. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type II diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* 1995;8 Suppl 1:1-11.
20. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II ), 2010 ,47.Ulusal Diyabet Kongresi.
21. Bresnick GH, Diabetic maculopathy a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-17.
22. Klein R, Klein B. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-91.
23. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
24. Yanko L, Goldbourt U, Michaelson C, et al. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol* 1983;67:759-65.
25. Klein R, Klein BEK, Moss S, Davis M, DeMets D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-6.
26. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M (2005). Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. *Gulhane Med J* 47:164-74.
27. Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006;26:562-70.
28. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
29. Nasr C, Hoogwerf B, Faiman C, Reddy S. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 1999;66:247-53.
30. Mathews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1631-40.
31. Keech A, Mitchell P, Summanen P, O'Day J, Davis T, Moffitt M, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;17:1687-97.
32. Wright A, Dodson P. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye (Lond)* 2011;25:843-9.
33. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-53.
34. Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, DeMets D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy



- when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-32.
35. Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, et al. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care* 2005;28:1954-8.
  36. Harris M, Klein R, Cowie C, Rowland M, Byrd-Holt D. Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A U.S. population study. *Diabetes Care* 1998;21:1230-5.
  37. Birinci A, Birinci H, Abidinoglu R, Durupinar B, Oge I. Diabetic retinopathy and HLA antigens in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:89-93.
  38. Wong T, Cruickshank K, Klein R, Klein B, Moss S, Palta M, et al. HLA-DR3 and DR4 and their relation to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:275-81.
  39. Ashton N. Studies of the Retinal Capillaries In Relation to Diabetic and Other Retinopathies. *BJO* 1963;47:521-38.
  40. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961;66:366-78.
  41. Solmaz A, Akyol S. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muyane Yöntemleri, Retina Dejeneresansları, 2. Baskı edn. 2010. Güneş Kitabevi, Ankara.
  42. Kadayıfçılar S. Diabetik Retinopati: Etiopatogenez. *Ret-Vit* 2012;20:39-44.
  43. O'Dwyer P. Diabetik Retinopati. In: O'Dwyer P, editor. *Retina ve Vitreus: American Academy of Ophthalmology*; 2010. p. 109-32.
  44. Aiello LM Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: Albert DM, Jakobiec FA (eds) *Principles and Practice of Ophthalmology*, 1994. vol 2. WB. Saunders Company, p 747-60.
  45. Guillermo AU, Ariadna SL. Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. In: S A, et al. (eds) *Textbook of Ophthalmology*. vol 4. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, 2002, p 2560-2580.
  46. Kanski J, Bowling B. Retinal vascular disease In: Gabbedy R, Cook L, editors. *Clinical ophthalmology A systematic approach 7 th ed: Elsevier Saunders*; 2011. p. 537-42.
  47. Sahel JA, Brini A, Albert DM. Pathology of the Retina and Vitreous. In: TM A, FA J (eds) *Principles and Practice of Ophthalmology*. vol 4. W.B. Saunders Company, 1994, p 2239-2280.
  48. Karaçorlu S. Diyabetik Makülopatide Klinik ve Tanı. *Ret-Vit* 2004;12:263-6.
  49. Bhagat N, Grigorian R, Tutela A, Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-31.
  50. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch. Ophthalmol*. 1985; 103:1796–806.
  51. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 2. *Ophthalmology* 1987; 94:761–74.

52. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
53. Cugati S, Kifley A, Mitchell P, Wang JJ. Temporal trends in the age-specific prevalence of diabetes and diabetic retinopathy in older persons: Populationbased survey findings. *Diabetes Res Clin Pract* 2006.
54. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999;17:1487-95.
55. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications* 2004;18:211- 5.
56. Roy MS, Klein R. Macular edema and retinal hard eksudates in African Americans with type 1 diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:251-9.
57. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
58. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381–9.
59. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–9.
60. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:2883–92.
61. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care* 2003;26:810–8.
62. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ et al. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18:573–7.
63. Menchini U, Cappelli S, Virgili G. Cataract surgery and diabetic retinopathy. *Semin. Ophthalmol* 2003;18:103–8.
64. Ferris FLr, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. Diabetic Retinopathy Study Report Number 12. *Ophthalmology* 1987;94:754–60.
65. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447–9.
66. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245–51.
67. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. (Famous Study Group). Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology* 2010;117:1393–9.

68. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy: the third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 1979;97:654–65.
69. Steward M. Pathophysiology of diabetic retinopathy. In: Browning D, editor. *Diabetic Retinopathy: evidence based management*: Springer Science and Business Media, Heidelberg London; 2010. p. 8-11.
70. Bursell S, Clermont A, Kinsley B, Simonson D, Aiello L, Wolpert H. Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:886-97.
71. Kirler WM, Nichols CW, Grimes PA, et al. A permeability of the retinal pigment epithelium occurrence in early streptozocin diabetes. *Arch Ophthalmol* 1980;98:725-8.
72. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997;277:242-245.
73. Kador PF, Takahashi Y, Wyman M, Ferris F, 3rd. Diabeteslike proliferative retinal changes in galactose-fed dogs. *Arch Ophthalmol* 1995;113:352-4.
74. Murata M, Ohta N, Fujisawa S, Tsai JY, Sato S, Akagi Y, Takahashi Y, Neuenschwander H, Kador PF. Selective pericyte degeneration in the retinal capillaries of galactose-fed dogs results from apoptosis linked to aldose reductase-catalyzed galactitol accumulation. *J Diabetes Complications* 2002;16:363-70.
75. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, Sawada N. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2007;56:1333-4.
76. Do carmo A, Ramos P, Reis A, Proenca R, Cunha-vaz JG. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res* 1998;6:569-75.
77. Bursell SE, Delori FC, Yoshida A, Parker JS, Collas GD, McMeel JW. Vitreous fluorophotometric evaluation of diabetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25:703-710.
78. Sander B, Larsen M, Moldow B, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the bloodretina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:433-8.
79. Blair NP, Tso MO, Dodge JT. Pathologic studies of the blood—retinal barrier in the spontaneously diabetic BB rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25:302-311.
80. Tso MO, Cunha-Vaz JG, Shih CY, Jones CW. Clinicopathologic study of bloodretinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:2032-40.
81. Wong HC, Boulton M, McLeod D, Bayly M, Clark P, Marshall J. Retinal pigment epithelial cells in culture produce retinal vascular mitogens. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1439-1443.
82. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001;158:147-52.

83. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991;139:81-100.
84. Antonetti DA, Barber AJ, Lieth E, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occluding content: occludin expression is decreased in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998; 47:1953-9.
85. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Jr., Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:405-13.
86. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:258-60.
87. Lopes de Faria JM, Jalko AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:170-5.
88. Jin M, Kashiwagi K, Iizuka Y, Tanaka Y, Imai M, Tsukahara S. Matrix metalloproteinases in human diabetic and nondiabetic vitreous. *Retina* 2001; 21:2:8-33.
89. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye* 1992;6:541-52.
90. Sakamoto T. [Cell biology of hyalocytes]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003;107:866-82; discussion 883.
91. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:102-8.
92. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
93. Wilkinson C, Ferris Fr, Klein R, Lee P, Agardh C, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
94. Gibran S, Cullinane A, Jungkim S, Cleary P. Intravitreal triamcinolone for diffuse diabetic macular oedema. *Eye* 2006;20:720-4.
95. Sussman EJ, Tsiaras WG, Soper KA. Diagnosis of diabetic eye disease. *JAMA* 1982;247:3231-4.
96. Abu El Asrar A, Morse P. Laser photocoagulation control of diabetic macular oedema without fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 1991;75:97-9.
97. Lovestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema-complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:667-71.
98. Gandorfer A, Messmer E, Ulbig M, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:126-33.
99. Jensen D, Knudsen L. Stereoscopic fluorescein angiography in diabetic maculopathy. *Retina* 2006;26:153-8.

