

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



DİABETİK MAKÜLER ÖDEMİN ANTI-VEGF İLE TEDAVİSİNDE

DİRENCE NEDEN OLAN OKÜLER ÖZELLİKLER

DR. YUSUF ZİYA GÜVEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. FERAY KOÇ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	40
6. ÖZET	47
7. SUMMARY	49
8. KAYNAKLAR	51

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince eğitimime çok büyük katkıda bulunan, her an desteğini hissettiren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Feray KOÇ'a minnetarım, çok teşekkür ediyorum. Eğitimimde emekleri geçen sayın Prof. Dr. Erdinç Aydın'a, Prof. Dr. Şeyda Karadeniz Uğurlu'ya, Doç Dr. Nazife Sefi Yurdakul'a, Doç Dr. Melike Balıkoğlu Yılmaz'a, Op. Dr. Berkay Akmaz'a ve Op. Dr.Emine Deniz Eğrilmez'e teşekkür ederim. Manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

KISALTMALAR

- DM:** Diabetes Mellitus
- DMÖ:** Diabetik Makular Ödem
- DRIL:** İç Retina Katmanlarında Düzensizlik
- DRP:** Diabetik Retinopati
- DRS:** Diabetik Retinopati Çalışması
- ELM:** Eksternal Limitan Membran
- ERM:** Epiretinal Membran
- ETDRS:** Erken tedavili Diabetik Retinopati Çalışması
- EZ:** Elipsoid Zon
- FAZ:** Foveal Avasküler Zon
- FFA:** Fundus flöresein Anjiyografisi
- GİB:** Göz İçi Basıncı
- HT:** Hipertansiyon
- ILM:** İntraretinal Limitan Membran
- İRMA:** İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
- İVTA:** İntravitreal Triamnisolon
- KAMÖ:** Klinik Anlamlı Makula Ödemi
- NPDRP:** Non Proliferatif Diabetik Retinopati
- NVD:** Diskte Neovaskularizasyon
- NVE:** herhangi bir yerde Neovaskularizasyon
- OKT:** Optik Koherens Tomografi
- PDRP:** Proliferatif Diabetik Retinopati
- PRP:** Panretinal Fotokoagülasyon
- PVD:** Posterior Vitre Dekolmanı
- RP:** Retinitis Pigmentosa
- RPE:** Retina Pigment Epiteli
- SRD:** Subretinal Dekolman
- VEGF:** Vasküler Endotelyal Growth Faktör
- VMT:** Vitreomakuler Traksiyon

GİRİŞ

Diabetik retinopati (DRP) en sık izlenen retinal vasküler hastalık olup ülkemizde ve dünyada görme özür lülüğüne neden olan patolojiler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bölgemizde yapılan bir araştırmada DRP 50 yaş üstü popülasyonda az görmenin 2. en sık nedeni, körlüğün ise 4. en sık nedeni olarak bulunmuştur(1). DRP'de görme kaybının en sık nedeni diabetik maküler ödemdir. Seksenli yıllarda ETDR çalışmasında klinik olarak önemli maküler ödemin tanımı yapıp, tedavisinde fokal veya grid lazerin doğal seyire göre görmeyi daha iyi koruduğu gösterildikten sonra diabetik maküler ödem (DMÖ) tedavisinde lazer standart tedavi olmuştur(2). İkibinli yıllarda Diabetic Retinopathy Clinical Research Network(DRCR.net) protokollerinde fokal ve grid lazerin uygulanış şekli,lazer şiddeti ve spot boyutu azaltılması şeklinde modifiye edilmiştir(3). Ayrıca optik koherens tomografi'nin (OKT) alet parkında yer alması ile bir çok araştırmada klinik anlamlı maküler ödem (KAMÖ) yerine merkezi tutulumlu ve merkezi tutulumu olmayan şeklinde sınıflamalar kullanılmaktadır. İki bin onluyıllarda yapılan araştırmalarla intravitreal anti vasküler endotelyal growth faktör(VEGF) uygulamaları DMÖ tedavisinde standart ilk seçenek haline gelmiştir(4-6). Anti VEGF enjeksiyonları her ne kadar DMÖ'de alternatif tedavilere göre görmeyi daha iyi koruma ve daha az yan etkiye neden olsa da, ihtiyaç duyulan seri enjeksiyonlar ile maliyeti yüksek bir tedavi yöntemi olup tedaviye yanıt sızlık oranları %20-65 seviyelerinde olabilmektedir(7, 8). Tedavide dirence neden olan özelliklerin belirlenmesi ve tedavi planlamasının buna göre yapılması tedavi başarısını artırabileceği gibi yan etkileri, maliyeti azaltabilir ve tedavi sürecini de kısaltabilir. Tedavide dirence neden olan oküler ve sistemik faktörleri belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir ancak gerçek yaşamda dirence neden olabilecek bir çok sistemik ve oküler faktör eş zamanlı bir hastada olabilmekte ve bu özelliklerin relatif etkilerini belirlemek güçleşmektedir. Bu araştırmada

tedaviye asimetrik yanıt veren bilateral DMÖ'li bir grup hasta incelenerek, sistemik özellikler denk iken, tedavide dirence neden olabilecek oküler özelliklerin ön plana çıkarılması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

1.RETİNA

Embriyoloji:

Retina nöroektodermden köken almaktadır. Retina 10 katmandan oluşmakla beraber tüm katmanlar optik vezikülden gelişmektedir. Optik vezikülün iç tabakasından sensoriyel retina tabakaları gelişmekte iken iç tabakadan retina pigment epiteli (RPE) gelişmektedir. Bu iki tabaka optik vezikülün kendi üzerine katlanması ile karşı karşıya gelmekte olup iki tabaka arasında potansiyel bir boşluk kalmaktadır. Bu iki tabaka arasında sıkı bağlantılar oluşmaz ve bizlerin klinik pratiğinde çok önemli bir yere sahip olan subretinal sıvı bu potansiyel boşlukta birikmektedir.

Optik vezikülün dış tabakası tek bir tabaka olarak kalır ve retina pigment epitelini oluşturur. Pigmentasyon 5. haftada başlar,6. haftada ise bruch mebranının iç tabakasının sekresyonu gerçekleşmektedir.

Optik vezikülün iç tabakası ise retinanın diğer 9 tabakasını oluşturmak için farklılaşmaya girer ki bu süreç hamilelik döneminde çok yavaş ilerler.

Optik vezikülün iç tabakasındaki hücrelerden fotoreseptörler, bipolar ve ganglion hücreleri oluşmaktadır.

Makulanın gelişimi ise 5. ayda başlar. Birçok yapının aksine ancak doğumdan sonra altıncı ayda tamamlanır. Aynı şekilde retinal damarlanmaya baktığımızda da gelişim 4. ayda başlar fakat periferik retina kadar uzanmaları 9. aya kadar sürmektedir.

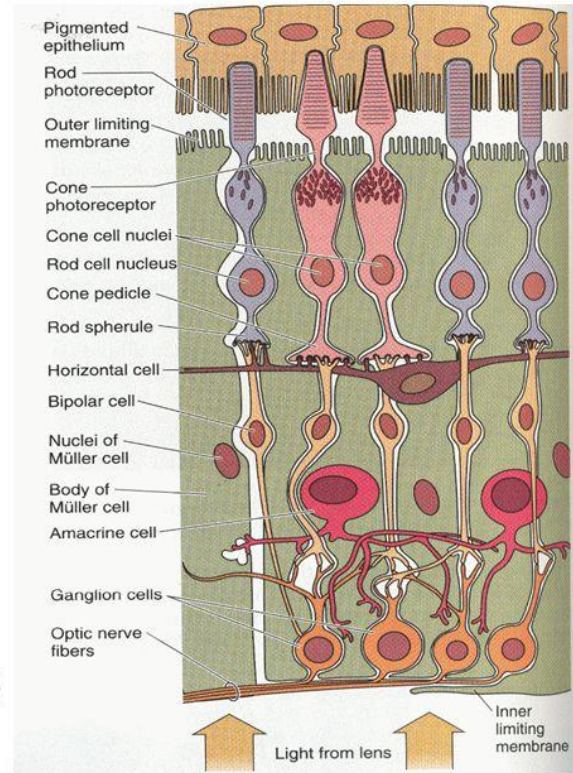
Mikroskopik Anatomi:

Retina periferde gittikçe incelen bir yapıya sahiptir. Ora serratada 0.1mm ekvatorunda 0.2mm makula periferinde 0.22 mm optik sinir yakınında ise 0.56mm civarında kalınlığa sahiptir. İç yüzeyi vitreus ile temas

halindeyken dış yüzeyi retina pigment epitelinden potansiyel bir boşluk ile ayrılmıştır. Periferde sensoriyel retina ora serrataya kadar uzanmaktadır. Retinada fotoreseptörler en dışta, bipolar hücreler ortada, ganglion hücreleri ise en içte yer alırlar. Bu hücreler arası gerçekleşen sinaptik bağlantılar pleksiform tabakaları oluşturmaktadır. İç katmanlar ile RPE arasındaki potansiyel boşluktan bahsedilmişti. Bunun sadece iki istisnası olup bu iki bölgede sıkı yapışıklık gösterir. Bunlar optik disk ve ora serratadır.

Mikroskopik olarak retinanın 10 katmanı mevcuttur.(Şekil-1)

- 1.pigment epitel
- 2.rod ve kon tabakası
- 3.dış sınırlayıcı memb, m. Limitans eksterna
- 4.dış nuklear tabaka
- 5.dış fleksiform tabaka
- 6.iç nuklear tabaka
- 7.iç fleksiform tabak
- 8.gangliyon hücre tabakası
- 9.optik sinir fibrilleri tabakası
- 10.iç sınırlayıcı membran(m.limitans int)



ŞEKİL-1

• Retina Pigment Epiteli:

Tek sıralı hücreler şeklinde olup bu hücrelerin bruch mebranına yapışık içeriğinde melanin olan hücreler olduğu bilinmektedir. Hücrelerin arasında zonula occludens denilen özel sıkı bağlantılar olması ışığın koroide

geçmesini önler ve kan retina bariyerini oluşturur. Pigment epitel hücrelerinin foveada periferde göre daha dar ve pigmentli olması sebebiyle fundus flöresein anjiografide (FFA) koroid flöresansı baskılandığı için fovea daha karanlık görülür.

Görevlerine baktığımızda;

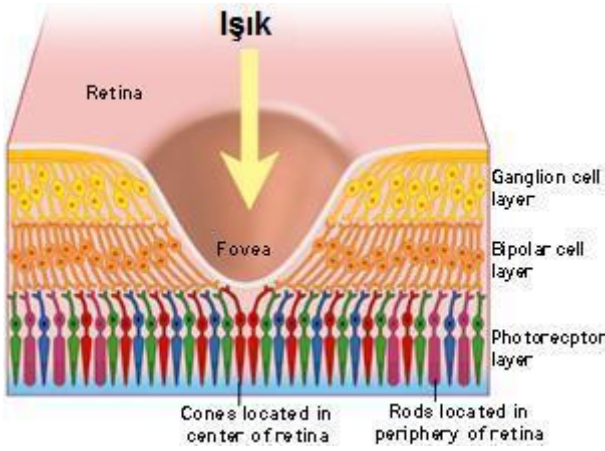
- a. Subretinal mesefeden sıvı transportu
- b. Oksijen difüzyonu
- c. Fotoreseptörler için vitamin A depolanması
- d. Dış segmentlerin pigmentle örtülmesi
- e. Dış segmentlerin fagositozu

- **Fotoreseptör Tabakası:**

Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücresi mevcuttur. Dış ve iç segment olmak üzere iki kısımdan oluşurlar. Dış segment fotosensiviteden, iç segment metabolik faaliyetlerden sorumludur. Fotoreseptör hücreleri görünür ışığı dalga boyuna uygun elektrik enerjisine çevirir. Bu uyarılar da ganglion hücre aksonları tarafından oluşturulan optik sinir ile beyindeki görme merkezine iletilir. Basiller yüksek hassasiyete sahip tek bir fotona cevap verebilen nokturnal reseptörler olarak da adlandırılırlar. Basiller daha loş ışıkta görev yaparken koniler güçlü ışıkta görev yapmaktadır. Santral makulada yani foveada koniler çok yoğun olmakla beraber hiç basil yoktur. Koniler yaklaşık 6 milyon civarındadır. Koniler 419 nm(mavi) 531 nm(yeşil) 558 nm(kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum absorbe etmektedirler. Koniler keskin ve aydınlıkta görmenin yanısıra renk ayırımından da sorumludurlar. Konilerin sayılarında merkezden periferde doğru azalma gözlenir.(Şekil-2)

Basiller konilerde daha dar ve uzundurlar. Basiller karanlıkta görmeden sorumludurlar. Sayıları yaklaşık koniler 20 katıdır, 120 milyon civarındadır.

Foveada basil bulunmamakla birlikte en yoğun oldukları yer foveola civarındır.(Şekil-2)



ŞEKİL-2

- **Dış Limitan Membran:**

Fotoreseptör dış segmentleri ile müller destek hücrelerinin uzantılarının sinaps yaptığı bölgenin adıdır. Gerçek bir membran değildir.

- **Dış Nükleer Tabaka:**

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu tabakadır.

- **Dış Pleksiform Tabaka:**

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu tabakadır. Bipolar hücreler mesajı vertikal olarak iç pleksiform tabakaya aktarırlar. Horizontal hücreler horizontal olarak hücrelerarası bağlantı sağlarlar. İç pleksiform tabakadan dış pleksiform tabakaya inhibitör mesajlar taşıyan nöronlar vardır.

- **İç Nükleer Tabaka:**

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu tabakadır.

- **İç Pleksiform Tabaka:**

İkinci nöron denilen bipolar hücreler ile üçüncü nöron ganglionlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu tabakadır. Foveolada bulunmaz.(Şekil-3,4)

- **Ganglion Hücre Tabakası:**

Üçüncü nöron da denilen ganglion hücre katıdır. İç pleksiform kat gibi foveolada bulunmaz.(Şekil-3,4) Merkezdeki ganglion hücreleri küçüktür ve bir tane bipolar hücre ile sinaps yaparlar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolarla sinaps yaparlar.

