

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
I. GÖZ KLİNİĞİ  
Şef: Op. Dr. Firdevs ÖRNEK

DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE OKT VE TAKİP

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Burçin KÖKLÜ ÇAKIR

ANKARA – 2009

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
I. GÖZ KLİNİĞİ  
Şef: Op. Dr. Firdevs ÖRNEK

## DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE OKT VE TAKİP

Dr. Burçin KÖKLÜ ÇAKIR

GÖZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nurten ÜNLÜ

ANKARA – 2009

## ÖNSÖZ

Öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, çalışkanlığı ve bilgisi ile daima örnek aldığım, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli hocam Sayın Op. Dr. Sunay Duman'a,

Eğitimim sırasında engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan değerli klinik şef yardımcılarımız Sayın Op. Dr. Remzi Kasım ve Op. Dr. Bekir Sıtkı Aslan'a,

Asistanlığım süresince her konuda yanımda olan, eğitimime katkılarından dolayı sonsuz minnet borcu duyduğum klinik şef yardımcımız ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nurten Ünlü'ye,

Her ihtiyaç duyduğumda yakın ilgi ve desteğini yanımda hissettiğim Sayın Op. Dr. Firdevs Örnek, Doç. Dr. Mehmet Akif Acar ve Doç. Dr. Ayşe Burcu'ya,

Sabır ve özveri ile deneyimlerini bizlerle paylaşan tüm başasistan ve uzmanlarımıza,

Berber çalışmaktan daima zevk duyduğum çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Her zaman uyum içinde çalıştığımız servisimizin, polikliniğimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşire ve sağlık personeline,

Tüm yaşamım boyunca sonsuz desteklerini esirgemeyen aileme, sevgili eşime ve biricik kızıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burçin Köklü Çakır

Ankara,2009

## ÖZET

**Burçin Çakır, Diyabetik Maküla Ödeminde OKT Ve Takip, I. Göz Kliniği, 2009**

**AMAÇ:** Diyabetik maküla ödemi tanısında ve lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası takibinde optik koherens tomografinin etkinliğini araştırmak.

**GEREÇ-YÖNTEM:** Temmuz 2005 ile temmuz 2008 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğine başvuran, diyabetik maküla ödemi tanısı konmuş 52 hastanın 80 gözü çalışma kapsamına alındı. Lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan olguların görme keskinliği, göz içi basıncı, ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı. Lazer fotokoagülasyon tedavisi öncesi, sonrası 3.ay ve 6.aylarda optik koherens tomografi ile dokuz farklı alandaki maküler kalınlık ve total maküler volüm ölçüldü. Morfolojik olarak sınıflama yapıldı.

**BULGULAR:** Hastaların ortalama yaşı  $62.71 \pm 7.869$  yıl, 25'i kadın, 27'si erkek idi. Ortalama görme keskinliği 0,4, ortalama göz içi basıncı 16mmHg ölçüldü. Ortalama maküler kalınlık, santral maküla kalınlık, 3mmlik alanda yapılan nazal, temporal, inferior, süperior alan maküler kalınlık düzeyleri ve total maküler volüm tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi. Görme keskinliği tedavi sonrası anlamlı değişme göstermezken göz içi basıncında tedavi sonrası 6. ayda artış olduğu görüldü. Görme keskinliği ile ortalama maküler kalınlık arasında korelasyon bulunmadı.

**SONUÇ:** Diyabetik maküla ödemi takibinde optik koherens tomografi ile maküler kalınlık ve total maküler volüm ölçümleri yararlı bilgiler sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik maküla ödemi, optik koherens tomografi, maküler kalınlık

## ABSTRACT

**PURPOSE:** To investigate the effectiveness of optical coherence tomography in diagnosis of diabetic macular edema and laser photocoagulation treatment.

**MATERIAL-METHOD:** 80 eyes of 52 patients with diabetic macular edema seen in Ankara Training and Research Hospital, Retina section of Ophthalmology clinic at July 2005-july 2008, were included. Visual acuity, intraocular pressure, detailed fundus examination and morphologic diabetic macular edema classification at optical coherence tomography were evaluated on cases treated with laser photocoagulation. Total macular volume and macular thickness of nine different field were studied before treatment and after treatment at third and sixth months.

**RESULTS:** The mean age of 52 patients (25 female, 27 male) was  $62,71 \pm 7,87$  years. Before laser therapy mean visual acuity was 0,4 and intraocular pressure was measured 16 mmHg. Difference of visual acuity and intraocular pressure after therapy was not statistically significant. Mean and central macular thickness, thickness at 3mm field of nasal, temporal, superior, inferior parts and total macular volume were measured and statistically significant decrease was reported after therapy at third and sixth months. Correlation between visual acuity and mean macular thickness was insignificant.

**CONCLUSION:** Measurement of macular thickness and total macular volume with optical coherence tomography is useful at follow up of diabetic macular edema.

**Keywords:** Diabetic macular edema, macular thickness, optical coherence tomography, laser photocoagulation treatment

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. GİRİŞ.....	3
2. DİYABETİK RETİNOPATİ.....	4
2.1. Prevalans.....	4
2.2. Klinik.....	4
2.3. Sınıflama.....	5
3. MAKÜLA ÖDEMİ.....	7
3.1. Fizyopatoloji.....	7
3.2. Etyopatogenez.....	7
3.3. Klinik.....	7
3.4. Sınıflama.....	9
3.4.1. Diffüz Maküla Ödemi.....	9
3.4.2. Fokal Maküla Ödemi.....	9
3.5. Tanı.....	11
4. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ.....	11
4.1. Klinik uygulamada OKT.....	12
4.2. Diyabetik Maküla Ödeminde Sınıflama.....	15
5. DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ.....	17
5.1. Fotokoagülasyon Tedavisi.....	17
5.1.1. Fokal (direkt) lazer tedavisi.....	18
5.1.2. Grid lazer tedavisi.....	18
5.2. Cerrahi Tedavi.....	20
5.3. Medikal Tedavi.....	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23.
BULGULAR.....	27.
TARTIŞMA.....	32
SONUÇLAR.....	39
KAYNAKLAR.....	41.

## KISALTMALAR DİZİNİ

- WHO: Dünya Sağlık Örgütü  
DR: Diyabetik Retinopati  
DMÖ: Diyabetik maküla ödemi  
ETDRS: Early Treatment Diabetic Study  
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü  
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial  
FK: Fotokoagülasyon  
OKT: Optik koherens tomografi  
DM: Diabetes Mellitus  
İRMA: İntraretinal mikrovasküler anomali  
NPDR: Nonproliferatif diyabetik retinopati  
MA: Mikroanevrizma  
FAZ: Foveal avasküler zon  
KAMÖ: Klinik anlamlı maküla ödemi  
FFA: Fundus flöresein anjiyografi  
PRP: Panretinal fotokoagülasyon  
KS: Kortikosteroid  
MCC: Metastatik kolon kanseri  
İVTA: İntravitreal triamsinolon  
SMK: Santral maküla kalınlığı  
TMV: Total maküler volüm  
AKŞ: Açlık kan şekeri

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Hastaların cinsiyet dağılımı.....	27
<b>Tablo 2:</b> Hastaların demografik özellikleri.....	27
<b>Tablo 3:</b> Lazer tedavisi ile görme keskinliğindeki değişim.....	28
<b>Tablo 4:</b> Hastaların ortalama görme keskinliği ve göz içi basınç değişimleri.....	28
<b>Tablo 5:</b> Panozzo'nun morfolojik OKT sınıflamasına göre hasta sayısı.....	29
<b>Tablo 6:</b> Tip 1 ve tip 2 gruplarında lazer FK tedavisi ile TMV ve SMK' daki değişim.....	29
<b>Tablo 7:</b> Hastaların OKT bulguları.....	30



## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1</b> Altı lineer taramanın foveada santralizasyonu.....	13
<b>Resim 2</b> Makülanın topografik haritası ve 9 bölgenin kalınlıkları.....	14
<b>Resim 3</b> OKT'de Tip 1 maküla ödemi.....	15
<b>Resim 4.</b> OKT'de Tip 2a maküla ödemi.....	15
<b>Resim 5.</b> OKT'de Tip2b maküla ödemi.....	16
<b>Resim 6</b> OKT'de Tip 2c maküla ödemi.....	16
<b>Resim 7</b> OKT'de Tip 3 maküla ödemi.....	16
<b>Resim 8</b> OKT ile tarama yapılan kesit uzaklıklar.....	251.

## GİRİŞ

Diyabet gelişmiş ülkelerde en sık körlük sebebidir. Dünya sağlık örgütü (WHO)'ne göre dünyada yaklaşık 150 milyon diyabetik hasta bulunmaktadır. Bir yandan diyabetin görülme oranının artması, diğer yandan da modern tedavi yöntemleri ile diyabetlinin yaşam süresinin uzatılması, diyabetik retinopati (DR) görülme sıklığını arttırmıştır(1). Diyabetli hastalardan oluşmuş bir toplulukta, herhangi bir seviyede retinopati görülme sıklığı yaklaşık %25 olarak hesaplanmıştır ki; %5 hastada retinopati daha şiddetli bir safhadadır(2).

Diyabetli hastalarda görme kaybının en önde gelen nedeni diyabetik makülopatidir (3,4). DR'nin hemen her aşamasında ortaya çıkabilen bu durum, maküla ödemi ve maküla iskemisi olarak iki farklı antiteyi içerir ve non-proliferatif devredeki görme kayıplarının %80'inden sorumludur (1,5). Tüm diyabetiklerin %10'unda ortaya çıkan diyabetik maküla ödemi (DMÖ) "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)" çalışmasında maküla merkezinden 2 disk mesafe içerisindeki retina kalınlaşmaları olarak tanımlanmıştır (4). Genel anlamda maküla ödemi, maküla bölgesindeki retina içinde, ekstrasellüler alandaki sıvı birikiminin göstergesidir ve eğer maküla merkezindeki retina kalınlaşırsa görme keskinliğini tehdit eder (6).

DMÖ gelişmesinde rolü olduğu anlaşılan biyokimyasal araçların sayısı güngeçtikçe artmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotel, pigment epitel, Müller ve glial hücreler tarafından yapılmakta ve protein kinaz C $\beta$  izoformunun uyarılmasıyla damar geçirgenliğini arttırmakta, aynı zamanda retina iskemisine de yol açmaktadır (7,8).