100. Jeppesen P, Bek T. Impaired retinal autoregulation in small retinal arterioles before and after focal laser treatment for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2006;90:198-201.
101. Scott I, Danis R, Bressler S, Bressler N, Browning D, H Q, et al. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. *Retina*. 2009;29:613-7.
102. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1144-55.
103. Kang S, Park C, Ham D. The Correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:313-22.
104. Baskin D. Optical coherence tomography in diabetic macular edema *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:172-7.
105. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:1687-8.
106. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127(6): 688-93.
107. Özdek Ş, Erdiñç A, Gürelik G, Hasanreisoğlu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*. 2005;219:8692.
108. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1461-9.
109. Chhablani J, Kim J, Cheng L, Kozak I, Freeman W. External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:1415-20.
110. Forooghian F, Stetson P, Meyer S, Chew E, Wong W, Cukras C, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina*. 2010;30:63-70.
111. Sun J, Lin M, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva P, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1309-16.
112. Nicholson L et al, Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy, *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015; 43: 735-741.
113. Swanson E, Izatt J, Hee H. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1993;18:1864-6.

114. Hee M, Izatt J, Swanson E, Huang D, Schuman J, Lin C, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:32532.
115. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan A. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T Oft Gaz.* 2008;38:168-75.
116. Kohner E, Dollery C, Paterson J, Oakley N. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1967;16:1-10.
117. Cunha-vaz J. Medical treatment of retinopathy of type II diabetes. *Ophthalmologica.* 2004;218:291-6.
118. Blumenkranz M, Yellachich D, Andersen D, Wiltberger M, Mordaunt D, Marcellino G, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina.* 2006;26:370-6.
119. Velez-Montoya R, Guerrero-Naranjo J, Gonzalez-Mijares C, Fromow-Guerra J, Marcellino G, Quiroz-Mercado H, et al. Pattern scan laser photocoagulation: safety and complications, experience after 1301 consecutive cases. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:720-4.
120. Lavinsky D, Cardillo J, Melo LJ, Dare A, Farah M, Belfort RJ. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:4314-23.
121. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices.* 2012;9:189-97.
122. Lee C, Olk R. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology.* 1991;98:1594-602.
123. Audren F, Leclaire-Collet A, Erginay A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-9.
124. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:425–426.
125. Bonini-Filho M, Jorge R, Barbosa J, Calucci D, Cardillo J, Costa R. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3845-9.
126. Özdek S, Bahçeci U, Gürelik G, Hasanreisioğlu B. Posterior subtenon and intravitreal triamsinolon acetonid for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications.* 2006;20:246-51.
127. Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann J, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:624-30.
128. Gillies M, Sutter F, Simpson J, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2006;113:1533-8.

129. Bitter C, Suter K, Figueiredo V, Prunte C, Hatz K, Surber C. Preservative-free triamcinolone acetonide suspension developed for intravitreal injection. *Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics* 2008;24:62-9.
130. Pearson P, Levy B, Comstock T, Group FAIS. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical trial. *Annu Meet Assoc Res Vis Ophthalmol, Fort Lauderdale FL* 2006.
131. Hsu J. Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:235-9.
132. Haller J. A., Kuppermann B. D., Blumenkranz M. S., Williams G. A., Weinberg D. V., Chou C., Whitcup S. M.: Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010, 128(3):289-296.
133. Adamis AA, M , Bressler N, Cunningham EJ, Davis M, Goldbaum M, Gonzales C, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology.* 2006;113:23-8.
134. Gonzalez V, Giuliari G, Banda R, Guel D. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:147-48.
135. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott I, Edwards A, Beck R, Bressler N, Chan C, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-7.
136. Lam D, Lai T, Lee V, Chan C, Liu D, Mohamed S, et al. Efficacy of 1.25 vs. 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina.* 2009;29:292-9.
137. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Longterm effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2008;28:1053-60.
138. Paccola L, Costa R, Folgosa M, Barbosa J, Scott I, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol.* 2008;92:76-80.
139. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:854-81.
140. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton R, Esposti S, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:972-9.
141. Chun D, Heier J, Topping T, Duker J, Bankert J. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2006;113:1706-12.
142. Nguyen Q, Tatlipinar S, Shah S, Haller J, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:961-9.
143. Nguyen Q, Shah S, Heier J, Do D, Lim J, Boyer D, et al. Primary endpoint (6 months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2009;116:2175-8.