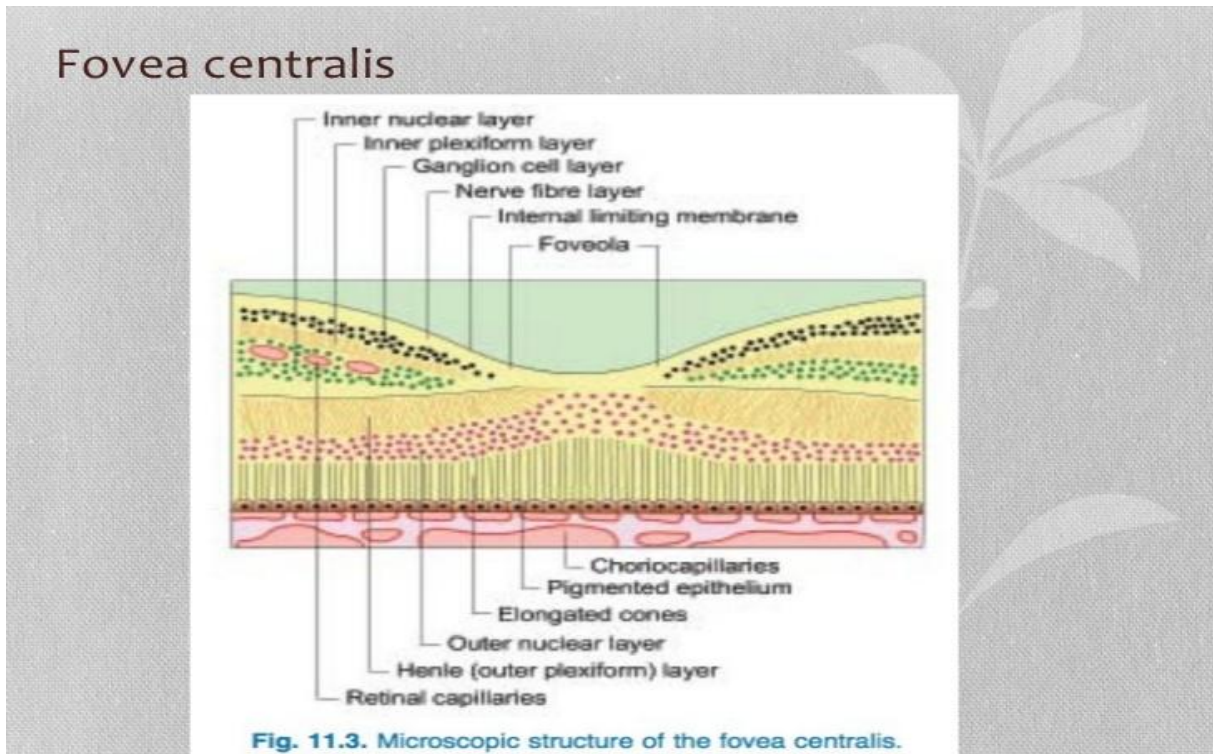
- **Sinir Lifleri Tabakası:**

Yaklaşık 1.2 milyon civarındaki ganglion hücresi aksonları,sinir lifleri katını oluşturur. Burada ayrıca retinal venler, arterler, astrositler, mikroglial hücreler ile oligodendrositler de vardır.

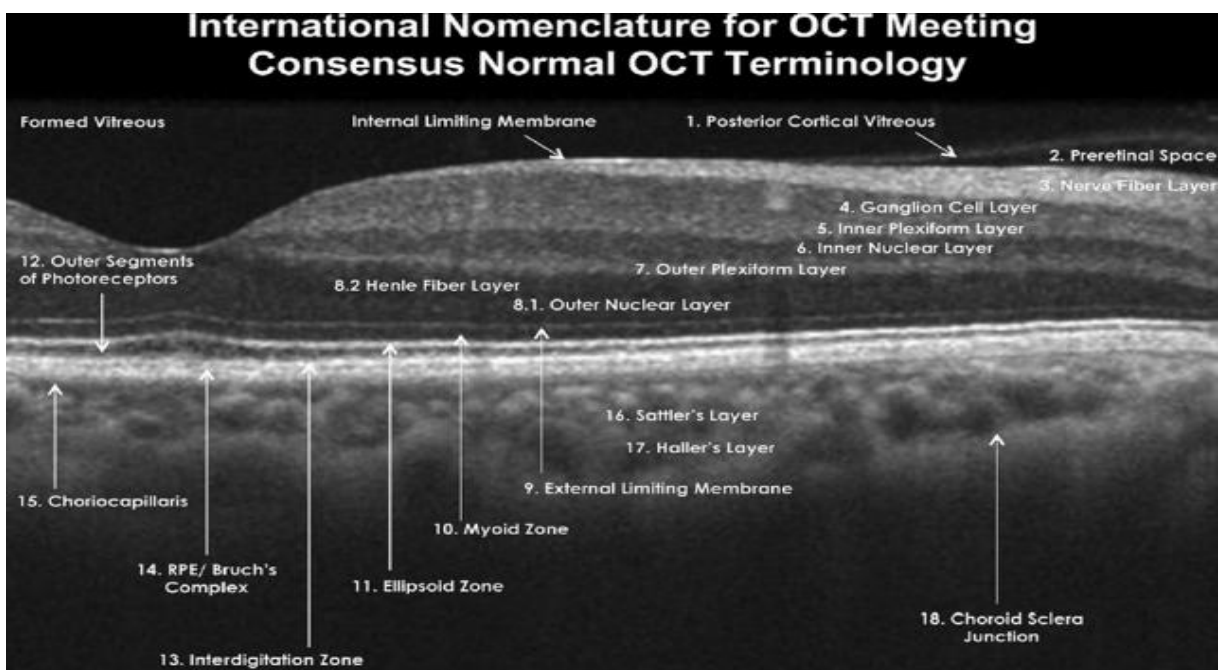
- **İç Limitan Membran (ILM):**

Retinanın en iç katı olan iç limitan membran, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzeyi düzgün olmasına karşılık, dış yüzeyi müller hücrelerinin uçlarından dolayı pürtüklüdür.

Şekil-3



Şekil-4



Topografik Anatomisi:

Retina topografik olarak makula (santral) ve periferik retina olarak ikiye ayrılır.

Santral makula bölgeleri şekil 5 ve 6'da görülebilir.

- **Makula:**

Makula histolojik olarak ganglion hücre tabakasında en az iki nükleus tabakası içeren bölge şeklinde tanımlanır. Umbo, foveala, fovea, parafovea, perifovea makulayı oluşturmaktadır. Santral alanın periferik retinadan farkı bu bölgede ganglion hücre tabakasının birkaç katlı olmasıdır. Vasküler arkadlar sınır alınırsa makula çapı yaklaşık 5-5.5 mm dir.

- **Fovea:**

Optik sinir başı merkezinden 4 mm temporal ve 0.8 mm inferiorunda yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır. Fovea kenarında ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabaka kalınlaşır. Fovea içerisinde iki tabakada kaybolur. Foveada sinir lifi ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakalar yoktur. Foveanın 0.55 mm çaplı santral bölgesi fotoreseptörler açısından yalnızca konilere sahiptir. İç limitan membran kalınlığı ve vitreus yapışıklıkları ters orantı göstermektedir, bu nedenle adhezyon foveolada en güçlüdür. Fovea merkezinde travmatik makula delinmeleri sık gözlenir. Fovea kenarı biomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklinde refle olarak gözlenir.

- **Foveala**

350 mikron çaplı yalnızca konilerin yer aldığı fovea çukurluğu şeklinde tanımlanır. Avasküler foveala kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir. Foveal avasküler zon (FAZ) olarak tanımlanan alan yaklaşık 500 mikron genişliğindedir.

Fovealanın merkezinde de yaklaşık 200 mikron çapında en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır.

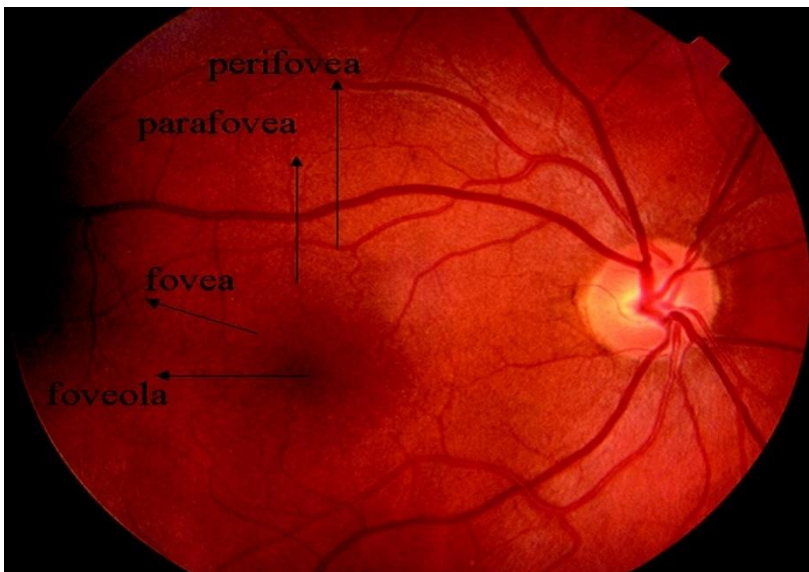
➤ **Parafovea**

Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde alandır. İ nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin artış ile karakterizedir. Bu alanda retina tabakaları artık regülerdir.

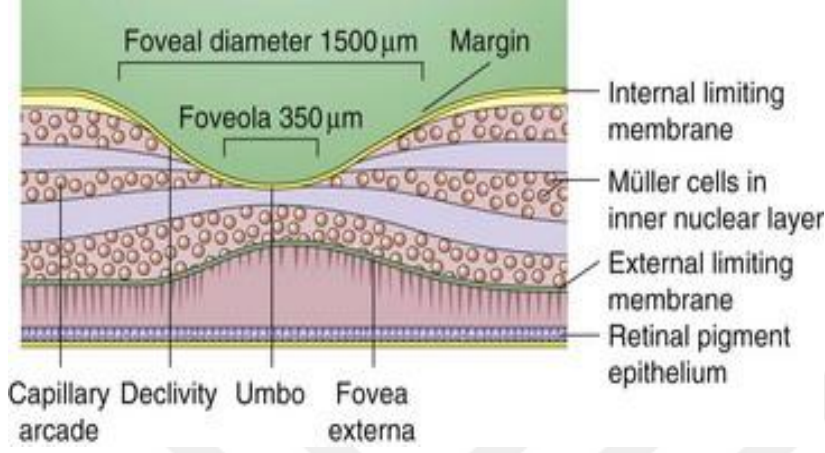
➤ **Perifovea**

1.5 mm genişliğindedir. Makula bölgesinin periferik zonu denebilir.

şekil-5



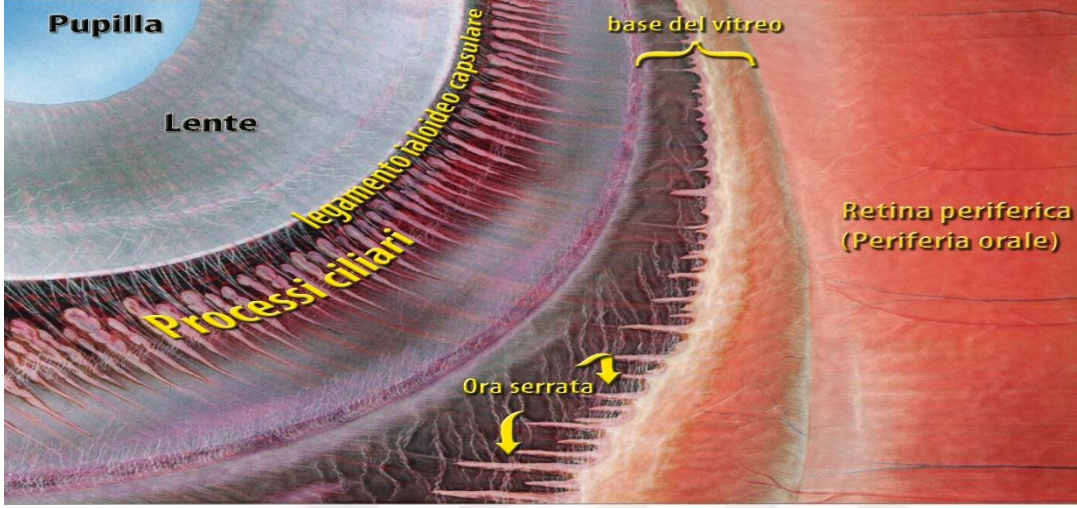
Şekil-6



- **Periferik Retina:**

Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça inceliyor ve pars plana non pigmente epiteli ile devam eder. Ekvator ora serrata ile perifovea arasındaki bölgedir. Ekvatorun önemi vorteks venleri ekvatordadır. Vorteks venleri saat 1,5,7,11 kadrantlarında bulunurlar. Retina ile silier cisminin birleştiği alan ora serrata denir. (Şekil-7) Ora serrata nazalde temporal ile kıyaslandığında daha öndedir. Ora serratanın genişliği ise temporalde 2mm nazalde 1 mm civarındadır. Nazal ora limbusunun 6 mm gerisinde, temporal ora ise limbusun 7 mm arkasındadır. Ekvator bölgesi ise ora serratanın 6-8 mm arkasındadır ve makula ekvatorun 18-20 mm arkasında yer alır. Ora serratadan optik sinire mesafe ise temporalde 32 mm nazalde ise 27 mm civarındadır. Rektus kaslarının insersiyoları oraya yakındır. Sadece üst rektus limbusun 7, 7.5 mm gerisindedir ve oranın arkasında kalmaktadır. Pars plana ise retinanın uç perifer noktasıdır. Pars plana ora serrata ile silier cisminin pars plikatası arasında bulunur. Silier cisim de pars plikata ve pars planadan oluşmaktadır. Lens veya retina hasarını önlemek için cerrahi pars plana insizyonunun optimal yeri fakik gözlerde limbustan 4 mm geride, psödo-fak gözlerde ise 3.5 mm geridedir.