Son zamanlarda DMÖ'ya bağlı vizyon azalması için ispatlanmış tedavi seçenekleri, "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) ve "U.K Prospective Diabetes Study " tarafından ispatlanan sıkı kan şekeri regülasyonu ve "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 11" (ETDRS) grubu tarafından ispatlanan lazer fotokoagülasyon (FK) tedavisidir. (7,8,9,10)

DMÖ tanı ve tedavi sonrası takibinde optik koherens tomografi (OKT) ile retinal kalınlık ölçümleri çok fayda sağlamıştır. OKT retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayabilen bir görüntüleme yöntemidir. Kızılötesine yakın 840nm'lik bir diod laser ışığı yardımıyla dokuların optik geri yansıtma özelliğini kullanarak retinanın içyapısı hakkında yüksek çözünümlü ve derinlemesine bilgiler sağlar. Kolay uygulanabilen, hasta uyumunun iyi olduğu invaziv olmayan bir tetkiktir(11).

Bizim çalışmamızda, fokal ve diffüz diyabetik maküla ödemli olguların maküla bölgesine fokal (direkt) ve grid lazer FK tedavisi uygulanarak; tedavi sonrası maküla merkez kalınlığındaki değişim OKT ile niceliksel olarak izlendi. Bunun yanında, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki değişim Snellen eşeli ile değerlendirildi.

DMÖ tanısı koymada ve lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası takipte OKT'nin etkinliği araştırıldı.

**'Diyabetik Maküla Ödeminde OKT ile Takip'** adlı çalışma 01,03,2006 tarihinde Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 1064 karar numarası ile onay almıştır.

# GENEL BİLGİLER

## 1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklarla karakterizedir. Bu metabolik bozukluklar, insülin azlığı veya direncinden dolayı dokular üzerindeki yetersiz insülin etkisinden kaynaklanmaktadır. Bazı komplikasyonların önemi ve sıklığından dolayı diyabete; metabolik anormallikler, mikrovasküler hastalık (retinopati ve nefropati), büyük damar hastalığı (erken ateroskleroz) ve nöropatiden (periferik ve otonom) oluşan bir sendrom olarak bakılabilir.(12)

Diyabetik Retinopati (DR), retinanın mikroanjiopatidir. Diyabetik retinopati (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 (13).

DM'un iki tipi vardır.

1- İnsülin-bağımlı DM: Tip 1 DM, çocuklarda görülür ve sıklıkla 10-20 yaşlar arasında gelişmektedir.

2- İnsüline bağımlı olmayan DM: Tip 2 DM, sıklıkla 50-70 yaşlar arası yetişkinlerde görülür.

İnsülin, 1922 yılında Frederick Grant Banting ile Charles Herbert Best tarafından bulunmuş ve ilk kez 1925'te Best tarafından kullanılmıştır (1). İnsülini izleyen diğer anti-diyabetik ilaçların keşfi, diyabet hastalarının ömürlerinde belirgin bir uzamaya neden olmuş; bu uzama sonucu, diğer komplikasyonlar ile birlikte diyabetin majör komplikasyonlarından olan DR'nin görülme sıklığında da büyük bir artış ortaya çıkmıştır (1). Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir (1,14).

## 2. DİYABETİK RETİNOPATİ

### 2.1. Prevalans

DR' nin prevalansı Tip 1 DM'de %40 iken, Tip 2 DM'de %20 dir. 5 yıldan az süreli tip1 DM'li hastalarda DR seyrek görülür. Bununla birlikte 5-10 yıl arası tip1 DM'li hastalarda DR görülme oranı %27 dir. Bu oran 10 yıldan uzun tip1 DM'li hastalarda %71-80 olmaktadır. 20-30 yıl sonra bu insidans %95'lere çıkmaktadır ve hastaların yaklaşık %30-50'sinde proliferatif DR gelişmektedir.

Yanko ve ark. Tip 2 DM'nin başlangıcından 11-13 yıl sonra nonproliferatif DR insidansını %23 bulmuşlardır. Onaltı veya daha fazla yıl sonra bu oran %60'a çıkar. Tip 2 DM 'nin başlangıcından 11 yıl sonrasında proliferatif DR gelişme insidansı %3 tür. (15) Klein ve ark. Tip 2 DM tanısı alan hastaların tanılarında 10 yıl sonra %67 oranında nonproliferatif DR bulmuşlardır. Aynı çalışmada proliferatif DR oranı %10 olarak bulunmuştur.(14)

### 2.2 Klinik

Diyabetik retinopatiye bağlı fundus bulgularının başlıca iki nedeni: değişen derecelerde oluşan intraretinal kapiller tıkanıklık ve iç kan retina bariyerinin hasarına bağlı artmış retinal vasküler geçirgenliktir. Klinik olarak en erken gözlenen bulgu mikroanevrizmadır (16). Kapiller non-perfüzyon alanlarının sınırlarında toplanma eğilimindedirler (2). Diyabetik retinopati ilerledikçe mikroanevrizmalar ve dekompanse kapillerler yırtılarak retina içi kanamalara yol açarlar. Kanamalar sinir lifi tabakasında ise yüzeysel "alev şeklinde", derin retina tabakalarında ise "nokta şeklinde" görünürler (2,17). Artmış damarsal geçirgenlik, sıvı, lipoprotein ve çeşitli plazma bileşenlerinin çevre retinaya sızmasına yol açar. Sızıntı mikroanevrizmalardan ve defektif küçük damarlardan köken alır(18).

Retinadaki kapiller anomalilerinin hızlanması, arterioler tıkanıklıkların ve yaygın kapiler non-perfüzyon alanlarının oluşmasına yol açar. Bu arteriolar iskemiyeye bağlı sinir lifi tabakasında oluşan lokalize infarktın klinik görünüm şekli "cottonwool spotlardır". İzole cotton-wool spot'lar diyabetik retinopatinin erken bulgularındandır. Retina iskemisinin derecesi ile ya da proliferatif diyabetik retinopatiye ilerleme ile ilgili direkt bağlantı göstermezler (2).

Kapiller non-perfüzyon alanları arttıkça proliferatif hastalığa ilerleyişin bulguları görülmeye başlar. Retina venlerinin boncuklanması ve dilatasyonu, venöz segmentlerin redüplikasyonu ve anormal venöz loop formasyonu oluşumu bunlara örnektir (2).

Retina iskemisinin bir başka önemli bulgusu da "intraretinal mikrovasküler anomalilerin (İRMA)" gelişimidir. İRMA'ların şant damarların kompensatuar genişlemesi olduğu kabul edilir. Neovaskülarizasyon ile karıştırılabilir. Neovaskülarizasyonlardan farklı, iç limitans membranı aşmaması ve fundus fluorescein anjiyografisinde belirgin fluorescein sızıntısına yol açmamasıdır (16).

Yaygın retina kapiller non-perfüzyon alanları retina iskemisine yol açarak bu bölgeden vazoproliferatif faktörlerin salınmasına yol açarlar. Bu da, retina, optik sinir başı ve iriste yeni damar oluşumlarının ortaya çıkmasına neden olur (19).

### **2.3.Sınıflama**

DR 3 evrede sınıflandırılır.

1-Preretinopati

2-Nonproliferatif DR

3-Proliferatif DR

Nonproliferatif DR (NPDR)

A. Hafif NPDR: En az bir mikroanevrizma görülmesi

B. Orta NPDR: Yumuşak eksuda, venöz boncuklanma, intraretinal mikrovasküler anomali (İRMA) görülmesi

C. Şiddetli NPDR: Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur:

- Retinanın dört kadranında da hemoraji ve mikroanevrizma oluşumu
- İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma oluşumu
- En az bir kadranda IRMA oluşumu

D. Çok şiddetli NPDR: C'de tanımlanan kriterlerden herhangi ikisi veya hepsi mevcuttur. (20)

Bu tip DR, oftalmoskopik bulguların başladığı ve görüldüğü evredir. Bu evrede görülen en karakteristik değişiklikler şunlardır:

1-Mikroanevrizmalar (MA)

2-İnraretinal Hemorajiler

3-Sert eksudalar

4-Maküler ödem

**Mikroanevrizmalar:** Retinal MA'lar genellikle DR'de ilk oftalmoskopik bulgulardır. Esas olarak iç nükleer tabakada bulunurlar. Oftalmoskopik incelemede MA'lar küçük kırmızı spotlar şeklinde görülürler. Genellikle makülanın temporalinde görülürler. Erken venöz fazda görülürler ve ven tarafındadırlar. MA sayısındaki değişim progresyon hakkında bilgi verir.

**İnraretinal Hemorajiler:** Hemorajiler orijinlerini venöz kapillerden alırsa retinanın orta tabakalarında "dot" ve "blot" konfigürasyonunda hemorajilerin oluşmasına yol açarlar. "Flame-shaped" hemorajiler daha çok süperfisiyel prekapiller arteriollerden orjinlerini alırlar ve retinanın sinir lifleri tabakasında lokalizedirler. Sinir lifleri tabakasında lokalize "splinter" hemorajiler de gözlenebilmektedir.

**Sert Eksudalar:** Retinanın iç pleksiform ve iç nükleer tabakalarında lokalizedirler. Sert eksudalar kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak lipoproteinlerin ve lipid yüklü makrofajların ekstrasellüler birikimidirler. Kronik fokal sızıntı sonucu oluşan sert eksudalar, sağlıklı ve ödematöz retinanın sınırında lokalizedirler ve genellikle sirsinat pattern gösterirler.(17)

### **3.MAKÜLA ÖDEMİ**

#### **3.1. Fizyopatoloji**

Normalde ekstraselüler boşluk, retinanın toplam hacminin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu durum, elektrolit ve daha büyük moleküllerin aktif olarak retina pigment epitelinden kana verilmesi ile sürdürülür. İç ya da dış kan retina bariyerinin bozulması halinde, plazma bileşiminin daha büyük bölümünün, özellikle proteinlerin geçişi artar, ekstraselüler hacim genişler. Makülanın özel anatomik yapısı, gerek gevşek lif çatısına, gerekse parafoveal bölgede retina katmanlarının kalınlığına bağlı olarak, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda sıvı birikmesini kolaylaştırmaktadır. Makülanın zayıf damarlanması nedeniyle de biriken sıvının emilimi zorlaşmaktadır. Sonuçta, makülaya yerleşik olarak oluşan retina ödeme maküla ödemi denir (21).