144. Massin P, Bandello F, Garweg J, Hansen L, Harding S, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-405.
145. Elman M, Aiello L, Beck R, Bressler N, Bressler S, Edwards A, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-77.
146. Elman M, Bressler N, Qin H, Beck R, Ferris Fr, Friedman S, et al. Expanded 2year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:609-14.
147. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang G, Massin P, Schlingemann R, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
148. Economides A, Carpenter L, Rudge J, Wong V, Koehler-Stec E, Hartnett C, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med*. 2003;9:47-52.
149. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll S, Ho L, Russell M, et al. VEGF Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:11393-8.
150. Stewart M, Rosenfeld P. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:667-8.
151. Do D, Nguyen Q, Shah S, Browning D, Haller J, Chu K, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:144-9.
152. Do D, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez V, Gordon C, Tolentino M, Berliner A, et al. The DA-VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:1819-26.
153. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(1):44-49.
154. Bahadir M, Ertan A, Mertoglu O. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005; 26: 3-8.
155. Stolba UB, S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:295-301.
156. Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw D. A randomised controlled feasibility trial of vitrectomy vs laser for diabetic macular oedema. . *Br J Ophthalmol*. 2005;89:81-6.
157. Yanyali A, Horozoglu F, Celik E, Nohutcu A. Long-term outcomes of pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Retina*. 2007:557-66.



158. Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:369-77.
159. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S.: Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005; 83:63-66.
160. Yaya O, Taş İ, The Frequency of Serous Macular Detachment in Diabetic Macular Edema, *Turk J Ophthalmol* 2015; 45: 92-96.
161. Shereef H, Comyn O, Sivaprasad S, et al. Differences in the topographic profiles of retinal thickening in eyes with and without serous macular detachment associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2014;98:182-7.
162. Turgut B, Gul FC, Ilhan N, Demir T, Celiker U. Comparison of serum glycosylated hemoglobin levels in patients with diabetic cystoid macular edema with and without serous macular detachment . *Indian J Ophthalmol*. 2010;58:381-4.
163. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetate in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:251-5.
164. Maalej A, Turki W, Hadj Alouane B, et al. Prognosis factors in diabetic macular edema: an OCT study. *J Fr Ophthalmol* 2009;32:117-25.
165. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, et al. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151:310-7.
166. Seo KH, Yu SY, Kim M, et al. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina* 2016;36:588-95.
167. Koytak A, Altinisik M, Sogutoglu Sari E, et al. Effect of a single intravitreal bevacizumab injections on different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular oedema. *Eye* 2013;27:716-21.
168. Kim M, Lee P, Kim Y, et al. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2011;226:138-44.
169. Gallemore RP, Jumper JM, McCuen BW, et al. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina* 2000;20:115-20.
170. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology* 2015;122:787-95.
171. Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1995-2002.
172. Lai IA, Hsu WC, Yang CM, et al. Prognostic factors of short-term outcomes of intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2017;10:765-71.

173. Wong Y, Steel DHW, Habib MS, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:733-42.
174. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:820-5.
175. Das R, Spence G, Hogg RE, et al. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:202-8.
176. Benitez-Herreros J, Lopez-Guajardo L, Camara-Gonzalez C, et al. Association between macular perfusion and photoreceptor layer status in diabetic macular edema. *Retina* 2015;35:288-93.
177. Iacono P, Parodi MB, Scaramuzzi M, et al. Morphological and functional changes in recalcitrant diabetic macular oedema after intravitreal dexamethasone implant. *Br J Ophthalmol* 2017;101:791-5.
178. Mori Y, Suzuma K, Uji A, et al. Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema. *Sci Rep* 2016;6:39161.
179. Santos AR, Costa MA, Schwartz C, et al. Optical coherence tomography baseline predictors for initial best-corrected visual acuity response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in eyes with diabetic macular edema: The Chartres Study. *Retina* 2017doi:10.1097/IAE.0000000000001687. Epub ahead of print.
180. Serizawa S, Ohkoshi K, Minowa Y, et al. Interdigitation zone and band restoration after treatment of diabetic macular edema. *Curr Eye Res* 2016;41:1229-34.
181. Ghosh S, Bansal P, Shejao H, et al. Correlation of morphological pattern of optical coherence tomography in diabetic macular edema with systemic risk factors in middle aged males. *Int Ophthalmol* 2015;35:3-10.