Şekil-7



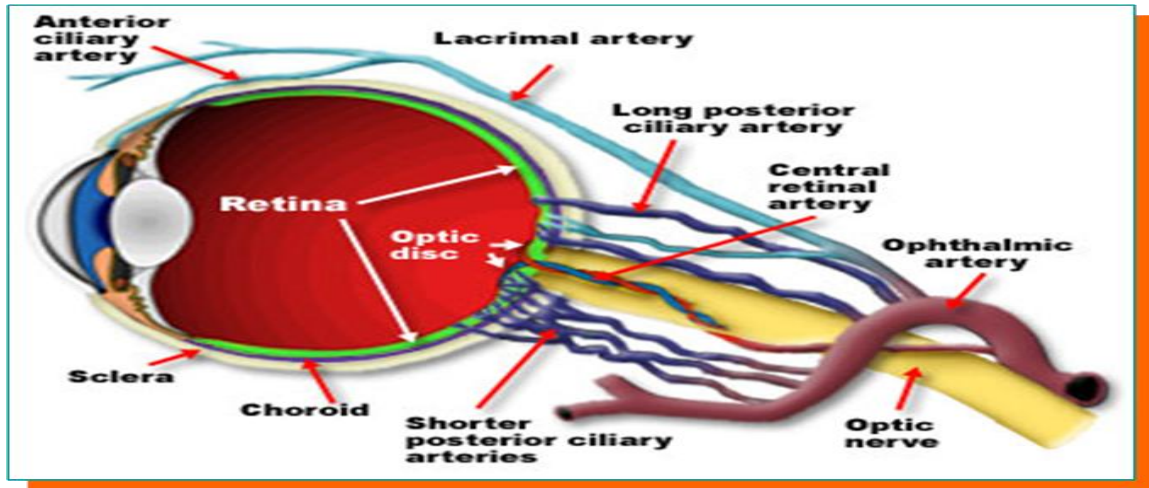
2.RETİNAL DOLAŞIM

Gözün arteriyel beslenmesi internal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından sağlanır. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun posterior silier arterler optik sinir etrafından globa girerler. Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini, koryokapillaris ile koroidal dolaşım beslerken, dış pleksiformdan iç limitan membrana kadar olan kısmını oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Venöz drenaja bakarsak,arterin optik sinirden girdiği gibi optik sinirden çıkar ve direkt kavernöz sinüse ulaşır. Koroidin venöz dolaşımı ise vorteks venleri aracılığı ile kavernöz sinüste sonlanır.

- **Santral Retinal Arter:**

Oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter papilladan yaklaşık 1 cm uzaklıkta optik sinire girer. (Şekil-8) Perifere doğru gittikçe arterler,arterioller ve kapillerlere dönüşürler. Diğer bir arter ise silioretinal arterdir. Posterior sililer arterden köken alır. Papillanın temporal kenarından çıkarak makula bölgesini sulamaktadır. Fundus flöresein anjiografisinde retina arterlerinden önce koroid ile eş zamanlı boyanmaktadır. Her insanda bulunmaz sıklığı %10 civarındadır.

Şekil-8



- **Santral Retinal Ven:**

Ora serratada venler arterlere göre daha perifere gitmektedirler. Retina santral veni oftalmik vene o da kavernöz sinüse dökülmektedir. Arterlerle çaprazlaşmaları siktir. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Yaklaşık oran %66 dır. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arter veni silerek gunn belirtisine yol açar.

- **Kapillerler:**

Arteriol ile venül arasındaki yapıya kapillerler denir. Koryokapiller ile retinal kapillerler farklılık gösterirler. Koryokapillerlerin duvarlarında geniş pencereler bulunur ve bu yüzden geçirgendirler fakat retina kapillerleri geçirgen değildirler. Ayrıca retina kapillerlerindeki endotel hücreleri zonula occludens denilen sıkı bağlantılarla birbirlerine bağlıdır. Endotellerin etrafından da kontraksiyon özelliğine sahip mikrovasküler dolaşımı düzenleyen perisitler bulunur. Normal bireylerde endotel/perisit oranı 1:1 iken diabetes mellitus'a (DM) bağlı diabetik retinopatili hastalarda bu oran perisit ölümü sebebiyle bozulmaktadır.

3.VİTREUS

Vitreus şeffaf ve avaskülerdir. Önde lens, zonuller ve silier cisimle komşu iken posterior sınırında optik disk ve retina vardır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve göziçi sıvılardan en çok humor aköze benzerlik göstermektedir. Yaklaşık hacmi 4.5 ml'dir. Vitreusun %99'u su olmakla beraber kalan kısmında en çok hyaluronik asit yapılı kollajen matriksten oluşmaktadır. Özgül ağırlığı yaklaşık 1.0053 tür. Ağırlığı ise yaklaşık 4 gramdır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve göz içi sıvılardan en çok humor aköze benzerlik göstermektedir. Vitreus retinada özellikle bazı yerlere sıkı yapışıklık gösterir. Yaşlanma ile beraber vitreus yerinden ayrılırken sıkı yapışıklık bulunan yerlerde çekinti uygulayarak dekolmanlara sebep olabilir. Eğer sorunsuz ayrılma gerçekleşirse buna posterior vitre dekolmanı denmektedir. Özellikle iki bölgede sıkı yapışıklığı mevcuttur. Önde silier cismin pigmentsiz epiteline (diğer bir tabirle vitreus bazına) çok sıkı tutunmakta iken arka sınırda optik çevresine çok sıkı tutunmaktadır. Dikkat etmek gerekir ki optik disk çevresine çok sıkı tutunan vitreus optik diskin kendisine ise yapışık değildir, hatta bağlantısı yoktur. Bazı vasküler alanlara da sıkı yapışıklar mevcuttur. Zayıf yapışıklık alanları ise özellikle lens, silier processler ve zonüller, fovea, optik disk ve lattice dejenerasyonu mevcut ise lattice dejenerasyonunun etrafıdır.

- **Kortikal Vitreus:**

Vitreusun lense ve retinaya komşu olan alanıdır. Önde bir çöküntü yapar ve lentiküler fossa denilen bu bölgede lens oturur. Kortikal vitreus bu bölgede yoğunlaşarak ön hyaloid membran adını alır ve özellikle de gençlerde lens arka kapsülüne sıkı bir yapışıklık göstermektedir. Buna Weigert ligamanı denilmektedir.

- **Santral Vitreus:**

Vitreusun santrali daha az kollejen içerdiği için kortikal vitreusa göre daha az yoğundur. Anne karnında lensten optik diske doğru uzanan hyaloid kanaldaki hyaloid arter doğum sonrası regrese olur. Bazen bu tunica vasculosa lentis denile yapı regrese olurken sıklıkla inferonazal yerleşimli olmak üzere lensarka yüzünde bir leke olarak izlenir ve buna Mittendorf lekesi denir.

DİABETİK RETİNOPATİ

Epidemiyoloji:

DM; insülin yokluğu (tip 1 DM) ya da daha çok insülin direnci (tip 2 DM) ile seyreden vasküler ve sinir tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. Birçok yeni teknoloji ve insülin ya da diğer oral anti diabetiklerin keşfi ile diabetin komplikasyonlarında ciddi bir azalma mevcuttur. Diabetik retinopati ise lokal oküler faktörlerin yanısıra sistemik faktörlerin de etkili olduğu bir DM komplikasyonudur(9). Mikrovasküler komplikasyonlara bakıldığında en sık mikrovasküler komplikasyon DRP'tir. DRP prekapiller arterioller, kapillerleri, venülleri tutan bir mikroanjiopatidir.

DRP'nin ortaya çıkışı tip1 ve tip2 DM'da farklılık göstermektedir. Tip 1 DM'larda DRP gelişme sıklığı DM başlamasının puberte öncesi, 30 yaş altı olup olmadığına, tip 2 DM larda ise 70 yaş üstü olup olmadığına göre değişkenlik gösterir. Tip 1 DM'dan en erken 3 ila 5 yıl sonrasında DRP gelişimi gözlenmekte iken retinopati kontrolü buna göre birkaç yıl sonra yapılabilmekte iken, tip 2 DM da diabetin başlangıç yaşı bilinemediğinden

retinopati kontrolünün hemen yapılması tavsiye edilmektedir.

Diabet dünya genelinde önlenabilir körlük nedenlerinde 5. sırada bulunmaktadır. DRP'ye bağlı gelişen körlük nedenleri ise makular ödem ve proliferatif DRP'ye (PDRP) bağlı gelişen komplikasyonlardır.(göz içi kanama vb.)

Diabetle ilişkili retina hastalığından etkilenen toplam popülasyonun, 2013 istatistiklerine göre 382 milyon olduğu ve 2025 yılına kadar 592 milyonu geçmesi bekleniyor(10). DM'da DRP'nin gelişme sıklığına bakacak olursak; Amerika Birleşik Devletleri'nde Framingham grubu tarafından diabeti alt gruplara ayırmadan yapılan çalışmada herhangi bir düzeyde retinopati; 5 yıldan kısa süreli diyabetiklerde %5, 5-9 yıl arasındakilerde %30, 10-14 yıl arasındakilerde %45 ve 15 yıldan uzun süreli hastalarda %62 olarak bildirilmiştir(11).

Türkiye'de ise 20 yaş üzerindeki nüfusa bakıldığından rastlanan DM sıklığı %13.7'dir. Diabetik popülasyondaki DRP sıklığına bakıldığında ise % 2.7-11 dolaylarındadır(12).

Risk Faktörleri:

Kan glukoz seviyeleri DM progresyonunda ve doğal olarak DM'a bağlı komplikasyonlarda önemli prognostik faktörlerin başında gelmektedir. Uzun süren hiperglisemi diabette görülen vasküler patolojilerin ana kaynağıdır. Tam aydınlatılamasa da muhtemel bazı mekanizmalar; kronik hiperglisemi oksidatif stresi tetikleyebilir, glukoz proteinlere non enzimatik bağlanarak bozulmayan ve patofizyolojiye yol açan glikolize proteinlere dönüşür. Hastaların dönem dönem glukoz seviyelerinin yani şeker değerlerinin normal seyrettiğini iddia etse de çoğu zaman böyle olmadığı bilinmektedir. Bunun en önemli sebebi hastaların kendileri evde glukometreyle baktıkları bazı zamanlarda iyi değerleri olsa da bunu genellemek bizi yanıltıcı düşürür. Bu yüzden artık ortalama değer olarak bize yardımcı olan HbA1c seviyelerini baz almaktayız. HbA1c düzeyinin düşürülmesi, DRP gelişimi ve ilerlemesini engelleyebilir. DM olan

hastalarda istenen HbA1c seviyesi genelde %7'nin altıdır.

Kan basıncı yani hipertansiyon(HT) ile de DRP gelişimi açısından ilişki bulunmaktadır. Normal sınırlarda tutulması DRP gelişimini önleyici veya DRP var ise progresyonunu önlemede elzemdir.

Mikroalbüminüri, proteinüri, nefropati ile de DRP gelişimi ve seyri arasında ciddi ilişki mevcuttur. DRP mevcut olan bireylerde 5 yıl içinde nefropati gelişme riski neredeyse %50 gibi korkutucu bir orandadır(13).

Hastalık süresi de DRP ve DMÖ için önemli bir risk faktörüdür. DM ne kadar erken yaşta başlarsa DRP gelişme riski o kadar artmaktadır.

“Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy” (WESDR)'ye göre 15 yıl takip edilen DM hastalarında DMÖ prevalansı yaklaşık %20'dir(14). DMÖ; PRDRP ile olabileceği gibi sanılanın aksine NPDRP evresinde de ciddi şekilde karşımıza çıkmaktadır. Daha NPDRP evresindeki görme kaybından sorumlu DMÖ'dir.

Ayrıca terapötik etkenler de DM'lu hastalarda DMÖ'ü arttırmaktadır. Örneğin katarakt operasyonu geçiren diabetik makular ödemli hastalarda ödemde ilerleme, diabetik makular ödemi olmayan DRP'li hastalarda da ödem geliştiği gözlenmiştir(15). Yapılan bir diğer çalışmada buna etki eden enflamatuvar sitokinler araştırılmıştır. Yüksek riskli PDR'li hastalarda uygulanan panretinal fotokoagülasyon (PRP) sonucu olan ödem artışı IL-6 ve RANTES ile ilişkili bulunurken VEGF ve SDF-1 ile ilişkili bulunmamıştır(16).

Diğer bir örnek de DMÖ için eskiden elimizdeki tek ve efektif tedavi yöntemi olan panretinal fotokoagülasyonun ciddi yan etkilerinden biri de oluşan enflamasyon sonrası diabetik makuler ödemi arttırmasıdır(17). Eğer PRP uygulanması gereken hastalarda DMÖ mevcut ise önce DMÖ tedavi edildikten en az 1 ay sonra PRP tedavisine başlamak ödem progresyonundan hastayı korumaktadır.

Diabetik Retinopati Patogenezi:

DRP'de temel olay mikrovaskülopatidir. Alttaki mekanizma tam aydınlatılamasa da rol alan çeşitli faktörler vardır. Bunlardan birincisi intrasellüler sorbitol birikimi, serbest radikal artışına bağlı oksidatif stres, ileri glutasyon ürünlerinin birikimi, çeşitli protein kinaz C izoformlarının yoğun aktivasyonudur. İkinci olarak kapiller endotelinde proliferasyon, etrafındaki perisitlerde ciddi azalma, bazal membranın kalınlaşması bu değişimler sonucu kapiller geçirgenliğinde ciddi hasar oluşmasıdır. Bu durum klinik pratikte karşımıza retina içi hemorajiler sert eksuda ve ödem şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Trombosit agregasyonu da eklendiğinde retinal hipoksi gelişmektedir. Hipoksi sonucu arteriovenöz şantlar, neovaskularizasyonlar ve yumuşak eksudalar gelişmektedir.

DRP'de Lezyonlar:

1. Mikroanevrizma:

Perisitlerin zayıfladığı, azaldığı alanlarda artan intraluminal basınç sonucu oluşan lokalize genişleme alanları olarak tarif edilir. Genellikle iç nükleer tabakadaki iç kapiller pleksusta gelişmektedirler. Çoğunlukla arka kutupta bulunurlar. DRP'nin ilk bulgusudur. FFA'de erken venöz evrede ufak parlak noktalar şeklinde görülür.

2. İntraretinal Kanamalar:

Kanamalar yerleştikleri retina katına göre değişmektedir. Sinir lifi tabakasındaki kanamalar alev şeklindedir. Dış pleksiform iç nükleer tabaka arasındaki hemorajiler dark round denilen koyu yuvarlak hemorajilerdir. Kanamalar FFA'de gölgeleme yaparak hipoflöresan görünmektedirler.

3. Eksudalar:

Dış pleksiform tabakada, normal ve ödemli retina birleşim yerlerinde yer alan sert sarı keskin sınırlı serum lipoproteinleri sert eksuda olarak adlandırılmaktadır. Küme halinde olurlarsa eğer sirsine eksuda olarak isimlendirilirler. Genellikle kendiliğinden makrofajlar tarafından fagosit

edilerek rezorbe olurlar. Yumuşak eksudalar ise cotton wool spot da denilen atılmış pamuk manzarası şeklinde sinir lifi tabakasındaki küçük enfarktlerdir. Arteriolar staz sonucu oluşmaktadır. Eksudalar, FFA'de hipofloresan görünmektedirler.