İlk histopatolojik çalışmalarda, eozinofilik yapıda bir sıvının iç nükleer ve dış pleksiform katlarda toplandığı gösterilmiştir. Kistler ışık mikroskopu ile rahatlıkla görülebilirler. Bunlar, foveayı çevreleyen kistler ya da foveaya yerleşen tek kist şeklindedirler. Zaman geçtikçe, daha iç katlara ilerleyerek lameller ya da tam kat maküla deliğiyle sonuçlanabilirler (22). Daha sonraki çalışmalar, kan-retina bariyerinin bozulması sonucu artmış ekstraselüler sıvı hacminin, kistoid maküla ödeme neden olduğu görüşünü desteklemiştir.

#### **3.2.Etyopatogenez**

Glikoz homeostazının değişmesi sonucu, iç kan-retina bariyerinin bozulması ile fokal mikroanevrizmalardan ve anormal retina kapillerlerinden sıvı sızarak, makülada fokal ya da diffuz kalınlaşmaya neden olurlar. Tso ve arkadaşları, bu olgularda retina pigment epitelinden de sızıntı olabileceğini göstermişler ve dış kan retina bariyerinin rolünü tartışmaya açmışlardır (25).



### 3.3 Klinik

Diyabetik makulopati, NPDR'de en büyük görme kaybı nedeni iken, tüm DR'lilerde vitreus hemorajisi ile birlikte en sık görme kaybı nedenidir. Tüm diyabetik hastaların %10'unda maküla ödemi vardır ve bu olguların %40'ında maküla merkezi tutulur. Maküla ödemi nonproliferatif DR'de %3, preproliferatif DR ve erken proliferatif retinopati evresinde %38, proliferatif DR aşamasında %71 oranında bildirilmiştir (5).

Maküla ödemi, genç yaş başlangıçlı diyabetlilerde daha seyrek iken, erişkin yaş başlangıçlılarda daha siktir. Erişkin başlangıçlılardan insuline bağımlı olanlarda makülopati görülme ihtimali en yüksek olup, tanı sırasında %5 oranında makülopati görülür (5,26). İnsuline bağımsız olanlarda makülopati riski biraz daha düşüktür.

Diyabetik makülopati aşağıda belirtilen formlarda gelişir (27):

A: Lipid birikintisiyle birlikte ya da lipid olmaksızın makülada sıvı birikimi. Bu birikim kistoid değişikliklerle birlikte de olabilir.

B: İntraretinal sıvı birikimiyle birlikte ya da sıvı olmaksızın kapiller nonperfüzyon

C: Makülada fibroz traksiyonun yol açtığı retina kırışıklıkları

D: Retina hemorajileri

E: Maküla deliği

F: Bunların kombinasyonları

Diyabetik maküla ödeminin üç klinik belirtisi vardır: Retina kalınlaşması, sert eksuda birikintileri ve floresein sızıntıları. Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş bulunan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları, tek başına diyabetik maküla ödemi belirtisi sayılır. Ancak anjiografide saptanan her floresein sızıntısı, tek başına maküla ödemi bulgusu olarak kabul edilemez. Floresein sızıntıları, retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumlarına eşlik ettiği takdirde maküla ödeminin klinik bir belirtisi olabilir (1).

### 3.4. Sınıflama

I. Diffüz ödem

II. Fokal ödem

III. Mikst tip ödem

#### 3.4.1 Diffüz Maküla Ödemi:

Maküla merkezini, yani foveal avaskuler zonu (FAZ) da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz diyabetik maküla ödemi olarak tanımlanır.

Diffüz diyabetik maküla ödemi, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik ya da yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anomalinin; yani dış kan retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Bu tür ödemde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine diffüz olarak sızıntı yapan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile İRMA'lardır (1). Diffüz maküla ödemi fokal ödemden ayıran önemli bir özellik, kan-retina bariyerindeki seçici diffüzyon anomalisinin, dolaşımdaki lipoprotein gibi büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksuda birikintilerinin bu tür ödemde nadiren ortaya çıkmasıdır (27). Diffüz ödemin diğer bir özelliği, makülada çoğu kez kistoid değişikliklerin varlığıdır. Farklı özelliklerinden birisi de, erken faz anjiogramda retina kapiller yatağının görünürlüğünün artmış olmasıdır. Anjiogramda tıkalı kapillerlerin yanı sıra, bu alanlara komşu dilate kapillerler de belirginleşmiş olarak görünürler. Diffüz ödemde kendiliğinden gerileme ihtimali hemen hiç yoktur (1,28).

#### 3.4.2 Fokal Maküla Ödemi:

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır. Başlıca

mikroanevrizmalardan ve İRMA'dan kaynaklanır; yani iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar (29).

Fokal ödem alanı, çevrede normal retina alanlarıyla çevrilidir. Bazen nonödematoz alanlardan sert eksudalarla ayrılır. Bilindiği gibi bu sert eksudalar, daire şeklinde dizilirlerse *sirsine retinopati* oluşur. Sirsine retinopatinin merkezinde her zaman yoğun sızıntı veren mikroanevrizma kümesi bulunur. Mikroanevrizmalardan sıvı ile birlikte sızan lipoprotein kristalleri, retinanın dış pleksiform tabakasında birikir. Lipoprotein kristalleri, bazen fotoreseptörler tabakasına doğru yayılır. Uzun süre fotoreseptörler tabakasında birikmiş olarak kalan lipoprotein kristalleri, fibrozise yol açar ki; bu olgularda prognoz en kötüdür (30).

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk kez 1987 yılında ETDRS tarafından klinik anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) terimi tanımlanmıştır. KAMÖ, görme kaybı tehdidi taşıyan maküla ödemidir. Fokal tipteki bir diyabetik maküla ödeminin, KAMÖ olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki 3 ödem türünden birine uyması gerekir:

- I. FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması.
- II. FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.
- III. Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması(27,29).

Diyabetik hasta popülasyonu araştırıldığında, diyabetik maküla ödemi prevalansı %10 olarak saptanmıştır. Bu oran diyabetin süresiyle doğrudan ilişkilidir ve 20 yılı aşkın diyabetlilerde prevalans %25'e yükselmektedir (31). Diyabetik maküla ödemi prevalansının, diyabetin başlangıç yaşıyla yakından bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Otuz yaşından önce diyabet tanısı konmuş tip I diyabetli hastalarda, 15 yaşından önce maküla ödemi görülmez. Bu olgularda, 10.yıl sonunda maküla ödemi prevalansı %0.5 olarak bulunmuştur. Otuz yaşından sonra tanı konmuş ve insulin kullanan hastalarda diyabetik maküla ödemi insidansının 10. yıl sonunda %10

olduğu bildirilmiştir (14). DR'li gözlerde, diyabetik maküla ödemi insidansı, retinopatinin şiddetiyle de doğrudan ilişkilidir. DR ilerledikçe, maküla ödemi insidansı da artar. Bir çalışmada, maküla ödemi insidansı hafif DR'de %3, orta-şiddetli nonproliferatif DR'de %38 ve proliferatif DR'de %71 olarak bulunmuştur (32).

### **3.5 Tanı**

Maküla ödeminin tanısı kan-retina bariyerindeki yıkılmanın ya da ekstraseluler alanda sıvı artışı ve buna bağlı retinal kalınlaşmanın gösterilmesi ile konur. Günümüzde maküla ödeminin tanısı, değerlendirilmesi ve takibinde řu yöntemler kullanılmaktadır:

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

### **4.OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ**

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme saglayan yeni bir yöntemdir.

OKT, ilk olarak Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır (33). Optik koherens domain interferometri olarak isimlendirilen bu tekniğin, retina ve diğer dokularda mikron düzeylerinde çözünürlükte, girişimsel olmayan yeni bir görüntüleme tekniği olduğunu buldu (33). Bu teknik; dokulardan yansayan ışığın koherensini ölçüp, kesit görüntüler aldığı için OKT olarak isimlendirilmiştir. 1990'ların ortasında, Carl Zeiss tarafından satın alınan Humphrey şirketince bu teknoloji piyasaya sürülmüştür. OKT' de temel fizik prensip yansayan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır.

OKT'nin aksiyel çözünürlüğü, 8-10 mikron gibi oldukça yüksek bir değerdir. Bunun sayesinde dokuya zarar vermeden, mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. Bu nedenle, OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır. OKT, dokunun farklı

katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar. Dokunun derin katlarından yansıyan ışık, yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterecektir. Yansıyan ışığın amplitüdlerinin bu gecikme zamanına göre dağılımı aksiyel A mod tarama olarak gösterilir. OKT örnek boyunca tarama yaparak birçok A mod tarama elde eder ve bunlar sinyal amplitüdlerini gösteren gri veya renkli skalalarla gösterilebilir.(34,35)

Tüm görüntüleme tekniklerinde olduğu gibi görüntüler kalite ve artefaktlar yönünden değerlendirilmelidir. Kaliteli görüntü elde etme, kalitatif ve kantitatif analizlerin doğru olarak değerlendirilmesi için gerekmektedir.