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>DMÖ</b>	: Diyabetik makula ödemi
<b>DR</b>	: Diyabetik retinopati
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>WESDR</b>	: Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>SD</b>	: Seröz makula dekolmanı
<b>RFF</b>	: Renkli fundus fotoğrafı
<b>FFA</b>	: Fundus floresein anjiyografi
<b>OKT</b>	: Optik koherens tomografi
<b>µm</b>	: Mikron
<b>RPE</b>	: Retina pigment epiteli
<b>ELM</b>	: Dış limitan membran
<b>DCCT</b>	: Diyabetik Kontrol ve Komplikasyon Çalışması
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>İGSÜ</b>	: İleri glikasyon son ürünleri
<b>ILM</b>	: İç limitan membran
<b>Non PDR</b>	: Non proliferatif diyabetik retinopati
<b>PDR</b>	: Proliferatif diyabetik retinopati
<b>FIELD</b>	: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
<b>ACCORD</b>	: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
<b>ERM</b>	: Epiretinal membran
<b>ODN</b>	: Optik disk üzerinde neovaskülarizasyon
<b>NVE</b>	: Başka bir alanda neovaskülarizasyon
<b>ETDRS</b>	: Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması
<b>KAMÖ</b>	: Klinik olarak anlamlı makula ödemi
<b>VMT</b>	: Vitreomaküler traksiyon
<b>PLGF</b>	: Plasental büyüme faktörü
<b>TNF-α</b>	: Tümör nekroz faktör-alfa
<b>IL-6</b>	: Interlökin 6
<b>ACE</b>	: Anjiotensin konverting enzim
<b>FAZ</b>	: Foveal avasküler zon
<b>SMK</b>	: Santral makula kalınlığı

<b>EZ</b>	: Elipsoid zon
<b>DRIL</b>	: Disorganization of the Retinal Inner Layers
<b>LFK</b>	: Lazer fotokoagülasyon
<b>PRF</b>	: Panretinal fotokoagülasyon
<b>EİDGK</b>	: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
<b>KRB</b>	: Kan-retina bariyeri
<b>AVD</b>	: Arka vitreus dekolmanı
<b>İRMA</b>	: İntraretinal mikrovasküler anormallik



## ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

### ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil-1** Avrupa'da yaşlanan popülasyona bağlı olarak beklenen diyabetik retinopati prevalansındaki tahmini değişiklik. **10**
- Şekil-2** Retina, retina pigment epiteli ve koryokapillarisin histolojik yerleşimi. **14**

### RESİMLER DİZİNİ

- Resim-1** Kistik tipte makula ödemi izlenen diyabetik hastanın sağ göz OKT kesitleri. **43**
- Resim-2** Kistoid makula ödemi bulunan diyabetik olguda vitreomaküler traksiyon. **44**
- Resim-3** Diyabetik makula ödemi olan olguda retina yüzeyinde epiretinal membran. **45**
- Resim-4** Diyabetik olguda sağ gözde seröz makula dekolmanı. **46**
- Resim-5** Diyabetik makula ödemi izlenen bir hastanın OKT kesitinde elipzoid zon düzensizliği. **48**
- Resim-6** Kistoid makula ödemi izlenen diyabetik hastanın sol göz OKT kesitinde retina iç katmanlarının disorganizasyonu. **48**
- Resim-7** Diyabetik kistoid dejenerasyonlu olguda retina iç katmanlarının disorganizasyonu (DRİL) ve elipzoid zon düzensizliği. **49**

## TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
<b>TABLULAR DİZİNİ</b>	
<b>Tablo-1</b> Hastaların diyabet ve ek sistemik hastalık verilerinin dağılımı.	41
<b>Tablo-2</b> İntravitreal enjeksiyon öncesinde cerrahi ve lazer öyküleri.	42
<b>Tablo-3</b> Tedavi öncesinde elde edilen optik koherens tomografi bulguları.	42
<b>Tablo-4</b> Sistemik hastalık verilerinin enjeksiyon sayısı ile ilişkisi.	44
<b>Tablo-5</b> Seröz makula dekolmanı, epiretinal membran, DRIL ve elipzoid zon düzensizliği olan ve olmayan hastalardaki enjeksiyon sayıları.	47
<b>Tablo-6</b> Optik koherens tomografi bulgularının sonuç görme keskinliği üzerindeki etkisi.	47