4. Venöz Boncuklanma:

Ven duvarlarında incelme ve dilatasyon olmasıdır. Retinal kan dolaşımının yavaşladığına işaret eden bir bulgudur.

5. İRMA (intraretinal mikrovasküler anomaliler):

Retinal arterioller ve venüller arasındaki arteriovenöz şantlardır. Kapiller yatak bypass edildiği için sıklıkla kapiller hipoperfüzyon alanlarında gözlenirler. Neovaskularizasyonla karışabilir. Ayrımında önemli olan iki nokta; ilk olarak IRMA iç limitan membranı aşmaz, ikinci olarak da IRMA FFA'de sızıntıya yol açmaz.

6. Makula Ödemi:

Makula ödemi DRP'li hastalarda görme kaybı ve körlüğün başlıca sebeplerindendir. Yukarıda anlatılan IRMA, kapiller ve mikroanevrizmalardan sızan proteinler ve diğer plazma proteinleri sonucu ödem gelişir.

Buraya kadar sayılan tüm bulgular NPDRP için ortak bulgulardır.

7. Neovaskularizasyon:

İç retina katlarına kadar uzanan iskemiye sekonder gelişirler. İskemi sonucu salınan anjiogenik faktörler tarafından stimüle edilmektedirler. Retina yüzeyinde (NVE) ve optik disk başında (NVD) görülen neovaskularizasyon, zamanla ILM'yi delerek vitreus boşluğuna doğru ilerler. FFA'de geç evrede hiperfloresans ve sızıntı şeklinde görülürler.

8. Preretinal ve Vitreus Hemorajileri:

Neovaskularizasyon PDRP'nin en önemli bulgusudur. Oluşan yeni damarlar genellikle arka hyaloide bağlıdır. Retina yüzeyi hatta biraz retina önüne yerleşmişlerdir. Eğer yeni vaskularizasyon alanları üzerinde vitreus traksiyonu gelişecek olursa ya da posterior vitre dekolmanı (PVD) gelişecek olursa kanama meydana gelir. Bu hemorajinin lokalizasyonu ya retina önüdür ya da arka hyaloid ile retina arasında yani subhyaloid alandadır.

9. Traksiyonel Retina Dekolmanı:

Neovaskularizasyona fibröz proliferasyon eşlik edecek olursa ve PVD gelişecek olursa traksiyonel retina dekolmanı meydana gelir.

10. Rubeozis İridis:

Ciddi boyutlarda retinal iskemi durumlarında iris kenarından açıya uzanan damarlar görülmesidir. Tedavisi zor glokoma sebep olabilir.

Neovaskularizasyon, traksiyonel dekolman ve retina içi, vitre içi hemorajiler, rubeozis iridis PDRP'nin başlıca bulgularıdır.

Diabetik Retinopati Sınıflaması:

Evreleme için çeşitli çalışmalar olsa da günümüzde en yaygın baz alınan çalışma Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması(ETDRS)'dir.

• NPDRP:

1.Hafif NPDRP: Hafif düzeyde mikroanevrizma ve kanamalar(orta seviyede olmayacak kadar)

2.Orta NPDRP:Daha yoğun hemoji ve kanamalar(1 kadrandan fazla olmayacak şekilde venöz boncuklanma), cotton wool spotlar,yumuşak eksudalar.

3.Ciddi NPDRP:

4-2-1 kuralı geçerlidir.

- 4 kadranda ciddi hemoraji varlığı
- 2 veya daha fazla kadranda anlamlı venöz boncuklanma
- 1 veya daha fazla kadranda IRMA

Yukarıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması.

- **PRDRP:**

Hafif Orta PDRP:

Yüksek riskli PDRP den az olmak şartı ile NVE veya NVD bulunmasıdır.

Yüksek Riskli PDRP:

- İVH veya preretinal hemoraji
- NVD (1/3 disk alanından fazla olmak şartı ile,İVH olsun ya da olmasın)
- NVE (1/2 disk alanından fazla olmak şartı ile,İVH ile olması zorunlu)

DİABETİK MAKULA ÖDEMİ

Fizyopatoloji:

RPE'nin normal işlevini sürdürmesi ve kan retina bariyerleri ile elektrolit,sıvı ve diğer moleküller retina dışına pompalanarak retinal stabilite sağlanır. Daha önce bahsedildiği gibi iç kan retina bariyeri vasküler endotel hücreleri arasında iken dış kan retina bariyeri RPE hücreleri arasındadır. İç kan retina bariyerinin bozulması, RPE hücre hasarı, vasküler permabilite artışı, perisit kaybı gibi çeşitli faktörlerin etkisi makula ödeminde rol oynamaktadır. Makula ödemi PDRP veya NPDRP'de rol oynar. Perisit endotel ilişkisi ile olan mekanizma şu şekildedir. Endotel hücreleri arası bağlantılar bilindiği gibi iç kan retina bariyerini oluşturmaktadır. Perisit hücreleri ise endotellerin etrafında olan esneklik özelliği olan hücrelerdir. DM sonucu gelişen kapiller hasarla oluşan endotel proliferasyonu,bazal membran kalınlaşması ve perisit kaybı sonucu damar

lümüni daralır bunun sonucunda eritrosit ve trombosit aggregasyonu kolaylaşır. Damar lümüni tıkanınca dilatasyon meydana gelir. Dilate olan damarlardan kan retina bariyeri bozulması sonucu plazma proteinleri ve plazma bileşenleri ekstrasellüler alana geçer. Makulanın zayıf damarlanması sonucu ekstrasellüler alana geçen sıvı emilemez. Ödem oluşur. Bakıldığında en çok dış pleksiform iç nükleer tabaka arasında sıvı birikimi gerçekleşir.

Diğer faktörlere bakılacak olursa epiretinal membran (ERM) ve vitreomakuler traksiyon (VMT) mekanik etki ile retina kapillerine çekinti uygulayarak sızıntı ve ödeme sebep olabilirler.

İnflamatuar mediatörler, prostoglandinler, serbest oksijen radikalleri de DM'da olmasa da iç kan retina bariyerini bozarak birçok hastalıkta makuler ödeme sebep olmaktadır. Bunlara örnek olarak post op katarakta bağlı KMÖ, Behçet hastalığındaki makuler ödem, harada hastalığı sonrası gelişen makuler ödem verilebilir.

Retinitis pigmentosa (RP) gibi herediter hastalıklar ve çeşitli sistemik ilaçlar da makula ödemeine sebep olabilmektedir. Örneğin epinefrin salınan prostaglandin miktarını arttırıp iç kan retina bariyerini bozarak makula ödemeine yol açmaktadır.

Makular ödem tanı yöntemleri:

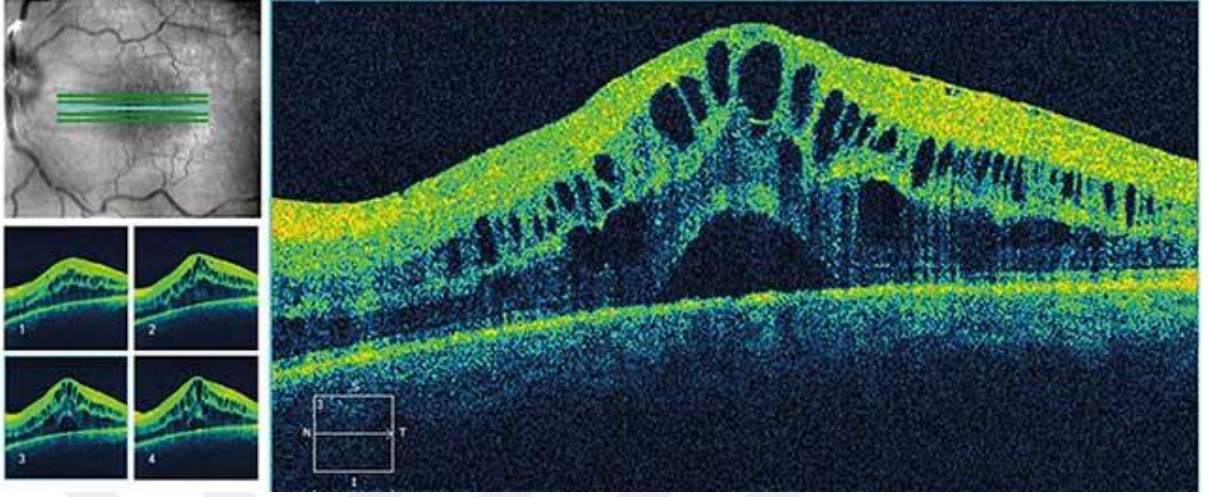
- **Oftalmoskopi:**

Günümüzde indirekt oftalmoskopi ile biomikroskopide muayene rutin haline gelmiştir.

- **Optik Koherens Tomografi:**

Günlük pratiğimize tamamen yerleşmiş yüksek sensiviteye sahip bir yöntemdir. Non kontakt ve non invaziv oluşu ayrıca avantajdır. Makula ve

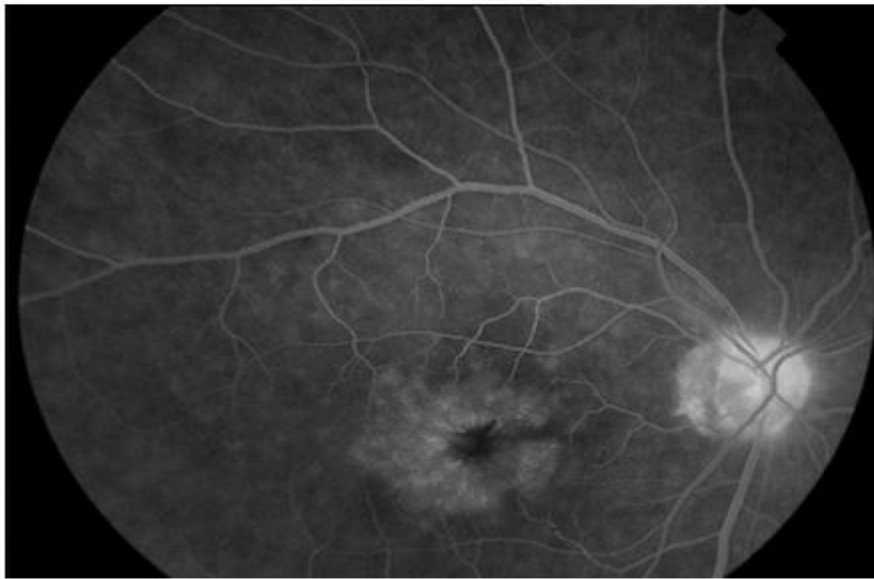
çevresindeki ERM,VMT gibi patolojileri de göstermektedir. Yapılan çalışmalar %90'lara varan oranlarda makula ödeminin tespitinde güven veren bir tanı yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır(18).(Şekil-9)



Şekil-9

- **Fundus Flöresein Anjiografi:**

Diabete bağlı makular ödem tedavisinde OKT'den sonra daha geride kalmış olsa da hala yararlı bir teşhis yöntemidir. Hastaların diabete bağlı vasküler patolojilerini saptarken olmazsa olmaz tanı yöntemimiz olan FFA aynı zamanda makula etrafında oluşan sızıntıları ve dolayısıyla ödemi de göstererek bize tanıda yardımcı olmaktadır.(Şekil-10)



Şekil-10

- **Renkli Fundus Fotoğrafı:**

Diabete bağlı makuler ödemde diğer yöntemler kadar ön planda olmasa da DRP'nin prognozunda yararlı, kullanılan bir tanı aracıdır.

Diabete Bağlı Makular Ödem Tipleri:

- **Diffüz Makula Ödemi:**

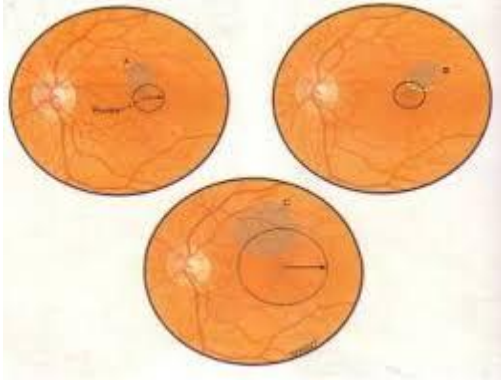
Makula merkezini, yani foveal avasküler zonu da içine alan iki ya da daha fazla disk çapı büyüklüğündeki retina kalınlaşmaları diffüz diabetik makula ödemi olarak tarif edilmektedir. Diffüz retinal ödemin sebebi yoğun kapiller sızıntıdır. Diffüz ödemde iç kan retina bariyerindeki yaygın bozukluğun yanı sıra RPE pompa fonksiyonundaki bozulma da büyük pay sahibidir. Fokal ödeme göre daha az sert eksuda birikimleri gözükür. Diffüz ödemde ayrıca kistoid değişiklikler yaygın görülür. Diğer bir farklı özelliği de erken dönem FFA'de retina kapiller yatağının görünürlüğünün artmış olmasıdır.

- **Fokal Makula Ödemi:**

Makula merkezinden 1 disk çapı(1500µ) uzaklıktaki bir alanda yer alan lokalize retina kalınlaşması olarak tanımlanır. Mikroanevrizmalardan oluşan sızıntı ana sebebidir. Bu sızıntıların sıvı komponentlerinin zamanla rezorbe olması ile içindeki lipit ve lipoprotein türevleri retinanın iç ve dış pleksiform tabakalarında birikir ve sert eksudaları oluşturur. ETDRS çalışmasının klinik anlamlı makuler ödem (KAMÖ) tanımlaması baz alınarak fokal ödemin düzeyi belirlenmektedir.

- **KAMÖ: (Şekil-11)**

- Makula merkezi ya da 500 mikron çevresinde retinal kalınlaşma
- Makula santrali ve 500 mikron alan içindeki eksuda, retinal kalınlaşma ile birlikte ise 500 mikron dışında da olabilir.
- Herhangi bir parçası makula santrale 1 disk çapı mesafede olacak şekilde 1 disk çapı ya da daha büyük retinal kalınlaşma.



Şekil-11

- **İskemik makulopati:**

Retinal iske mi DRP'nin en önemli sorunlarından dır. Kapillerde gelişen non perfuzyon alanları sonucu FFA'de hipofloresan alanlar görülür. Foveal avasküler zon genişler.