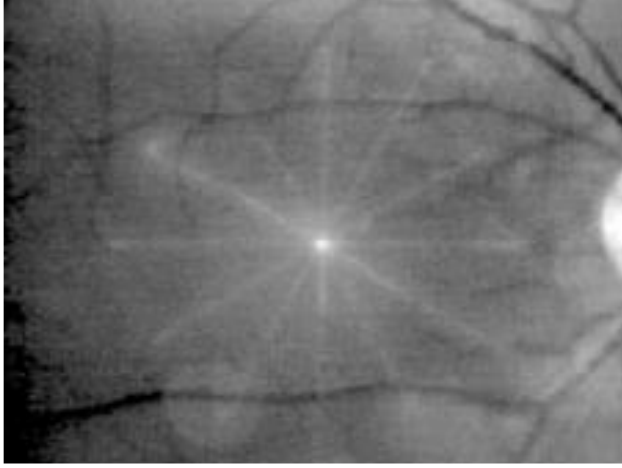
İlk olarak görüntünün kalitesi için sinyal gücüne bakılmalı ve iyi bir görüntü için 1 ile 10 arası olan bu değer 6'nın üstünde olması gerekmektedir.(36)

#### **4.1 Klinik uygulamada OKT**

Optik koherens tomografide görüntü, retina katlarının optik olarak farklı yansıtıcılıkta olması ile elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri veya renkli skala kullanılarak kesit görüntüleri oluşturulmaktadır. Retina sinir lifi tabakasında aksonal uzantıların çok olmasından dolayı yüksek yansıtıcılık özelliği vardır. Retina pigment epitelindeki yüksek melanin pigment seviyesi ve koryokapillarisdeki hemoglobin düzeyinden dolayı bu yapıların optik yansıtıcılığı yüksektir.

Gri skalada görüntü dokuların yansıtıcılıklarına göre beyazdan siyaha doğru kodlanarak elde edilir. Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah, retina pigment epiteli ve sinir lifi tabakası gibi yüksek yansıtıcılığı olan yapılar beyaz renkle gösterilir. Fotoreseptör gibi orta yansıtıcılıkta olan yapılar ise gri renktedir. Görüntülerin daha iyi yorumlanması için gri skala görüntüleri bilgisayar yazılımı kullanılarak renklendirilir. Böylece beyaz alanlar sarı ve kırmızı renkle, gri alanlar mavi renkle ve siyah alanlar lacivert-siyah renkle gösterilir.(11)

Makülada retina kalınlık analizi yapılırken önemli olan, altı lineer taramanın foveada santralizasyonudur.(Resim1)

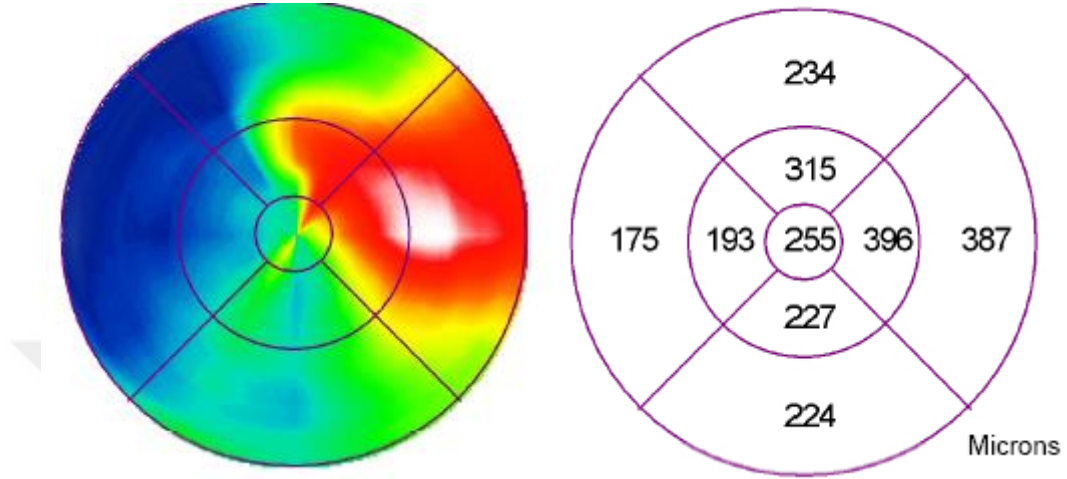


**Resim 1:** Altı lineer taramanın foveada santralizasyonu

Görme keskinliği iyi olan olgularda bu kolaydır ve internal fiksasyon ışığına olgunun fikse olması yeterlidir. Elde edilen görüntünün kalitesi kontrol edilmelidir. Makülanın hem standart (512 A tarama/görüntü) hem de hızlı modundaki (128 A tarama/görüntü) retina haritasını oluşturmadan önce, lineer 6 taramada da retina sınırlarının belirlenmesinde bir problem olup olmadığı kontrol edilmelidir. Bu kontrolden sonra foveal santralizasyonda sayısal veriler ile kontrol edilmelidir. OKT yazılımı, otomatik olarak retina haritası veya kalınlık/ hacim analizi protokolünde ortalama foveal kalınlık ve standart sapmasını hesaplamaktadır. Teorik olarak tüm altı taramanın aynı noktada santralize olması halinde, kalınlık ölçümü aynı olacağından standart sapmanın sıfır olması beklenir. Bu standart sapmanın 30 mikrondan fazla olması en azından bir taramanın doğru olarak santralize olmadığını göstermektedir, bu nedenle test yeniden yapılmalıdır. Saniyede 400 A mod tarama hızı ile 1-2 saniyede retina görüntüleri elde edilmektedir. Bu nedenle hızlı maküla modunda göz hareketleri önemli bir sorun yaratmamaktadır.

Lineer taramalardan topografik maküla haritası oluşturulur. OKT'de maküla taraması, merkezi foveadan geçen 30 derecelik aralıkla radyal tarzda birbirini kesen 6 mm uzunluğunda 6 taramadan oluşur. Bu altı radyal tarama maküla protokolünde, 8-10 saniye süren 512 A mod taramadan veya 2 saniye süren 128 A mod taramadan oluşmaktadır. Retina kalınlığı tespiti için bu altı radyal taramanın segmentasyonu yapıp

9 bölgeden oluşan renkli topografi haritası oluşturulur. Aralardaki 30 derecelik boşluklardaki retina kalınlıkları enterpolasyon yöntemi ile hesaplanır. (Resim 2)



**Resim 2.** Makülanın renkli topografi haritası ve 9 bölgenin kalınlıkları

Tomografide dış pleksiform ve iç nükleer tabakalarda yansıtıcılığı olmayan boşluklar ve neredeyse iç limitan membrana kadar uzanan geniş merkezi kistler izlenir. Kistik maküla ödeminin görüntülenmesinde OKT'nin anjiyografi kadar etkin olduğu bildirilmiştir (34). Zaman içinde aynı bölgenin tomografilerinden retina kalınlığının ölçülmesi sıvı birikiminin artıp azalmasını takipte nesnel bir yöntem oluşturabilir. Yapılan çalışmalarda maküla ödemeine yönelik lazer fotokoagülasyon tedavisi öncesi ve sonrasında retina kalınlık değişimlerini niceliksel olarak izlemede OKT'nin yararlı olduğu görülmüştür (35,36).

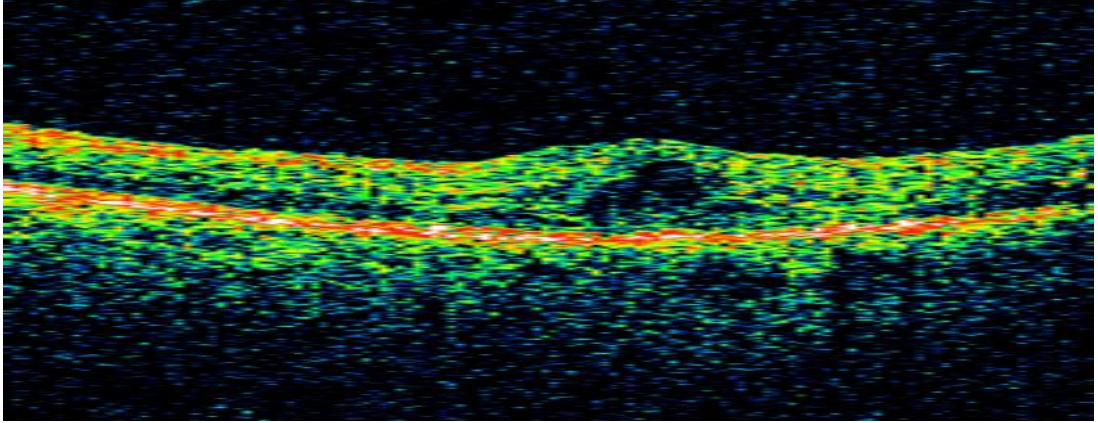
#### **4.2 Diyabetik Maküla Ödeminde Sınıflama**

Panozzo ve ark. yaptıkları çalışmalarda diyabetik maküla ödemi OKT görüntülerine göre sınıflandırılmıştır.

Bu sınıflamaya göre;

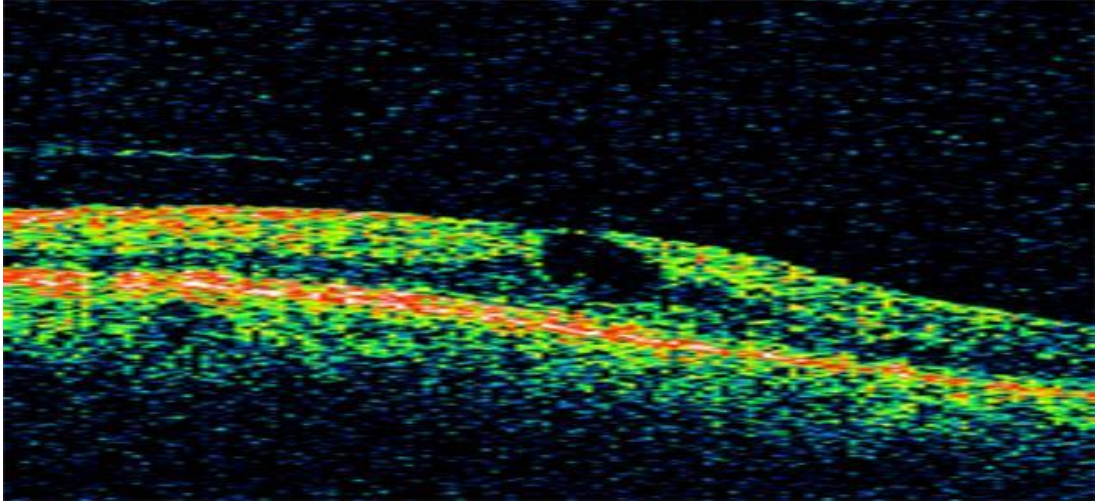


Tip 1: Retinal kalınlık artışı, intraretinal reflektivitede azalma (Resim 3)