Tedavi:

- 1. Sistemik Faktörlerin Düzenlenmesi**

- 2. Lazer Fotokoagulasyon**

- **Fokal**
- **Grid**
- **Panretinal**

- 3. Farmokolojik Tedavi**

- **İntravitreal anti vaskuler endotelyal growth faktörler**
- **İntravitreal steroidler**

- 1. Sistemik faktörler:**

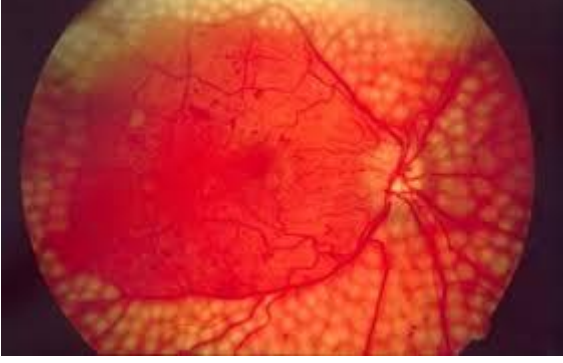
Çeşitli sistemik faktörler diabetik retinopatıyı etkiler. DRP gibi mikrovasküler komplikasyonların kontrolünde glisemik kontrol çok önemlidir. Glisemik kontrol denince ve DRP prognozu ile doğrudan ilişkili olan HbA1c akla gelmektedir(9). Önerilen HbA1c nin %6.5'un altında tutulmasıdır. Çok merkezli büyük bir çalışma olan United Kingdom

Prospective Diabetes Study Group glisemik kontrolün önemini vurgulamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına bakarak HbA1c'de her birim düşüş komplikasyon riskini yaklaşık %35 düşürmektedir(19).

2. Lazer Tedavisi: (şekil-12)

İki önemli büyük, ileriye dönük, çok merkezli, randomize çalışma; Diabet Retinopati Çalışması (DRS) ve Erken Tedavi Diabet Retinopati Çalışması (ETDRS) diabetik retinopatinin lazer tedavisi için kılavuzlar geliştirdi(20-22). DRS'de özellikle PDR'li hastalarda PRP'nun görme kaybı riskini %60 lara kadar azalttığı belirtildi. ETDRS ise PDR olmayan hastaların da PRP'dan fayda görebileceğini gösterdi. Ama bilinmelidir ki literatürde PRP tedavisinin yan etkilerinden de bahsedilmiştir. Başlıca yan etkileri kontrast sensitivite, görme keskinliği, renkli görmede azalma ve görme alanında daralmadır(23).

1969'da diabetik retinopati için lazer tedavisinin gelişmesinden bu yana, lazer retinal fotokoagülasyon hastalığın tedavisinde temel bir rol oynamıştır. Randomize kontrollü çalışmalar, PRP ve fokal / grid maküler lazer tedavisinin faydalarını açıkça göstermiştir(23). Lazer teknolojisindeki gelişmeler Pascal yöntemi ile devam etmekte olup bu yöntem sayesinde DRP'li hastalara daha çabuk ve daha konforlu tedavi sunulmaktadır. Yeni pilot çalışmalarda da subtreeshold diod lazer denenmektedir. Yeni lazer yöntemleri ile anti VEGF ajan kombinasyonları da denenmektedir fakat gerek yan etkileri gerekse büyük çalışmalarda gösterilen kombine tedavinin anti VEGF tedaviye üstünlüğünün gösterilememesi lazer terapisini ikinci plana atmıştır.



Şekil-12

3. İntravitreal Steroid Uygulamaları:

Steroidlerin tıp dünyasındaki anti inflamatuvar etki mekanizmasından göz içinde de yararlanmak temel amaç olmuştur. İntravitreal triamnisolün (İVTA) çeşitli hayvan deneylerinden 4 mg'a değin toksik olmadığı gösterilmiştir. İVTA'un yan etkilerine bakıldığında ise en sık göz içi basınç artışıdır(24). İkinci sırada katarakt gelmektedir. Özellikle psödofak ve afak hastalarda görülen psödohipopiyon etkisi de diğer bir yan etkisidir. En korkutucu yan etkisi ise doğal olarak endoftalmidir.

Artık 0.7 mg dexametazon içeren implantlar kullanılmaktadır. Benzer yan etkilere sahip olmakla birlikte implant olduğu için 6 aya kadar göz içine salınım devam etmektedir. Avantajı ise triamnisolona göre daha kolay suda erimesi ve trabekuler ağa afinitesinin az olması dolayısıyla daha az göz içi basınç (GİB) artışına yol açmaktadır(25).

İntravitreal steroidler özellikle psödofak gözlerde tercih edilmelidir ki iyatrojenik kataraktan korunabilelim.

4. Anti VEGF ajanlar:

VEGF anjiogeneziste başrolü oynayan ganglion hücreleri, endotel, RPE hücreleri tarafından salgılanan bir faktördür. Dört izoformu mevcuttur. Bunlar; VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189, VEGF-206'dır. Ülkemizde kullanılan iki ajan ranibizumab ve aflibercepttir.

• Ranibizumab:

VEGF-A'ya spesifik rekombinan insan monoklonal antikorudur. Molekül ağırlığınının 48.000 D olması yani düşük olması retinanın tüm katmanlara

kolay penetre olmasını sağlar. Bu tedavi önce senil makula dejenerasyonu daha sonrasında da DMÖ ödem için "Food and Drug Administration" (FDA)'den onay almıştır. RESTORE çalışmasında DMÖ'de ranibizumab monoterapi, lazer monoterapi ve bu ikisinin kombinasyonları kıyaslanmıştır. Çalışma göstermiştir ki görme keskinliği artışı açısından en iyi kol ranibizumab monoterapidir. Yavaş yavaş lazer tedavisinin ikinci planda kalmasını destekleyici bir sonuçtur(26).

Çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar DMÖ tedavisinde tek başına ranibizumabın tek başına lazer veya triamnisolon tedavisine göre daha efektif olduğunu göstermiştir. Bu durum ETDRS çalışmalarındaki lazer tedavinin altın standart olma durumunu bozmuştur(26).

- **Aflibercept:**

Bir füzyon proteini olup VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve ayrıca plasental büyüme faktörünü de inhibe ederler. DMÖ'de yine ranibizumab gibi lazer uygulamalarını ikinci plana atacak çalışmalar ile desteklenmiştir. Bu çalışmalardan bazılarını örnek verecek olursak; aylık aflibercept uygulamalarından sonra 6 ay sonra lazer fotokoagulasyona göre daha etkili olduğu görülmüştür(27). Diğer bir örnek de VIVID/VISTA çalışmalarıdır(28).

Anti VEGF tedavilerin komplikasyonlarına bakacak olursak; en korkutucusu endoftalmidir fakat %0.14 düzeyindedir(29). Ayrıca retina dekolmanına vitre içi hemorajiye katarakta da yol açabilirler. Daha da önemli yan etkileri miyokard enfarktüsüne yol açabilmektedirler(30).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyularak ve hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır. Ağustos 2016 Ekim 2018 tarihleri arasında kliniğimiz retina biriminde diabetik retinopati(DRP)'ye bağlı diabetik makular ödem tanısı alan ve tedavisinde anti VEGF enjeksiyonu planlanan hastalar prospektif olarak incelendi. Tüm hastaların düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, ön arka segment muayenesi, göz tansiyonu ölçümü, SD OCT(Cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) ile optik sinir, makula görüntülenmesi ve FFA'ye engel teşkil edecek bir durum yoksa FFA uygulandı. Ayrıca hastaların tümünde tedavi başlangıcında laboratuvar incelemeleri yapılarak, hastalar; Hb A1c seviyesi, kan lipid seviyeleri, böbrek fonksiyon bozuklukları ve diğer anormallikler açısından değerlendirildi. Gereken hastalar sistemik problemlerin düzeltilmesi için dahiliye veya endokrin kliniklerine yönlendirildi. Hastalar üçer doz anti VEGF tedavileri tamamlandıktan sonra 1. ay muayenelerinde (başlangıçtan itibaren 4. ay dolduğunda) görme muayeneler ve OCT ölçümleri tekrarlandı.

Araştırmaya dahil edilme ön kriterleri:

1. Santral tutulumlu DMÖ olması
2. Retinanın görüntülenmesine engel olacak nitelikte lens opasitesi veya vitreus kanaması olmaması
3. Daha önce maküla ödemi nedeni makulaya lazer tedavisi (fokal veya grid), peri oküler veya intraoküler steroid tedavisi ve anti VEGF tedavisi almamış olması
4. Görme değişikliği yaratacak başka oküler patolojisi olmaması (optik nöropati, retina patolojileri, kornea ve lens patolojileri, üveit)
5. Geçirilmiş vitreoretinal cerrahi öyküsü olmaması
6. Refraksiyon kusuru +3.00 -5.00 arasında olup ambliyojenik anizometropisi olmaması
7. Son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi geçirmemiş olmak

Takibe alınan hastaların tümüne diabetik retinopati ve makula ödemi hakkında bilgi verildi. İntravitreal anti VEGF tedavisi ve komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Anti VEGF ajan olarak ranibuzumab veya aflibercept kullanıldı. Yakın zamanda iskemik kardiyovasküler olay ve serebrovasküler olay hikayesi olanlarda sistemik eliminasyon yarılanma ömrü daha düşük bildirilen ranibuzumab tercih edildi(31). Şiddetli makular ödemi olgularında Protokol T çalışmasında ilk bir yıl daha iyi fonksiyonel sonuçlar veren aflibercept tercih edilmeye çalışıldı(32).

Anti VEGF enjeksiyonları, üçer doz, az gören göze öncelik verilerek ameliyathane şartlarında uygulandı. Gözler 24 saat antibiyotikli pomad ile kapatıldı. Yedi gün süre ile günde 4 kez antiyotikli topikal tedavi verildi. Enjeksiyonların ertesi günü tüm hastalar biomikroskopi ile ön segment muayenesi ve 90 diopter mercek ile arka segment muayenesi yapıldı. Göz içi basınçları ölçüldü.

Başlangıç kriterleri ile takip edilen ve bu süreci düzenli bir şekilde tamamlayan 171 hastamız oldu. Takip edilen hasta grubumuzdan ek kriterler konularak çalışma amacına uygun 32 hasta(64 göz) içeren araştırma grubu oluşturuldu.

Ek kriterler:

1. Başlangıçta DMÖ'in bilateral olması ve bilateral Anti VEGF tedavisi planlanması.
2. Üç enjeksiyon sonrası (4.ayda) gözlerde asimetric cevap oluşması
3. Gözlerin birinde santral makula kalınlığı'nın (SMK) 300 mikronun altına inmesi.
4. Gözler arasında SMK düzelmesi açısından en az %10 fark olması (Taban etkisi dikkate alınarak; %10'un altında cevap veren gözde de SMK 300µ altında ise asimetric yanıt olarak kabul edilmedi ve böyle hastalar araştırmaya alınmadı.)

Araştırma grubundaki tüm hastaların Snellen eşeli ile ölçülmüş görme seviyeleri logMAR eşdeğerlerine çevrildi. FFA'leri ayrıntılı incelenerek DRP evrelendi(14, 33, 34).(Tablo-1) Yine FFA uygun olan gözlerde santral 1000 µ alanda ETDRS'nin belirlediği kriterlere uygun olarak kapiller dilatasyon, kapiller kayıp, FAZ çapı ve sınırları derecelendirildi.(35).Bu değerlendirme görüntü kalitesi değerlendirmeye izin veren 48 gözde yapılabildi.(Tablo 2-5)

Ayrıca eş zamanlı alınan fundus otoflöresans (FOF) görüntülerinde santral 1000 mikronluk alanda RPE değişiklikleri derecelendirildi. (Tablo 6)

Makular OKT baz alınarak DMÖ diffüz, kistoid ve karma tip olmak üzere 3 grupta sınıflandırıldı. Ayrıca seröz dekolman olan olgular kaydedildi. Vitreoretinal ara yüzey problemleri traksiyonel komponenti olan ve olmayan epiretinal membran varlığı (ERM) şeklinde değerlendirildi. Fovea santralinden geçen yatay B mod görüntüleme kesiti ve bu kesitin alt ve üst komşuluğundaki, 10. kesitlerde (300 mikron aşağısı ve yukarısı) foveayı merkez alan 1000 mikronluk alanda,retina iç katmanlardaki disorganizasyon(DRIL), elipsoid zon'da(EZ) düzensizlik belirlenerek, ortalamalar alındı(34, 36-39).(Tablo-2)

Santral alanda makular kalınlığı 300 mikronun altına inen gözler anatomik başarı grubu kabul edilerek tedaviye direnç gösteren grup ile , fakik veya psödo fakik olmaları, OKT özellikleri ve FFA özellikleri açısından karşılaştırılarak tedaviye dirence neden olabilecek nitelikler belirlenmeye çalışıldı.

Üçer doz anti VEGF sonrasında ölçülmüş düzeltilmiş görme keskinlikleri logMAR eşdeğerlerine çevrilerek başlangıç görme seviyesine göre 3 sıra veya daha fazla artış kaydeden gözler fonksiyonel başarı grubu olarak kabul edilerek, görmesi 3 sıradan az artış gösteren, artış göstermeyen ve azalma gösteren gözlerden oluşan yetersiz fonksiyonel başarı grubu ile OKT ve FFA özellikleri açısından kıyaslanarak fonksiyonel başarı beklentisi oluşturabilecek özellikler belirlenmeye çalışıldı. Hastaların FFA ve OKT

görüntüleri retina biriminde çalışan üç hekim tarafından değerlendirilip, incelenen değişiklikler ortak karar ile derecelendirildi.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 21.0 programına kaydedilerek istatistiksel analizleri gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler için ki kare testi ile kıyaslanırken, devamlı değişkenler dağılımları değerlendirildikten sonra normal dağılım göstermedikleri için Mann-Whitney U testi ile kıyaslandı.

Tablo1. Diabetik retinopatinin evrenmesi(33, 34)

EVRELER	BULGULAR
Evre 1:Retinopati yok	Bulgu yok
Evre 2:Hafif nonproliferatif DRP	Sadece MA
Evre 3:Orta nonproliferatif DRP	MA dan fazlası fakat ciddi NPDRP'den az bulgu
Evre 4:Şiddetlinonproliferatif DRP	Dört kadranın her birinde >20 intraretinal kanama, ≥ 2 kadranda venöz boncuklanma, ≥ 1 kadranda IRMA dan herhangi biri,PDRP bulgusu olmaması şartı ile
Evre 5:Proliferatif DRP	NVE NVD İVH dan herhangi biri ya da kombinasyonu

NVE; retinal neovaskularizasyon, NVD; disk neovaskularizasyonu, İVH; intravitreal hemoraji

Tablo2. FFA parametrelerinin evrenmesi

EVRELER	FAZ SINIRLARI	FAZ GENİŞLİĞİ	KAPİLLER DİLATASYON/KAYIP	KİSTOİD/RPE DEĞİŞİKLİK
1	Normal-Şüpheli	<300 μ	Yok-şüpheli	Yok
2	<180 °	300-500 μ	Orta derecede	Hafif-Orta
3	>180 °	>500 μ	Şiddetli	Şiddetli

FFA; Fundus floressein anjiografi, FAZ; Foveal avasküler zon

Tablo3. OKT parametrelerinin evrenmesi

EVRELER	DRİL/EZ BOZULMASI
0	yok
1	<250 µ
2	250-500 µ
3	250-500 µ

DRİL;Disorganize retinal iç laminalar, EZ; elipsoid zone



BULGULAR

Diabetik maküler ödem nedeni ile Anti VEGF tedavisine alınıp prospektif olarak takip edilen 171 hastanın verileri değerlendirilerek bilateral DMÖ olduğu halde tedaviye belirlenen kriterlere göre asimetric cevap veren 32 olgunun 64 gözü araştırmaya alındı. Araştırma grubunun demografik özellikleri ve DMÖ ödem tedavisini etkileyebilecek sistemik özellikler Tablo 4'te verilmektedir. Tüm olgularda bir göz tedaviye olumlu cevap verirken bir göz direnç gösterdiği için DMÖ etki edebilecek sistemik özelliklerle ilgili istatistiksel analiz yapılmadı. Diabetik maküler ödem tedavisini etkileyebileceği düşünülen intraoküler faktörler tedaviye iyi cevap veren ve direnç gösteren gözler arasında istatistiksel analizlerle kıyaslandı.

Tablo 4. Araştırma grubunun demografik ve diabetik maküler ödemi etkileyebilecek sistemik özellikleri

Özellikler	N=32
Cinsiyet(kadın/erkek%)	40.6/59.4
Ortalama Yaş(SD)	61,72(±8,178)
Hipertansiyon(%)	14(43.8)
İnsülin kullanımı(%)	32(100)
Kronik böbrek yetmezliği(%)	8(25)
Hiperkolesterolemi(%)	18(56.2)
Hiperlipidemi (%)	30(93.8)
Ortalama HbA1c(SD)	8,07(±1,106)

Tedaviye iyi cevap veren ve direnç gösteren gözlerin tedavi başlangıcında ortalama görme keskinlikleri farklı değil iken(p=0.637) tedaviye direnç gösteren gözlerde ortalama SMK daha yüksek bulundu. (p=0.032) Tedaviye anatomik (p=0.424) ve fonksiyonel (p=0.663) açıdan iyi cevap veren gözlerin (%28/%30.5) direnç gösteren gözlerin ise (%37/%36) psödofovakik olup bu açıdan da gruplar arasında fark yoktu. Tedavide 36

(%56) gözde ranibumuzab, 28 (%44) gözde ise aflibercept kullanılmıştı. Yapılan analizlerde her iki tedavinin kullanıldığı gruplarda anatomik($p=0.614$) ve fonksiyonel başarı ($p=0.703$) açısından fark bulunamadı.

Tedaviye iyi cevap veren ve direnç gösteren gözlerin bazal OKT parametereleri Tablo 5'de karşılaştırılmaktadır. Tabloda da görüldüğü gibi diabetik maküler ödem morfolojik tiplerinin hiç biri anti VEGF tedaviye cevap açısından avantaj veya dezavantaj taşımadığı gözlenmiştir.($p=0.325$) Benzer şekilde retina altı sıvısı olan ve olmayan olgularda tedaviye benzer şekilde cevap vermiştir.($p=0.900$) İstatistiksel olarak önemli bulunmasa da basit ERM'lı olguların tedaviye direnç eğilimi izlenirken($p=0.099$) traksiyonel etkisi olan ERM'ların tedaviye dirençte etkili, çok önemli bir faktör olduğu saptanmıştır. ($p<0.001$) Tedaviye dirençte etkili diğer faktörler ise foveayı merkez alan 1000 mikron çaplı maküler alanda yaygın DRİL ($p<0.001$) izlenmesi ve EZ'un izlenememesidir. ($p=0.002$).

Tablo 5. Tedavi sonucunda anatomik başarıyı ($\leq 300\mu$) yakalayabilen ve yakalayamayan ($> 300\mu$) gözlerin bazal OKT özellikleri.

OKT ÖZELLİKLERİ		SANTRAL MAKULA KALINLIĞI		P
		$\leq 300\mu$	$> 300\mu$	
DMÖ MORFOLOJİK TİPLERİ	DİFFÜZ	20	18	0.559
	KİSTOİD	9	8	
	MİKS	3	6	
DRİL	YOK	5	4	P<0.001
	<250 μ	16	6	
	250 μ -500 μ	10	3	
	>500 μ	1	19	
EZ	YOK	4	2	0.003
	<250 μ	18	6	
	250 μ -500 μ	5	6	
	>500 μ	5	18	
SRD	VAR	4	7	0.320
	YOK	28	25	
BASİTERM	VAR	16	20	0.313
	YOK	16	12	
TRAKSİYONLU ERM	VAR	1	20	P<0.001
	YOK	31	12	

OKT; Oküler koherens tomografi, DMÖ; Diyabetik maküler ödem, DRİL; Disorganize iç retinal laminalar, ERM; epiretinal membran, SRD; seröz retina dekolmanı, EZ; elipsoid zon

Tüm gözlerde fundus fotoları incelenerek DRP evrenmiştir. (Tablo 6) DRP evresinin DMÖ' in anti VEGF ile tedavisinde elde edilen anatomik sonuçlara etkisi var mı değerlendirildiğinde yapılan analizler etkisi olmadığını göstermektedir. ($p=0.753$) Anatomik sonuçlara bazal FFA parametreleri etkilerini incelediğimizde ise foveolayı merkez alan santral 1000 mikronluk alanda orta-şiddetli kapiller kaybın, orta-şiddetli kapiller dilatasyonun, şiddetli kistoid değişikliklerin ve şiddetli RPE değişikliklerin

istatistiksel öneme ulaşmasa da tedaviye dirence eğilimi artırdığı izlenirken, FAZ konturlarında >180 derece kayıp ve FAZ'da genişlemenin tedaviye direnci artıran önemli faktörler olduğu saptanmıştır.

Tablo 6. Tedavi sonucunda anatomik başarıyı ($\leq 300\mu$) yakalayabilen ve yakalayamayan($>300\mu$) gözlerin bazal FFA özellikleri.

FFA ÖZELLİKLERİ		SANTRAL MAKULA KALINLIĞI		P
		$\leq 300\mu$	$>300\mu$	
DRP EVRE	EVRE 2	17	15	0.753
	EVRE 3	6	7	
	EVRE 4	2	2	
	EVRE 5	0	1	
FAZ SINIR	Normal	11	4	0.011
	<180° KONTUR KAYBI	8	5	
	$\geq 180^\circ$ KONTUR KAYBI	5	15	
FAZ GENİŞLİĞİ	300 μ	18	6	0.001
	300 μ -500 μ	6	11	
	>500 μ	0	7	
KAPİLLER DİLATASYON	YOK	14	8	0.220
	ORTA DERECE	7	11	
	CİDDİ	3	5	
KAPİLLER KAYIP	YOK	13	7	0.110
	ORTA DERECE	11	15	
	CİDDİ	0	2	
KİSTOİD DEĞİŞİKLİK	YOK	0	1	0.137
	HAFİF	20	14	
	ŞİDDETLİ	4	9	
RPE DEĞİŞİKLİĞİ	YOK	1	0	0.251
	HAFİF	16	12	
	ŞİDDETLİ	8	13	

FFA; Fundus floresein anjiyografi, DRP; Diabetik retinopati, RPE; Retina pigment epiteli, FAZ; Foveal avasküler zon

Araştırma grubumuzda 3 doz anti VEGF tedavisi sonunda görme keskinliğinde logaritmik eşdeğer tablosunda 3 sıra veya daha fazla artış gösteren gözler fonksiyonel başarıya ulaşan grup olarak tanımlandı. Gruptaki 64 gözden 36'sı (%56) fonksiyonel başarıyı yakaladı. Dört gözde SMK'nın 300mikronun altına inmesi şeklinde tarif edilen anatomik başarı yakalanamadığı halde fonksiyonel başarı elde edildi. Fonksiyonel başarıya etkisi açısından OKT parametreleri incelendiğinde ise anatomik başarıda olduğu gibi DMÖ'in morfolojik tipinin, SRF bulunması veya bulunmamasının sonucu etkilemediği izlenirken basit ERM bulunmasının istatistiksel öneme ulaşmasa da görme beklentisini negatif etkilediği izlendi. Anatomik başarıdaki etkisinin aksine bazal SMK'nın görme prognozu açısından fark yaratmadığı izlenirken anatomik başarıdakine paralel bir şekilde yaygın DRİL izlenmesi, EZ'un izlenememesi ve traksiyonel ERM olması fonksiyonel başarısızlığın belirleyici faktörlerdi. (Tablo 7)

Tablo 7. Fonksiyonel başarıyı (GK de ≥ 3 sıra artış) yakalayan ve yakalayamayan gözlerde bazal OKT özellikleri

OKT ÖZELLİKLERİ		GÖRME KESKİNLİĞİNDE		P
		DEĞİŞİM		
		≥ 3 SIRA N=36	<3 SIRA N=28	
DMÖ MORFOLOJİK TİPLER	DİFFÜZ	23	15	0.325
	KİSTOİD	10	7	
	MİKS	3	6	
DRİL	YOK	5	4	P<0.001
	<250 μ	17	5	
	250 μ -500 μ	10	3	
	>500 μ	4	16	
EZ	YOK	3	3	0.002
	<250 μ	19	5	
	250 μ -500 μ	8	3	
	>500 μ	6	17	
SRD	VAR	6	5	0.900
	YOK	30	23	
BASİT ERM	VAR	17	19	0.099
	YOK	19	9	
TRAKSİYONLU ERM	VAR	2	19	P<0.001
	YOK	34	9	

OKT;Oküler koherens tomografi, DMÖ; Diyabetik maküler ödem, DRİL; Disorganize iç retinal laminalar, ERM; epiretinal membran, SRD;seröz retina dekolmanı, EZ; elipsoid zon.

Veriler DRP evresinin DMÖ tedavisinde elde edilen anatomik başarıda olduğu gibi fonksiyonel başarıda da belirleyici olmadığını gösteriyordu. Bazal anjiyografik parametreleri incelediğimizde sadece FAZ çapında genişlemenin fonksiyonel başarısızlıkta belirleyici olduğu izlendi ($p=0.004$). FAZ sınırlarında bozulma, yaygın kapiller kayıp, şiddetli kapiller dilatasyon ve kistoid değişikliklerin ise kötü fonksiyonel sonuca eğilimi

artırdığı izlenirken, santral RPE değişikliklerinin belirgin fark yaratmadığı izlendi. (Tablo 8)

Tablo 8.Fonksiyonel başarıyı (GK de ≥ 3 sıra artış) yakalayan ve yakalayamayan gözlerde bazal FFA özellikleri

FFA ÖZELLİKLERİ		GÖRME KESKİNLİĞİNDE DEĞİŞİM		P
		≥ 3 SIRA	< 3 SIRA	
DRP EVRE	EVRE 2	20	12	0.258
	EVRE 3	5	8	
	EVRE 4	3	1	
	EVRE 5	0	1	
FAZ SINIR	NORMAL	10	5	0.078
	$< 180^\circ$ KONTUR KAYBI	9	4	
	$\geq 180^\circ$ KONTUR KAYBI	7	13	
FAZ GENİŞLİĞİ	300 μ	17	7	0.004
	300 μ -500 μ	9	8	
	$> 500\mu$	0	7	
KAPİLLER DİLATASYON	YOK	15	7	0.190
	ORTA DERECE	8	10	
	CİDDİ	3	5	
KAPİLLER KAYIP	YOK	14	6	0.080
	ORTA DERECE	12	14	
	CİDDİ	0	2	
KİSTOİD DEĞİŞİKLİK	YOK	0	1	0.196
	HAFİF	21	13	
	ŞİDDETLİ	5	8	
RPE DEĞİŞİKLİĞİ	YOK	1	0	0.441
	HAFİF	17	11	
	ŞİDDETLİ	10	11	

FFA; Fundus floresein anjiyografi, DRP; Diabetik retinopati, RPE; Retina pigment epiteli, FAZ; Foveal avasküler zon

TARTIŞMA

Diabetik retinopati (DRP) ve diabetik maküler ödem (DMÖ), gelişmiş ülkelerin erişkin popülasyonunda körlüğün önde gelen nedenleri arasındadır(40).Ülkemizde de her yıl giderek artan diabetli hasta sayısı sebebiyle diabetik retinopatiye bağlı diabetik makular ödem ciddi sorun haline gelmiştir(12, 41). Yeni tedavi yöntemleri artan maliyeti de yanında sorun olarak getirmektedir. Özellikle dirençli diabetik makular ödem tedavisinde artan maliyetler ciddi boyutlardadır.Merkezi tutan DMÖ ilk tedavi seçeneğimiz anti VEGF'ler olsa da, tedaviye cevap oldukça değişkenlik gösterebilmektedir. Tedaviden realistik beklentilerimizi belirleyebilmek için tedaviye olumsuz yanıtı neden olabilecek belirteçleri bilmeye ihtiyacımız vardır. Bu araştırma, anti VEGF tedavide dirence neden olabilecek oküler faktörleri belirlemek için yapılmıştır. Tedavide dirence neden olabilecek sistemik faktörlerin etkisini azaltabilmek için araştırma grubu özellikle tedaviye asimetric cevap veren olgulardan seçilmiştir.

Araştırma grubunda DMÖ tedavisinde etkili olabilecek, değişen oranlarda kötü diabetik regülasyon, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, böbrek fonksiyon bozuklukları saptanmıştır ancak bu özelliklerin bu grupta tedaviye iyi cevap veren ve direnç gösteren gözlerde etkinliği eşit olduğu için bu özellikler analizlere dahil edilmemiştir.