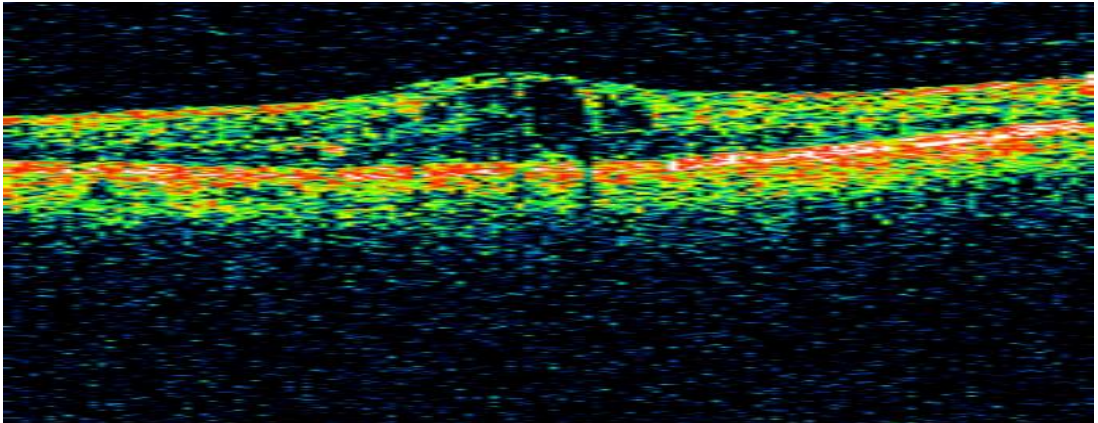
**Resim 3.** Tip 1

Tip 2a: İç pleksiform tabakada küçük intraretinal kistler (Resim 4)



**Resim 4.** Tip 2a

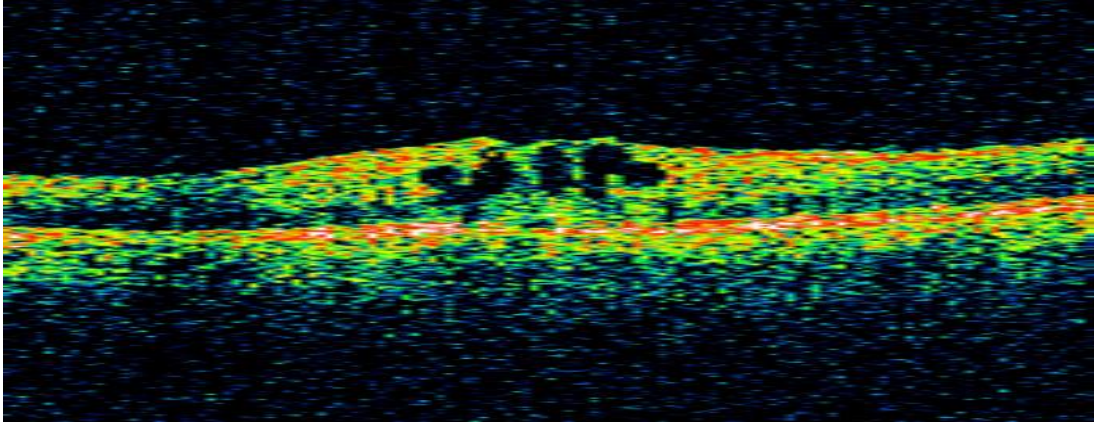
Tip 2b: Pateloid tarzda intraretinal kistler (Resim 5)



**Resim 5.** Tip 2b

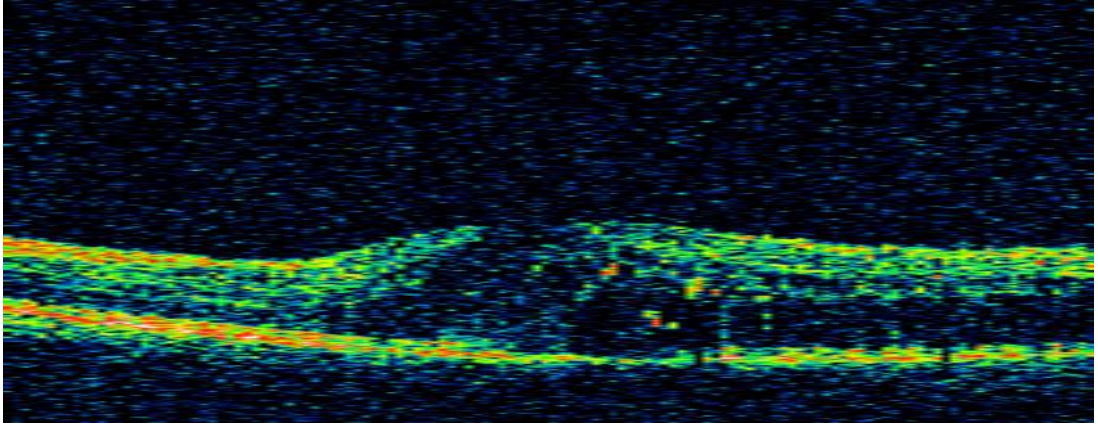


Tip 2c: Retinoskizisi andıran birleşme eğilimli büyük kistlerin olması  
(Resim 6)



**Resim 6.** Tip 2c

Tip 3: Nöral retinanın seröz tipte dekolmanı (37) (Resim 7)



**Resim 7.** Tip 3

## **5.DİYABETİK MAKÜLA ÖDEMİNDE TEDAVİ**

Fotokoagülasyon tedavisi

Cerrahi tedavi

Medikal tedavi

### **5.1Fotokoagülasyon Tedavisi:**

Özellikle KAMÖ'de lazer tedavisi gereklidir. Diyabette görülen KAMÖ 3 altgruba ayrılır:

1-Diffüz ödem (Kistoid makülopati)

2-Fokal ödem (Sirsinat Makülopati)

3-İskemik Makülopati

**Kamö'de FK Tedavisi:**

- 1- KAMÖ bulunan hastalar görmeleri tam ise lazer yapılmaz. Hastalar 3 aylık periodlarla izlenir. İzlem esnasında görme azalırsa lazer tedavisi endike olur.
- 2- Diffüz ödem varlığında, görme 0.5 ve şikayet varsa: Lazer tedavisi yapılmalı.
- 3- Diffüz ödem varlığında, görme 0.3 ve şikayet olmasa bile: Lazer tedavisi yapılmalı.
- 4- Fokal ödem varlığında prensip olarak her zaman fokal lazer tedavisi yapılmalı.
- 5- İskemik tipte ödem varlığında lazer tedavisi önerilmemektedir. Panretinal fotokoagülasyon (PRP) yapılarak periferdeki kanın makülaya toplanması sağlanabilir. Bu da kısmi olarak fayda sağlamaktadır.

Maküler ödemde lazer tedavisini fundus flöresein anjiografi (FFA) rehberliğinde yapmak her zaman için tavsiye edilen kuraldır. FFA önemli olmakla birlikte Goldman 3 aynalı lensi ile yapılan fundus muayenesi lazer tedavisine karar vermede daha önemlidir. FFA'da özellikle geç dönem (8.dakika) önemlidir. FFA mevcut iskemiye ortaya çıkarır.

Maküla ödeminde lazer tedavisinde, Argon-Mavi laserden kaçınılmalı çünkü makülada sarı pigment tarafından tutulur ve sinir liflerine hasar verir.

### **Lazer Tekniği:**

Diyabetik retinopatin erken tedavisi çalışma grubu, diyabetik maküla ödeminin lazer ile tedavisinde altın standartları belirlemiştir (4, 38, 39).

Fokal DMÖ olan olgulardan KAMÖ bulunanlarda lazer tedavisi anlamlı bulunmuştur. Fokal lazer tedavisi, KAMÖ bulunan olgularda 3 yılda orta düzeyde görme keskinliği kaybını %50 azaltmıştır (%30 olan orta düzeyde görme kaybı %15'e düşmüştür) (4). Bu durum maküla merkezi tutulan olgularda daha belirgindi (%33 ve %13). Görme keskinliğinde en az bir sıralık kazanım ise %16 daha fazlaydı (4). Buna göre KAMÖ bulunan olgulara görme keskinliği tam olsa dahi lazer tedavisi önerilir (4,40).

Diffüz maküla ödeminin tedavisi fokal ödeme göre daha zordur ve belirlenmiş altın standartlar yoktur. Sistemik hemodinamik faktörlerin kontrolü ödemin seyirinde etkili olabilmektedir. Kistoid karakterde ve iskemik diffüz ödemler tedaviye özellikle dirençlidir (41). Diyabetik maküla ödeminde lazer tedavisi başlıca fokal ve grid tarzlarda uygulanır.

#### **5.1.1.Fokal (direkt) lazer tedavisi:**

Maküla merkezinden 500-3000  $\mu$  mesafe içerisinde sızıntı gösteren ve retina kalınlaşmasına neden olan mikroanevrizmalar ve retina kabarıklık alanlarına 50-100  $\mu$  çapında spot büyüklüğü ve 0.1 sn süreyle lazer uygulanır (4). Doğrudan mikroanevrizmalara uygulandığında lezyon bayazlaşmaya ya da kararana kadar; retina kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif bayazlaşacak şekilde uygulanır. Eğer maküla merkezinden 300-500  $\mu$  mesafede ödeme yol açan mikroanevrizmalar varsa, görme 0.5'in altındaysa, ilk lazer tedavisinden 3 ay sonra ödem sebat ediyorsa, etraftaki kapiller ağa zarar verilmeksizin bu mikroanevrizmalar çok düşük seviyede enerji kullanılarak tek tek yakılabilir. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içerisinde ortaya çıkar (4,38).

Fokal tedavinin etki mekanizması, sızıntı gösteren odakları etkisizleştirmek ve endotel replikasyonunu uyarmak şeklinde olmaktadır. Klinik deneyimlerin artmasıyla mikroanjyopatik değişikliklerin direk hedef alınmadan uygulanan düşük enerjili lazer tedavisinin ödem emiliminde yararlı olduğu görülmektedir (41).

#### **5.1.2. Grid lazer tedavisi:**

Diffüz maküla ödeminde uygulanır (40,42). Maküla merkezinden 500-3000 $\mu$  mesafede foveal avasküler zon kenarından 50 $\mu$  ile başlanarak, periferde doğru 200 $\mu$ 'a kadar artan lazer spot büyüklüğü, 0.05-0.1sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya at nalı gibi değişik şablonlarda atış yapılabilmektedir (4,38). Birlikte fokal sızıntılara da fokal tedavi yapılırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır (41). Tedavinin etkinliği ve ek tedavi gereksinimi en erken 3. ayda değerlendirilmelidir.

Diyabetik diffüz maküla ödemi bazı olgularda maküla iskemisine eşlik edebilir. Olk ve arkadaşları (40,43), 6 saat kadranı ve daha az parafoveal iskemisi bulunan diyabetik maküla hastalarının modifiye grid lazer tedavisinden yarar gördüklerini bildirmiştir.

Lazer uygulamaları sonucu etki mekanizması tam olarak bilinmemekte, ancak aşağıdaki mekanizmaların devreye girdiği düşünülmektedir (41):

- Muhtemelen pigment epitelinin uyarılması ile retina pigment epiteli pompa sistemi devreye girmekte, fagositozunda artmasıyla ödem emilimi artmaktadır.

- Ortaya çıkan atrofik alanlar ödemin mekanik olarak emilimini kolaylaştıracağı ve kalan sağlıklı retina alanlarına daha fazla oksijen temin edilebileceği düşünülmektedir.

Diğer yandan, lazer uygulaması ile uyarılan endotel replikasyonu sonucunda kapiller geçirgenlik olumlu yönde etkilenmektedir.

Lazer fotokoagulasyonunda dalga boyu seçimi, istenilen etkinin elde edilmesi ve istenmeyen etkilerden de kaçınılması bakımından önemlidir. Buna göre ideal lazer ışığı maküla merkezinde yaygın olarak bulunan ksantofil pigmenti tarafından emilmemeli, melanin ve hemoglobin tarafından ise iyi emilmelidir. Özellikle mavi ışık ksantofil tarafından iyi emildiği için risklidir. Olanaklar elverdiği takdirde yukarıdaki özelliklere en uygun olanı 565-590nm'deki sarı lazer ışınıdır (42).

Proliferatif olmayan bir evrede maküla ödeminin tedavisi öncelik taşır(41). Retina iskemisi ve maküla ödeminin bir arada bulunduğu olgularda öncelikle uygulanan PRP tedavisi maküla ödemi daha da alevlendirir (2). Bu yüzden, eğer proliferatif retinopati var, ancak yüksek risk faktörleri yoksa, öncelikle fokal ya da grid lazer uygulanır; 1-3 hafta sonra PRP tedavisine başlanır (4,41). Ancak yüksek risk faktörleri söz konusuysa, maküla tedavisi ile aynı seansta nazal kadran ya da periferik retina lazerlenmesi ve yaklaşık 2 hafta sonra kalan bölgelerin tamamlanması önerilir (4,43). Bununla birlikte, yüksek riskli proliferatif DR ve maküla ödeminin bir arada bulunduğu olgularda eşzamanlı panretinal ve fokal

lazer uygulamasının görme keskinliği sonuçlarına olumsuz etkide bulunmadığını bildirenler de mevcuttur (44).

Maküla merkezinde yoğun eksüda plağı olması, uzun süreli maküla ödemi, ödemin kistoid karakterde oluşu, tedavi öncesi düşük görme keskinliği ve ağır maküla iskemisinin bulunması, lazer tedavisinin prognozunu olumsuz etkileyen faktörlerdir (4, 40, 42).

### **Lazer Tedavisinin Koriyoretinal Komplikasyonları:**

1-Geçici halka şeklinde koroidal şişme/ödem

2-Geçici Seröz Retina Dekolmanı

3-Traksiyonel Retina Dekolmanı

4-Optik sinir hasarı

5-İatrojenik foveal yanık oluşumu

6-Eski laser skarları üzerine yapılan tekrar lazer tedavisinde oluşabilen iki komplikasyon ki bunlar:

a) Sinir lifi tabakası defektleri

b)Koroidal-Vitreall neovaskülarizasyon (NV)

### **5.2.Cerrahi Tedavi**

Eksudatif makülopati ile seyreden olgularda, en ideal tedavi protokollerinden sonra dahi sert eksudaların kaybolmadığı görülmüştür. Refrakter olgularda eksudatif makülopati tedavisinde üç ayrı cerrahi müdahale modelinden bahsedilmiştir.

1. Maküladaki sert eksudaların cerrahi eksizyonu

2. Vitrektomi ve posterior hyaloid soyulması ameliyatları

3. Hyaloid membran ile birlikte internal limitan membranın da soyulması

### **5.3.Medikal Tedavi**

#### **Kortikosteroidler**

a)Triamsinolon Asetonid

Genellikle ofis şartlarında değişik tekniklerle uygulanabilir. Bazen povidonyodin bazen de povidon-iyodin ve antibiyotik kombinasyonu tedavi öncesi kullanılmaktadır. Tipik olarak enjektöre çekildikten sonra 27-, 29-, veya 30-gauge iğneyle, limbusa 3-4 mm uzaklıktan, temporal veya

inferotemporal kadrandan vitreus kavitesine enjekte edilir. Bazı cerrahlar her enjeksiyon sonrası, bazıları ise gerektiğinde parasentez yaparlar.(47) Göz içi basınç (GİB) artışı, katarakt, psödohipopiyon, steril vitrit ve endoftalmi gibi komplikasyonları olabilmektedir.

**b)İntravitreal Fluosinolon Asetonid :**

Fluosinolon asetonid implantı rezervuar niteliğindedir. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir.

**c)İntravitreal “Biodegradable” Deksametazon Uygulaması**

“Biyodegradabl” deksametazon (Posurdex-Oculex DOS) 700 µg olarak uygulanmaktadır. Lazer uygulanmasına rağmen DMÖ sebat eden 165 hastaya 700 veya 350 µg'lık biodegradabl deksametazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir. 700µg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren floresan kacağında azalma ve maküla kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır (48, 49, 50).

**VEGF inhibitörleri**

Vasküler endotelial büyüme faktörü; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo angiogenezi sağlayan önemli bir faktördür. Dört ana izoformu mevcuttur: VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206. Diyabetik retinopati patogeneziinde predominant form VEGF165'tir. Yapılan çalışmalarda deneysel diyabette ve diyabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hümör aközde VEGF165 yüksek olarak saptanmıştır.(51) İlk kez 1939'da Ide ve ark. tümör kökenli damarlanma faktöründen bahsetmiş, 1971'de Folkman kanser tedavisinde antiangiogenezi tedavisini öne sürmüştür. 1997'de metastatik kolorektal kanserde (MCC) klinik çalışmalara başlamış ve 2004'de MCC tedavisinde FDA onayı alınmıştır.

Antianjiogenetik tedavide Bevacizumab (Avastin), Pegaptanib Sodyum (Macugen), Ranibizumab (Lucentis) kullanılmaktadır.

**a)** Bevacizumab, human monoklonal antikoru olup VEGF-A'nın tüm izoformlarına etkilidir. Retinanın tüm katlarını geçebilmektedir, ancak %1.9-4.4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır. İntravitreal

bevacizumab'ın fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz diyabetik maküla ödemi olan gözlerde faydalı olduğu belirtilmiştir.(52)

**b)** Pegaptanib sodyum, selektif VEGF165 inhibisyonu yapan bir aptamerdir. VEGF165 izoformuna çok yüksek bir affinite ve spesifisite ile bağlanır ve izoformun reseptörlerine bağlanmasını önler. Yapılan Faz 2 çalışmada 0.3 mg, 1 mg, 3 mg dozlarında uygulanarak 36 hafta takip edilmiştir. 0.3 mg en düşük etkili doz olarak saptanmıştır ve görme keskinliğinde artış, santral retina kalınlığında azalma, lazer fotokoagülasyon ihtiyacında azalma, retinal neovaskülarizasyonda belirgin gerileme sağladığı görülmüştür.(53)

**c)** Ranibizumab, rekombinant, human anti-VEGF antikorudur ve tüm VEGF izoformlarını inaktive eder. Vitreus yarıömrü 3.2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48.000 D) olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir. Faz 1 ve 2 çalışmalarda 6 ay boyunca ayda 2 mg'a kadar dozlarda verilmesi güvenilir ve etkili bulunmuştur.(54)

## GEREÇ YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Temmuz 2005 - Temmuz 2008 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. OKT'de santral maküla kalınlığı (SMK) 250  $\mu$  ve üzerinde olan ve DMÖ tanısı alan 52 hastanın 80 gözü çalışma kapsamına alındı. Takip süresi 6 ay olarak belirlendi.

Herhangi bir göz cerrahisi ya da panretinal lazer tedavisi uygulanan olgular ile daha önce pars plana vitrektomi cerrahisi geçirenler, maküla bölgesine grid ve/veya herhangi bir paternde lazer tedavisi yapılmış olanlar ile intravitreal uygulamalara maruz kalanlar çalışmaya alınmadı. Bunların dışında olguların görme kapasitelerini düşürebilecek ya da funduslarının yeterince tetkik edilebilmesini engelleyebilecek kornea opasitesi, anterior sineşi, lens kesafeti, vitreus kanaması, preretinal kanama, epiretinal membran, koroid neovasküler membranı, maküla deliği, optik atrofi, glokom, üveit, yüksek miyopisi bulunanlar da çalışmaya alınmadı. Yine fundus muayenesinde maküla merkezinde yoğun sert eksuda plakları oluşmuş gözler de baştan düşük görsel prognoz gösterecekleri düşüncesiyle çalışma dışı bırakıldı.

Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde, yerel etik kurulu kararından sonra her hastadan bilgilendirilmiş onay formunu imzalamaları istendi. Hasta bilgilendirme formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Fotokoagülasyon tedavisi öncesi olguların HbA1c değerleri, lipid profilleri, hemogram ve rutin biyokimya sonuçları, hipertansiyon hikayesi kaydedildi. Hastaların hepsi için diyabet regülasyonuna yönelik endokrin bölümü konsültasyonu istendi.