Araştırma grubunda tedavi başlangıcında ve 4 aylık takip sonunda elde edilen görme keskinlikleri ve santral makula alan kalınlıkları ana değişkenler kabul edilip bunlara etki edebilecek başlangıç tomografik, anjiografik ve lens özellikleri incelenmiştir. Santral alan makula kalınlığında düzelme anatomik başarı, görme keskinliğinde 3 sıra ve üstü artış fonksiyonel başarı olarak tanımlanmıştır.

Bildiğimiz gibi katarakt cerrahisi sonrasında ilk 3 ay içinde %20'lere varan değişen oranlarda maküler ödem bildirilmektedir. Vitreoretinal interfaz problemleri ve diabet psödo fakik maküler ödemin en önemli risk faktörleri arasındadır(42). Bu araştırmada son 6 ay içinde katarakt cerrahisi geçiren olgular dışlanmıştır. Psödo fakik veya fakik olmanın DMÖ'de anti VEGF tedavisine etkisini değerlendiren bir araştırmaya literatürde rastlanmamıştır ancak psödo fakik olmak DMÖ tedavisinde anatomik başarıyı negatif, fonksiyonel başarıyı ise pozitif etkileme potansiyeline sahip olabilir. Tedavi sürecinde fakik gözde katarakt ilerlemesi görmeyi olumsuz etkileyerek tedavinin başarısını maskelerken, DMÖ'e eşlik eden inflamatuvar süreç psödo fakik gözlerde daha şiddetli olabilir. Araştırma grubumuzda anatomik ve fonksiyonel açıdan başarıyı yakalayan ve direnç gösteren gözlerde psödo fakinin dağılımı benzer bulunmuş ve psödo fakinin anti VEGF ile DMÖ tedavisinde sonucu etkilemeyen bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Mantıksal olarak düşündüğümüzde ileri evre DRP'li olgularda DMÖ'ün tedaviye daha dirençli olabileceğini öngörebiliriz ancak araştırma grubumuzda sonuçlar öngörüldüğü gibi değildir. Anatomik ve fonksiyonel başarıyı yakaladığımız gözlerle, direnç gösteren gözlerde DRP evreleri benzer dağılım göstermektedir. (anatomik başarı/ direnç $p= 0.753$, Fonksiyonel başarı/direnç $p=0.258$)

Araştırmamızda DMÖ morfolojik olarak diffüz, kistoid ve miks tip olarak sınıflandırılmıştır. Ödem tipleri arasında(KMÖ,DMÖ,MMÖ) tedaviye direnç açısından farklılık bulunmamıştır. Benzer şekilde Seo ve arkadaşları(43) OKT'de izlenen ödem paternlerinin fonksiyonel ve anatomik başarıya belirgin bir etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Direnç neden olan oküler faktörler; DRIL, EZ'da bozulma, traksiyonlu ERM, FAZ sınırlarında bozulma ve FAZ çapı olarak bulunmuş ve bu faktörlerin tedavi cevap kıstaslarımız olan santral maküler alan kalınlığında azalmaya ve görme keskinliğinde artışa etki ettiği görülmüştür.

Traksiyonel komponenti olmayan ERM'lar basit ERM, traksiyonel komponenti olan ERM'lar ise traksiyonlu ERM olarak belirtilmiş olup ayrı şekilde istatistiğe tabi tutulmuştur. Dikkat çekici şekilde basit ERM'ı mevcut olan hastalarda tedaviye istatistiksel olarak anlamlı olmasa da direncin olduğu görülmektedir. Basit ERM'ı olan gözlerin %55'inde anatomik başarıya ulaşılamamıştır. Daha dikkat çekici olan traksiyonel komponenti olan ERM hastalarında tedaviye direnç çok ciddi boyutlardadır. Yirmi bir gözün sadece 1'inde anatomik başarı saptanmış olup, %95 oranında direnç saptanmıştır. Romano ve arkadaşları da(44) yaptıkları çalışmada bu direncin traksiyonel kuvvete bağlı olduğunu belirtmişler ve mekanizmayı traksiyonel ERM'nın makulanın iç katlarına uyguladığı traksiyonel stresin iç foveal mikroanatomiye değiştirdiği şeklinde açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da dirence sebep olan bir diğer faktörümüz; retina iç tabakalarının disorganizasyonu (DRIL) ile traksiyonel komponent arasındaki korelasyona baktığımızda, kuvvetli bir ilişki mevcuttur ($p < 0.001$). Buradan traksiyonel kuvvetin DRIL'e sebep olduğu ve tedavi cevabını olumsuz etkileyen başka bir faktörü tetiklediği çıkarılabilir. ERM'nın oluşturduğu iç tabakalardaki ve özellikle foveadaki düzensizlik hücresel düzeyde müller hücrelerinin gördüğü hasarla açıklanmıştır. Yüksek glukoz düzeyleri de mitokondrial disfonksiyonla müller hücrelerinin apoptozunu arttırmaktadır(45). Bizim de hastalarımıza bakıldığında glikolize hemoglobinlerinin genelde yüksek seyrettiği görülmektedir. Müller hücreleri hasarı ile iç tabakalar ve fovea hasar görmüş olabilir. Bu bulgular ışığında ERM'a bağlı dirençli diabetik makular ödemlerde traksiyon komponent muhakkak irdelenmeli ve hastanın anti VEGF tedaviden yarar görmeyebileceği, öncelikli tedavide direkt cerrahinin denenebileceği akılda tutulmalıdır.

DRP ve DMÖ'de vazgeçilmez olan bir diğer tanı yöntemi de şüphesiz FFA dır. DRP ve DMÖ'deki FFA bulgularımıza baktığımızda FAZ sınırı

düzensizliği ve FAZ boyutları yanında en önemli literatürde belirtilen bulgulardan biri de kapiller kayıptır. Literatüre baktığımızda bu genel bilgiye tezat olacak örnekler mevcuttur. Örnek olarak bir çalışmada diabetik retinopatinin uzun zamandır tanımlandığı gibi mikrovaskulopati ile değil, belki de nörodejeneratif süreçle başladığı söylenmiştir. Aynı çalışmada bunu destekler nitelikte retina sinir lifi tabakasında, ganglion hücre tabakasında ve iç pleksiform tabakada OKT'de incelme gözlenirken kapiller kayıp veya perisit dansitede kayıp gözlenmemiştir. Tüm bunlara bakarak diabetli hastalarda daha mikrovaskulopati başlamadan retinal nörodejenerasyonun geliştiği tezi savunulmuştur(46).Bizim çalışmamızda DRIL ve genel kapiller kayıp arasında korelasyona rastlanmamışken,DRIL ve FAZ sınırı düzensizliği ve FAZ boyutu arasında kuvvetli korelasyona rastlanmıştır ki, FAZ sınırı düzensizliği ve buna bağlı FAZ da genişleme de santral kapiller kayıp sonucu olmaktadır. Kapiller kayıp FAZ etrafında olduğu takdirde fonksiyonel ve anatomik başarıya etkisi artmaktadır.

DRIL; iç retina katmanlarının disorganizasyonudur. Çalışmamızda DRIL yatay kesitlerde etkilenen alan uzunluğuna göre derecelendirilmiş olup, DRIL derecesi arttıkça anatomik ve fonksiyonel başarıda azalma izlenmiştir. DRIL'i olan gözlerde fonksiyonel başarının belirgin miktarda azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur(38, 47-49). Bizim çalışmamızda da tedavi başlangıcında DRIL olmaması ve EZ'nun OKT'de izlenebilmesi anatomik ve fonksiyonel cevabı artıran özellikler olarak izlenmiştir.DRIL'i özellikle 500µ'dan geniş alanda mevcut gözlerde anti VEGF tedavisine anatomik başarı %5, fonksiyonel başarı ise %20 seviyesinde gerçekleşmiştir.Bu da direncin %80'e yakın olduğunu göstermektedir.

Seröz retina dekolmanı(SRD), DRP'li olguların %15-30'unda bildirilmekte olup, patogenezinde eksternal limitan membranın bozulması sonucu maküler ödemin subretinal alana yayılması şeklinde açıklanabilir(50-52).SRD sonucu RPE'de retinadan sıvı drenaj görevini iyi yapamamakta bunun sonucu SRD'lı olgularda retinada kistoid değişimlerin daha belirgin olduğu bildirilmektedir(50). Biz araştırmamızda ELM bütünlüğünü ayrıca

değerlendirmedik. Ancak grubumuzda SRD olması tedaviye direnç yaratmamıştır. SRD'nin özellikle inflamatuvar sürecin baskın olduğu durumlarda açığa çıktığını bu nedenle steroid tedavisinin bu tip olgularda daha başarılı olduğunu savunan araştırmalar mevcuttur(53, 54). DMÖzaten hipoksinin neden olduğu inflamatuvar bir süreç sonucu geliştiği için, anti VEGF'lere göre çok daha güçlü antiinflamatuvar etki gösteren steroidlere iyi cevap vermesi beklenebilir(50, 55).Diğer taraftan steroidlerin sekonder glokom, sekonder katarakt, enfeksiyon riskini artırma, nörotrofinleri baskılama ve rebound yan etkileri göz önüne alındığında, daha özgül ve daha az yan etkiye sahip anti VEGF'lerin öncelikle denenmesi gerektiği kanısındayız.

Grubumuzda EZ bütünlüğü ne kadar az zarar görmüşse fonksiyonel ve anatomik başarı o kadar iyi gözlemlenmiştir. Literatürdeki araştırmalara baktığımızda EZ bütünlüğü ile fonksiyonel başarı arasında güçlü bir korelasyon izlenmektedir. Ayrıca Anti VEGF tedavileri ile EZ bozulmalarının da kısmen düzeldiği bildirilmektedir(43, 56-58).EZ bütünlüğü fazla etkilenmeyen olgularda anti VEGF tedavisi ile elde edilen anatomik başarı da daha güçlü olmaktadır(59). EZ'daki hasarın, tedavi sonuçları için belirleyici bir faktör olduğu çoğu çalışmada ortaya konmuştur fakat EZ'daki hasar mekanizmasının patofizyolojisi net olarak aydınlatılmış değildir. Bazı fikirler ortaya atılmıştır. Ekstravaze olan inflamatuvar hücrelerin makulanın yapısını bozduğu, subretinal sıvının fotoreseptör metabolizmasını bozduğu, geniş kistoid boşlukların fotoreseptörlerin retrograd dejenerasyonuna sebep olduğu gibi.Yaptığımız çalışmada hem anatomik hem fonksiyonel başarıya okuler lokal faktör olarak EZ bütünlüğünün katkı sağladığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Evre 4 EZ hasarı mevcut olan gözlerin %21'inde anatomik cevap alındığı %80'e yakın bir oranda direncin mevcut olduğu gözlenmiştir. Fonksiyonel başarı incelendiğinde de benzer bir şekilde %75 direnç mevcuttur. Fotoreseptörlerin dış segmentlerinin yer aldığı EZ'un mitokondri açısından çok zengin olduğu gösterilmiştir. OKT'de EZ'u çok rahat seçmemizi

sağlayan reflektif özelliği fazladır(60).DRP'nin patogenezinde rol alan hipoksi, iskemi, hiperglisemi gibi faktörlerin EZ üzerinde etkileri henüz net bir şekilde bilinmemektedir ancak yaygın EZ bozulmalarının araştırma grubumuzda FAZ sınırında izlenen kapiller kayıpla istatistiksel öneme ulaşamasa da korelasyon gösterme eğiliminde olması hipoksi ve iskeminin EZ bozulmalarında rolünü göstermektedir(59).

Araştırma grubumuzun %75'inde FFA görüntüleri değerlendirmeye alınmıştır. FAZ sınırlarında bozulma ve FAZ çapı DRP'li hastalarda FFA'de tedavi prognozunu irdilemede önemli olan bulgulardır. FAZ sınırı >180° bozulmuş gözlerde anatomik başarı cevabı istatistiksel olarak düşük bulunmuş ve gözlerin %75'inin dirençli olduğu görülmüştür. Genel olarak FAZ sınırında bozulmanın fonksiyonel başarıya etkisi istatistiksel derecede anlamlı seviyeye ulaşamasa da, FAZ sınırı özellikle 180 derecenin üzerinde bozulan gözlerin dağılımını incelediğimizde, bu olgular tedaviyle fonksiyonel başarıyı yakaladığımız grubun %22'sini, tedaviye direnç gösteren grubun ise %42'sini oluşturmaktadır. Araştırma grubumuzda FAZ'ı genişlemiş (>500µ) 7 gözün hiçbirinde anatomik ve fonksiyonel başarı elde edilememiştir. Bevacizumabın iskemi varlığındaki makular ödeme etkisini araştıran başka bir çalışmada iskemik grupta tedaviye rağmen fonksiyonel kaybın devam ettiği izlenmiştir(61).DMÖ'deki foveal iskeminin, EZ incelmesine ve EZ bütünlüğünün bozulmasına neden olarak dış retina tabakasında atrofik değişikliklere ve daha sonra görsel kayba neden olduğu görülmektedir.EZ bütünlüğünün, SD-OKT'de tespit edilen foveal ganglion hücre katmanı hasarı ve FFA'de saptanan maküler iskemik hasar ile de iyi korele olduğunu bildirilmiştir(62, 63).FAZ çapı fizyolojik olarak 500µ'un üzerinde olabilir ancak araştırma grubumuzda FAZ'ı genişlemiş tüm olgularda aynı zamanda kapiller kayıba bağlı FAZ sınır bozuklukları da izlenmesi bu olasılığı ortadan kaldırmaktadır.