Olgularda lazer tedavisi endikasyonu için 2 durum söz konusuydu:

1. Diffüz maküla ödemi varlığı: maküla merkezini, yani foveal avasküler zonu (FAZ) da içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması (16).



2. Fokal ödem olmasına karşın klinik olarak anlamlı maküla ödemi özelliklerinin bulunması (38).

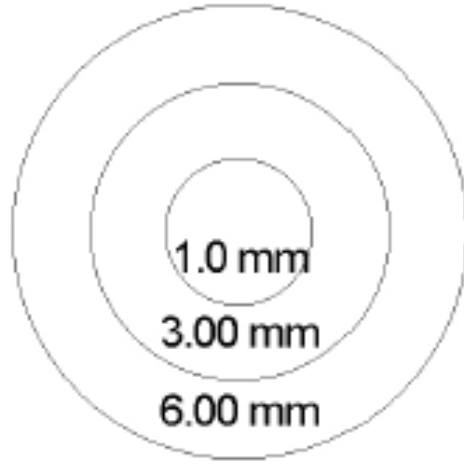
Klinik olarak anlamlı maküla ödemi, biyomikroskop ve +90D bir lens yardımıyla yaptığımız fundus muayenesi sonucunda ETDRS tanımlamalarına uygun olarak (38):

I- Makülanın merkezini tutan veya 500 µm den daha yakın olan retina kalınlaşması,

II- Retina kalınlaşmasına komşu ve makülanın merkezine en fazla 500 µm mesafede sert eksüda varlığı,

III- Makülanın merkezine 1 disk çapından az mesafede ve en az 1 disk çapında retina kalınlaşması klinik olarak tanımlanmıştır.

Fotokoagülasyon tedavisi öncesi olguların sistemik ve oftalmolojik hikayeleri, detaylı oftalmolojik muayeneleri; Snellen eşeline göre görme keskinlikleri, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basınçları, biyomikroskopik muayeneleri, Quadrospheric (Volk) kontakt lensi ile fundus muayeneleri yapıldı. Her olguya optik koherens tomografi (Carl Zeiss Stratus OCT 4.0.2 version) çekildi ve maküla kalınlığıyla eşlik eden patolojiler belirlendi. Optik koherens tomografi ile maküler kalınlık ölçümü fast macular thickness programı ile yapıldı. OKT ölçümü öncesi olguların her iki gözüne on dakika ara ile % 5'lik tropikamid (Tropamid forte %1, Bilim İlaç; Türkiye) damla damlatılarak pupil dilatasyonu sağlandı. Merkezi foveadan geçen 30 derecelik aralıkla radyal tarzda birbirini kesen 6 mm uzunluğunda 6 tarama yapılarak makülada santral, ortalama, nazal, temporal, süperior ve inferior alanların kalınlıkları ve total maküler volüm ölçüldü. Hastalara internal fiksasyon yaptırılarak taramanın foveadan geçmesi sağlandı. Santral maküla kalınlığı ölçümü 1 mm çaplı alanda yapıldı (Resim 8).



Map Diameters

**Resim 8:** OKT ile tarama yapılan kesit uzaklıkları

Morfolojik olarak Panozzo ve ark. yaptığı sınıflamaya göre OKT görünümleri sınıflandı.

Belirtilen tetkikler ve fundus muayenesiyle birlikte DR derecesi ve MÖ tipi belirlendi. Elde edilen tüm bulgular ve hasta bilgileri takip formlarına kaydedildi.

Fotokoagülasyon, fenilefrin %2.5 (Mydfrin Alcon; İSVİÇRE) ve %10'luk tropikamid ile midriasis sağlandıktan sonra %0.5'lük proparakain hidroklorür (Alcaine, Alcon ; İSVİÇRE) ile topikal anestezi altında goldmann üç aynalı kontakt lensi (HAAG-STREİT AG Berne, İsviçre) kullanılarak gerçekleştirildi. Diffüz ve kistoid maküla ödemi olan olgulara makülanın merkezinden 500-1500  $\mu$ m mesafedeki sızdıran tüm mikroanevrizmalar hafif beyazlayana dek 100 $\mu$ m'luk lazer spotlarıyla koagule edildi. Yine makülanın merkezinden 500 $\mu$ m - 1500  $\mu$ m mesafedeki klinik olarak retina kalınlaşması gösteren (ödemli) bölgeler optik sinir kenarına en çok 500 $\mu$ m kadar yaklaşılarak, 0.05-0.01 sn süreli 50-100 $\mu$ m çapındaki lazer spotları ile 1'er spot çapı aralıklarla retinayı hafifçe beyazlatacak kadar enerji kullanmak suretiyle (80-170mw) ızgara şeklinde, atış sayısı 150 -200'ü aşmayacak şekilde lazerlendi. Klasik ETDRS çalışmasında grid (ızgara) şeklinde lazer uygulamasının papillamaküler demeti de kapsayacak şekilde uygulanması tavsiye

edilmişse de (4); çalışmamızda başka çalışmalarda da önerilen, modifiye edilmiş ızgara şeklinde lazer uygulamalarında olduğu gibi papillamaküler demet lazerlenmemiştir (40, 42, 55). Lazer tedavisi tüm olgularda aynı hekim tarafından uygulandı. Lazer tedavisi için Argon lazer kullanıldı.

Fotokoagülasyon tedavisi sonrası 3. ay ve 6.ayda olgular kontrole çağrıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, fundus muayenesi bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Olguların her kontrolde OKT çekimleri yapıldı. Hastaların fotokoagülasyon tedavisi öncesi ve sonrasındaki maküla kalınlıklarındaki değişim, diyabetik makülopati bulgularındaki değişiklikler, göziçi basınç değişimleri ve görme keskinliğindeki değişiklikler kaydedildi.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Tüm gözler içerisinde tekrarlayan ölçümler arasındaki farkın önemliliği Friedman testi ile değerlendirildi. Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde ise söz konusu farka neden olan izlem zamanını tespit etmek amacıyla Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Tip I ve tip II grupları arasında klinik ölçümlerde meydana gelen değişimler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile incelendi.

Sürekli değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi ile incelendi.

$p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni düzeltmesine başvuruldu.

## BULGULAR

Temmuz 2005 - temmuz 2008 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina Bölümü'ne başvuran ve diyabetik maküla ödemi tanısı konulan 52 hastanın 80 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların yaşları 46 ile 82 arasında değişmekte olup (ort:  $62.71 \pm 7.86$ ), 27'si kadın (%51.9), 25'i erkek (%48.1) idi. 28 olgunun her iki gözü, 22 olgunun ise tek gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama DM süresi  $10,69 \pm 4,8$  yıl idi. Hipertansif hastaların sayısı 25 idi. Hastaların laboratuvar bulgularında ortalama kan üre azotu  $41,03 \pm 20$  mg\dl ortalama kreatinin  $1,17 \pm 0,72$  mg\dl, ortalama açlık kan şekeri  $166,6 \pm 57$  mg\dl , ortalama HbA1c  $8,3 \pm 1,7$  ve ortalama kolesterol düzeyi  $196,3 \pm 41,2$  mg\dl olarak bulundu. (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Kadın	27	51,9
Erkek	25	48,1

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellikler	Ortalama	Standart sapma	Minimum-maximum
Yaş (yıl)	62,7	7,86	46-82
BUN(mg\dl)	41,03	20	17-128
Kreatinin(mg\dl)	1,17	0,72	0,52-5,23
DM süresi (yıl)	10,6	4,89	5-25
Kolesterol (mg\dl)	196,3	41,2	130-360
Açlık kan şekeri (mg\dl)	166,6	57,1	82-386
HbA1c	8,3	1,73	5,2-14,4

Olguların yapılan göz muayenesinde ortalama göz içi basıncı  $15,7 \pm 2,0$  mmHg, lazer sonrası 3. ayda  $16 \pm 1,29$  mmHg, 6. ayda  $16,3 \pm 2$  mmHg idi. Göz içi basınç düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p < 0,001$ ). Lazer öncesi ile 3. ay arasında anlamlı fark yokken ( $p = 0,382$ ) lazer öncesine göre ve 3. aya göre 6. aydaki göz içi basınç düzeyindeki artış istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p = 0,004$  ve  $p < 0,001$ ). Ortalama görme keskinliği lazer öncesi  $0,480 \pm 0,30$ , lazer sonrası 3. ayda  $0,481 \pm 0,30$ , 6. ayda  $0,488 \pm 0,30$  olarak bulundu. Görme keskinliği zamana göre anlamlı farklılık göstermemekte idi ( $p = 0,976$ ). (Tablo 2)

Tablo 3: Lazer tedavisi ile görme keskinliklerindeki değişim (GK: görme keskinliği)

	GK artan göz sayısı-yüzdesi	GK değişmeyen göz sayısı-yüzdesi	GK azalan göz sayısı-yüzdesi
Tedavi öncesi-3. Ay kontrol	27 (%33,75)	25 (%31,25)	28 (%35)
Tedavi öncesi-6. Ay kontrol	30 (%37,75)	26 (%32,5)	24 (%30)

Tablo 4: Hastaların ortalama görme keskinliği ve göz içi basınç değişimleri

Yapılan göz muayenesi(ortalama)	Lazer öncesi	Lazer sonrası 3 ay	Lazer sonrası 6 ay	p
Görme keskinliği	$0,480 \pm 0,30$	$0,481 \pm 0,30$	$0,488 \pm 0,30$	0,976
Göz içi basınç(mmHg)	$15,7 \pm 2,0$	$16 \pm 1,29$	$16,3 \pm 2$	$< ,001$

Panozzo'nun morfolojik OKT sınıflamasına göre, 80 gözün 38'i tip1, 4'i tip 2a, 12'i tip 2b, 24'i tip 2c, 2'si tip 3 olarak sınıflandırıldı.(tablo 3)Olgular tip

1 ve tip 2 olarak 2 ayrı gruba ayrıldı. Her iki grupta ortalama maküla kalınlığındaki değişim lazer öncesine göre lazer sonrası 3. ve 6. ayda benzer bulunmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p < 0,017$ ).