Lee ve arkadaşları(62) da yaptıkları çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi; fonksiyonel başarı, EZ bozulmaları, FAZ çapı ve sınır düzenliliği ile belirgin bir şekilde etkilendiğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak DMÖ `in Anti VEGF ile tedavisinde fonksiyonel ve anatomik açıdan tedavide rol oynayan en önemli faktörler traksiyonlu ERM bulunması, retina iç katmanlarının disorganizasyonu, elipsoid zonun bozulması ve maküler iskemidir. Bu faktörler genellikle birlikte bulunabilmekte ve birbirlerinin negatif etkilerini daha da güçlendirebilmektedirler. Traksiyonlu ERM si olan olgularda Anti VEGF'lerle başarı elde etme ihtimali çok zayıf olup bu olgular için vitrektomi gibi başka tedavi alternatiflerine yönelmek daha akıllıca olabilir. Belirgin maküler iskemi DRİL ve EZ bozulmaları olan olgularda ise anti VEGF tedavilerle kısmi düzelmeler olabilmektedir ancak bu olgularda anti VEGF tedavinin fonksiyonel ve anatomik başarıya katkısını net bir şekilde ortaya koyabilen daha geniş seriler içeren araştırmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Amaç: Anti VEGF tedavide dirence neden olabilecek oküler faktörleri belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya bilateral, merkezi tutan diabetik makular ödemli olup anti VEGF tedavisine asimetric yanıt veren olgular alınmıştır. Üçer doz enjeksiyon sonrası gözler tanımlanan anatomik ve fonksiyonel başarı kriterlerine göre başarılı ve dirençli gözler olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Anatomik başarı kriteri santral maküler kalınlığı 300µ altına inmesi ve diğer göze göre % 10 daha fazla makula ödeminde azalma olarak belirlenirken fonksiyonel başarı kriteri görmede 3 sıra ve üstü artış olarak belirlenmiştir. Gözlerin tedavi öncesi fakik veya psödo fakik olması, OKT parametreleri (DMÖ tipi, SMK, ERM, ve santral 1000µ alanda DRİL ve EZ, SRD) ve FFA parametreleri (DRP tipi, FAZ sınırı,FAZ çapı, santral 1000 mikronluk alanda kapiller kayıp ve dilatasyon, kistoid değişim, RPE değişiklikleri) değerlendirilerek bu parametrelerin tanımlanan anatomik ve fonksiyonel başarıya etkileri değerlendirildi.

Bulgular:

Grubu özel olarak anatomi başarı kriterlerine göre seçtiğimiz için grubun %50'si anatomik başarılı gözlerden % 50'si ise dirençli gözlerden oluşmaktaydı. Fonksiyonel başarı hafif farkla gerçekleştirmiş olup gözlerin %56'sı bu gruba girmiştir. Anti VEGF tedavisi ile gerçekleşen anatomik başarı ve fonksiyonel başarı üzerine olguların başlangıç DRP evresi (p=0.753,p=0.258), DMÖ morfolojik tipi(p=0.559, p=0.329), psödo fakik veya fakik olması, RPE değişiklikleri(p=0.251, p=0.441) ve SRD(p=0.320, p=0.900) olması veya olmaması gibi özelliklerin belirgin etkisi olmadığı izlendi. Bazı OKT ve FFA özelliklerinin ise anatomik ve fonksiyonel başarıyı düşüren özellikler olma eğiliminde oldukları ancak bu etkilerin istatistiksel açıdan önemli düzeye ulaşamadığı saptandı. Anatomik ve fonksiyonel başarıyı düşüren bu özellikler; basit ERM olması (p=0.313,

p=0.099), santral 1000µ alanda yaygın kapiller dilatasyon(p=0.220, p=0.190), kapiller kayıp(p=0.190, p=0.080) ve kistoid değişiklikler(p=0.137, p=0.196) olarak belirlendi. Yapılan istatistiksel analizler bazı özelliklerin anatomik ve fonksiyonel başarıyı veya tam tersi tedaviye direnci göstermede önemli belirteçler olduğunu gösterdi. Anatomik ve fonksiyonel başarıyı önemli derecede etkileyen bu özellikler ise traksiyonel ERM(p<0.001,p<0.001), OKT'de geniş DRİL(p<0.001,p<0.001),EZ bütünlüğünde bozulma(p=0.003, p=0.002)ve FFA'de FAZ sınırının kapiler kayıp ile bozulması(p=0.011, p=0.078) ve FAZ çapının artması(p=0.001, p=0.004) olarak saptandı.

Sonuç:

Sonuç olarak DMÖ `in anti-VEGF ile tedavisinde fonksiyonel ve anatomik açıdan tedavide rol oynayan en önemli faktörler; traksiyonlu ERM bulunması, retina iç katmanlarının disorganizasyonu, elipsoid zonun bozulması ve maküler iskemidir. Bu faktörler genellikle birlikte bulunabilmekte ve birbirlerinin negatif etkilerini daha da güçlendirebilmektedirler. Belirgin maküler iskemi, DRİL ve EZ bozulmaları olan olgularda ise anti-VEGF tedavilerle genel olarak anatomik ve fonksiyonel başarı düşüktür, ancak kısmi düzelmeler de olabilmektedir. Traksiyonlu ERM'si olan olgularda ise anti-VEGF'lerle başarı elde etme ihtimali çok zayıf olup bu olgular için vitrektomi gibi başka tedavi alternatiflerine yönelmek düşünülmelidir.

SUMMARY

Purpose: To determine the ocular factors that may cause resistance to anti-VEGF therapy.

Methods: Patients with central and bilateral macular edema and asymmetric response to anti-VEGF treatment were included in the study. After three injections, the eyes were divided into two groups as successful and resistant eyes according to defined anatomic and functional success criteria. Anatomical success criteria was defined as a decrease in central macular thickness below 300 microns and a reduction in macular edema of at least 10% more compared to the other eye. Before the treatment, the state of being phakic or pseudophakic, OCT parameters (DME type, CMT, ERM, and DRIL and EZ in the central 1000 μ area, SRD) and FFA parameters (foveal avascular zone borders, foveal avascular zone diameter, capillary loss and dilatation in central 1000 μ area, cystoid changes, RPE changes) were evaluated and the effects of these parameters on the defined anatomic and functional successes were evaluated.

Results:

We selected the groups according to the criteria of anatomic success, so 50% of the group consisted of anatomically successful eyes and 50% of them were resistant eyes. Functional success / failure rates were 56% / 44% according to our criteria. There were no significant effects of initial DRP stage ($p = 0.753$, $p = 0.258$), morphological type of DME ($p = 0.559$, $p = 0.329$), the state of being pseudophakic or phakic, changes in RPE ($p = 0.251$, $p = 0.441$) and SRD ($p = 0.320$, $p = 0.900$) on anatomical and functional successes with anti-VEGF therapy. Some OCT and FFA features tend to reduce the anatomic and functional successes but not at a statistically significant level. Those features, reducing anatomical and functional successes were; simple ERM ($p = 0.313$, $p = 0.099$), widespread capillary dilatation in central 1000 μ area ($p = 0.220$, $p = 0.190$), capillary loss ($p = 0.190$, $p = 0.080$) and cystoid changes (p

=0.137, $p = 0.196$) . The statistical analysis showed that some features were important markers in showing anatomic and functional successes or vice versa. The features predicting significant resistance to treatment both anatomicly and functionally were; tractional ERM ($p < 0.001$, $p < 0.001$), extensive DRIL ($p < 0.001$, $p < 0.001$) in OCT, deterioration of EZ integrity ($p = 0.003$, $p = 0.002$) and deterioration of FAZ boundary with capillary loss in FFA ($p = 0.011$, $p = 0.078$) and increased FAZ diameter ($p = 0.001$, $p = 0.004$) as determined.

Conclusions:

As a result, tractional ERM, extensive DRIL, extensive deterioration of ellipsoid zone integrity and macular ischemia are found as significant predictors of treatment resistance to anti-VEGF treatment in DME. These factors can often coexist and can be additive each other's negative effects. In cases with marked macular ischemia, DRIL and EZ deterioration, partial improvements can be possible with anti-VEGF treatments, but, in cases with tractional ERM, the probability of success with anti-VEGFs is very poor, so alternative treatment approaches like vitrectomy should be considered.

KAYNAKLAR

1. Koc F, Erden V, Sefi-Yurdakul N. Causes of low vision and blindness in a Turkish adult population: the Izmir eye study. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2018;24(2):161-8.
2. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1985;103(12):1796-806.
3. The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2009;29(10):1436-43.
4. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-77.e35.
5. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, 3rd, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-8.
6. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-81.
7. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, Jampol LM, et al. Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology*. 2018;136(3):257-69.
8. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
9. Frank RN. Diabetic retinopathy and systemic factors. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2015;22(2):151-6.
10. Pandey SK, Sharma V. World diabetes day 2018: Battling the Emerging Epidemic of Diabetic Retinopathy. *Indian journal of ophthalmology*. 2018;66(11):1652-3.
11. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Ferris FL, 3rd, Wilson PW. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *American journal of epidemiology*. 1988;128(2):402-9.

12. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
13. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-24.
14. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1989;107(2):244-9.
15. Denniston AK, Chakravarthy U, Zhu H, Lee AY, Crabb DP, Tufail A, et al. The UK Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record (UK DR EMR) Users Group, Report 2: real-world data for the impact of cataract surgery on diabetic macular oedema. *The British Journal of Ophthalmology*. 2017;101(12):1673-8.
16. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Abe T, Shiono T, Iida T, et al. Panretinal photocoagulation induces pro-inflammatory cytokines and macular thickening in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2009;247(12):1617-24.
17. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1985;5(1):5-10.
18. Samagaio G, Estevez A, Moura J, Novo J, Fernandez MI, Ortega M. Automatic macular edema identification and characterization using OCT images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2018;163:47-63.
19. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Annals of Internal Medicine*. 1998;128(3):165-75.
20. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978;85(1):82-106.
21. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-85.
22. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1987;94(7):761-74.

23. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2007;27(7):816-24.
24. Dong Z, Namba K, Kitaichi N, Goda C, Kitamura M, Ohno S. Efficacy and complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide for refractory cystoid macular edema associated with intraocular inflammation. *Japanese journal of ophthalmology*. 2008;52(5):374-9.
25. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, Edelman JL. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC medical genomics*. 2009;2:58.
26. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.
27. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819-26.
28. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85.
29. Mezd-Koursh D, Goldstein M, Heilwail G, Zayit-Soudry S, Loewenstein A, Barak A. Clinical characteristics of endophthalmitis after an injection of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(7):1051-7.
30. Hanhart J, Comaneshter DS, Freier-Dror Y, Vinker S. Mortality associated with bevacizumab intravitreal injections in age-related macular degeneration patients after acute myocardial infarct: a retrospective population-based survival analysis. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2018;256(4):651-63.
31. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(12):1636-41.
32. Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, et al. Early Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Two-Year Outcomes Among Eyes With Diabetic Macular Edema in Protocol T. *American journal of ophthalmology*. 2018;195:93-100.
33. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.

34. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786-806.
35. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):807-22.
36. Vujosevic S, Bini S, Torresin T, Berton M, Mideni G, Parrozzani R, et al. HYPERREFLECTIVE RETINAL SPOTS IN NORMAL AND DIABETIC EYES: B-Scan and En Face Spectral Domain Optical Coherence Tomography Evaluation. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017;37(6):1092-103.
37. Brasil OF, Smith SD, Galor A, Lowder CY, Sears JE, Kaiser PK. Predictive factors for short-term visual outcome after intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular oedema: an optical coherence tomography study. *The British journal of ophthalmology*. 2007;91(6):761-5.
38. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kuijk FJ, Koozekanani DD. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Vision After Resolution of Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(7):820-5.
39. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, Campochiaro PA, Haller JA. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(5):747-54.
40. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes care*. 2003;26(9):2653-64.
41. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
42. Copete S, Marti-Rodrigo P, Muniz-Vidal R, Pastor-Idoate S, Rigo J, Figueroa MS, et al. PREOPERATIVE VITREORETINAL INTERFACE ABNORMALITIES ON SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AS RISK FACTOR FOR PSEUDOPHAKIC CYSTOID MACULAR EDEMA AFTER PHACOEMULSIFICATION. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018.
43. Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW. VISUAL AND MORPHOLOGIC OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA BASED ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY PATTERNS. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2016;36(3):588-95.
44. Romano MR, Allegrini D, Della Guardia C, Schiemer S, Baronissi I, Ferrara M, et al. Vitreous and intraretinal macular changes in diabetic macular edema with and without tractional components. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2018.

45. Tien T, Zhang J, Muto T, Kim D, Sarthy VP, Roy S. High Glucose Induces Mitochondrial Dysfunction in Retinal Muller Cells: Implications for Diabetic Retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(7):2915-21.
46. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(19):E2655-64.
47. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA ophthalmology*. 2018;136(2):202-8.
48. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(11):1309-16.
49. Fickweiler W, Schauwvlieghe AME, Schlingemann RO, Maria Hooymans JM, Los LI, Verbraak FD. PREDICTIVE VALUE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC FEATURES IN THE BEVACIZUMAB AND RANIBIZUMAB IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA (BRDME) STUDY. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018;38(4):812-9.
50. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Progress in retinal and eye research*. 2018;63:20-68.
51. Gaucher D, Sebah C, Erginay A, Haouchine B, Tadayoni R, Gaudric A, et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(2):289-96.
52. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(6):688-93.
53. Ercalik NY, Yenerel NM, Imamoglu S, Kumral ET, Vural ET. Combined Intravitreal Ranibizumab and Sub-Tenon Injection of Triamcinolone for the Treatment of Diabetic Macular Edema with Retinal Detachment. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2016;32(4):225-9.
54. Zur D, Igllicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*. 2018;125(2):267-75.
55. Gerendas BS, Prager S, Deak G, Simader C, Lammer J, Waldstein SM, et al. Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema. *The British journal of ophthalmology*. 2018;102(2):195-203.
56. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*. 2010;150(1):63-7.e1.

57. Shen Y, Liu K, Xu X. Correlation Between Visual Function and Photoreceptor Integrity in Diabetic Macular Edema: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Current eye research*. 2016;41(3):391-9.
58. Oster SF, Mojana F, Brar M, Yuson RM, Cheng L, Freeman WR. Disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment layer on spectral domain-optical coherence tomography is a predictor of poor visual acuity in patients with epiretinal membranes. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(5):713-8.
59. Guyon B, Elphege E, Flores M, Gauthier AS, Delbosc B, Saleh M. Retinal Reflectivity Measurement for Cone Impairment Estimation and Visual Assessment After Diabetic Macular Edema Resolution (RECOVER-DME). *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(14):6241-7.
60. Litts KM, Messinger JD, Freund KB, Zhang Y, Curcio CA. Inner Segment Remodeling and Mitochondrial Translocation in Cone Photoreceptors in Age-Related Macular Degeneration With Outer Retinal Tubulation. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(4):2243-53.
61. Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, Koh HJ. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2008;28(7):957-63.
62. Lee DH, Kim JT, Jung DW, Joe SG, Yoon YH. The relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(2):1080-5.
63. Byeon SH, Chu YK, Lee H, Lee SY, Kwon OW. Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy: correlation of optical coherence tomographic and anatomic changes. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1949-59.e8.