Tablo 5: Panozzo'nun morfolojik OKT sınıflamasına göre hasta sayısı

	Tip 1	Tip 2a	Tip 2b	Tip 2c	Tip 3
<b>Hasta sayısı</b>	38	4	12	24	2

Tablo 6: Tip 2 ve tip 2 gruplarında lazer FK tedavisi ile TMV ve SMK'daki değişim

	Tip I		Tip II		p
	Ortalama	Std sapma	Ortalama	Std sapma	
<b>TMV3.ayda değişim</b>	-0,40	0,89	-0,40	1,77	0,429
<b>TMV6.ayda değişim</b>	-0,51	1,23	-0,45	2,00	0,437
<b>SMK3.ayda değişim</b>	-47,98	63,23	-23,24	124,75	0,123
<b>SMK6.ayda değişim</b>	-53,24	81,52	-67,76	135,41	0,829

Olguların yapılan OKT ölçümlerinde, lazer öncesi ortalama total maküler volüm (TMV)  $9,30 \pm 1,77 \text{ mm}^3$  lazer sonrası 3. ayda  $8,89 \pm 1,78 \mu$  ve 6. ayda  $8,81 \pm 1,84 \mu$  olarak bulundu. Lazer öncesi ortalama maküla kalınlığı  $387,6 \pm 128,8 \mu$ , lazer sonrası 3. ayda  $338,7 \pm 131,8 \mu$  ve 6. ayda  $318,9 \pm 127,2 \mu$  olarak bulundu. Lazer öncesi ortalama SMK  $383 \pm 118 \mu$ , lazer sonrası 3. ayda  $342 \pm 119,5 \mu$  ve 6. ayda  $319,7 \pm 113 \mu$  olarak bulundu. Lazer öncesi süperior 3 mmlik alanda ortalama maküler kalınlık  $381,6 \pm 98 \mu$ , lazer sonrası 3. ayda  $353 \pm 89,2 \mu$  ve 6. ayda  $381,6 \pm 95 \mu$  olarak bulundu. Lazer öncesi süperior 6 mm lik alanda ortalama maküla kalınlığı  $316,3 \pm 65 \mu$  lazer sonrası 3. ayda  $305,8 \pm 63,8 \mu$  ve 6. ayda  $301,5 \pm 68,4 \mu$  olarak bulundu. Lazer öncesi inferior 3 mm lik alanda ortalama maküler

kalınlığı  $381,7\pm101\mu$  lazer sonrası 3. ayda  $354,2\pm107,9\mu$  ve 6. ayda  $338,8\pm95\mu$  olarak bulundu. Lazer öncesi inferior 6 mmlik alanda ortalama maküler kalınlığı  $316,4\pm82\mu$ , lazer sonrası 3. ayda  $302,9\pm79\mu$  ve 6. ayda  $304,1\pm71\mu$  olarak bulundu. Lazer öncesi nazal 3 mmlik alanda ortalama maküler kalınlığı  $382,8\pm107\mu$  lazer sonrası 3. ayda  $353,3\pm104\mu$  ve 6. ayda  $351,9\pm92,9\mu$  olarak bulundu. Lazer öncesi nazal 6 mm lik alanda ortalama makula kalınlığı  $330\pm75,7\mu$  lazer sonrası 3. ayda  $319,9\pm70,5\mu$  ve 6. ayda  $324,4\pm75,9\mu$  olarak bulundu. Lazer öncesi temporal 3 mm lik alanda ortalama makula kalınlığı  $374,3\pm93,4\mu$  lazer sonrası 3. ayda  $339,5\pm99,6$  ve 6. ayda  $332,6\pm95,6$  olarak bulundu. Lazer öncesi temporal 6 mm lik alanda ortalama makula kalınlığı  $301,7\pm75,5\mu$  lazer sonrası 3. ayda  $291,2\pm76,2\mu$  ve 6. ayda  $294,6\pm84,9\mu$  olarak bulundu.

TMV düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p=0,002$ ). Lazer öncesi değere göre 3. ve 6. aylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,010$  ve  $p<0,001$ ). 3.ay ile 6.ay arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,512$ ). Santral maküler kalınlıklar düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p<0,001$ ). Lazer öncesi değere göre 3. ve 6. aylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). 3.ay ile 6.ay arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,146$ ). OKT de ölçülen ortalama maküler kalınlık zamana göre anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p<0,001$ ). Lazer öncesi değere göre 3. ve 6. aylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ), 3.ay ile 6.ay arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,319$ ) Süperior 3 mm lik alanda ortalama maküler kalınlık düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p=0,003$ ). Lazer öncesi değere göre 3. ve 6. aylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$  ve  $p=0,002$ ), 3.ay ile 6.ay arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,587$ ). Süperior 6 mmlik alanda kalınlık düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermemekte idi ( $p=0,056$ ). Inferior 3 mmlik alanda kalınlık düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p<0,001$ ). Lazer öncesi değere göre 3. ve 6. aylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,004$  ve  $p<0,001$ ). 3.ay ile 6.ay arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,152$ ). Inferior 6

mmlık alandaki kalınlık düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermemekte idi ( $p=0,137$ ). Temporal 3 mm lik alanda kalınlık düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p<0,001$ ). Lazer öncesi değere göre 3. ve 6. aylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). 3. ay ile 6. ay arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,822$ ). Temporal 6 mmlık alanda kalınlık düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermemekte idi ( $p=0,484$ ). Nazal 3 mmlık alanda kalınlık düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p<0,001$ ). Lazer öncesi değere göre 3. ve 6. aylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$  ve  $p=0,003$ ). 3. ay ile 6. ay arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,773$ ). Nazal 6 mmlık alanda kalınlık düzeyleri zamana göre anlamlı farklılık göstermemekte idi ( $p=0,462$ ). (Tablo 4)



Tablo 7: Hastaların ortalama maküla kalınlıkları

<b>ÖLÇÜM (Ortalama)</b>	<b>Lazer Öncesi</b>	<b>Lazer sonrası 3.ay</b>	<b>Lazer sonrası 6.ay</b>	<b>P</b>
<b>Total maküler volüm</b>	9,30±1,77	8,89±1,7	8,81±1,8	<b>0,002*</b>
<b>Maküler kalınlık</b>	387,6±128	338,7±131	318,9±127	<b>0,000*</b>
<b>Santral maküler kalınlık</b>	383±118	342±119	319,7±113	<b>0,000*</b>
<b>Süperior 3mm'lik alan</b>	381,6±98	353±89	381,6±95	<b>0,003*</b>
<b>İnferior 3 mm lik alan</b>	381,7±101	354,2±107	338,8±95	<b>0,000*</b>
<b>Nazal 3 mm lik alan</b>	382,8±107	353,3±104	351,9±92	<b>0,000*</b>
<b>Temporal 3 mmlik alan</b>	374,3±93	339,5±99	332,6±95	<b>0,000*</b>
<b>Süperior 6 mm lik alan</b>	316,3±65	305,8±63	301,5±68	0,056
<b>İnferior 6 mm lik alan</b>	316,4±82	302,9±79	304,1±71	0,137
<b>Nazal 6 mm lik alan</b>	330,3±75	319,9±70	324,4±75	0,462
<b>Temporal 6 mm lik alan</b>	301,7±75	291,2±76	294,6±84	0,484

\* İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen  $p < 0.005$  değerinden küçük p değerleri

Olguların zamana göre ortalama maküler kalınlık ve santral maküler kalınlık değişimi ile görme keskinliği değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik bulunmadı.

Olguların zamana göre ortalama maküler kalınlıkları ile TMV değişimleri arasında lazer öncesi değer ile lazer sonrası 6.ay arasında istatistiksel

olarak anlamlı birliktelik görüldü. TMV düzeyi arttıkça ortalama maküler kalınlık düzeyi de o kadar artmakta idi.

Olguların maküler kalınlık ölçümleri ile HbA1c düzeyleri arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Lazer öncesi değere göre 6.aydaki ortalama temporal kalınlık arasında anlamlı birliktelik bulundu. HbA1c düzeyi ne kadar büyük olursa temporal kalınlık düzeyi de o kadar artmakta idi ( $r=0.271$  ve  $p=0.015$ ). (Bonferroni Düzeltmesine göre  $p<0,017$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).



## TARTIŞMA

Diyabetik maküla ödemi, diyabet olgularında körlüğün en önemli nedenlerinden birisidir. Aynı zamanda yaşam kalitesini de kötü etkilemektedir.(56) Retinal değişikliklerin erken dönemde belirlenmesi görme kaybının azaltılmasında büyük önem taşımaktadır. Erken dönemde retinal kalınlık tespiti, tedavi ve takip sürecinde önemlidir.(57) Biyomikroskopik muayene ve fundus fluorescein anjiyografi gibi yöntemler retinal değişiklikleri tanı ve takibinde kullanılabilen fakat OKT, objektif ve nicel bir değerlendirme yapabilmektedir. (58, 59, 60, 61, 62, 63). Biyomikroskopik muayenede retinal kalınlık artışının tespit edilemediği hafif maküla ödeminde OKT fayda sağlamaktadır.(64) Maküler kalınlığının ölçülebilmesi ve kaydedilebilmesi nedeniyle olguların takibinde, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yararlı bir araç olarak görünmektedir(65). Çalışmamızda, olgularda maküla ödemi tanısı ETDRS kriterlerine uygun olarak öncelikle indirek fundus muayenesi ile konuldu (66). Bu amaçla biomikroskop muayenesi sırasında +90 D'lik bir fundus lensi kullanıldı. 52 olgunun 80 gözüne maküla ödemi nedeniyle uygulanan lazer tedavisi öncesinde ve sonrasındaki değişim görme keskinliği ölçümü ve OKT ile ölçülen maküla merkez kalınlığı ile değerlendirildi. 80 göze ait santral maküla kalınlığı ortalamaları tedavi öncesinde ortalama  $383\pm 118\mu$  iken, tedavi sonrası 3. ve 6. ayda sırasıyla  $342\pm 119\mu$  ve  $319\pm 113\mu$  olmuştur. Santral maküla kalınlığındaki azalmalar ileri derecede anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ )(tablo 4). Luttrull ve ark. (67), çalışmalarında fokal maküla ödemi bulunan 14 gözde lazer sonrası 3. ayda maküla merkez kalınlığında ortalama %24 azalma bulunmuştur.

OKT'nin bir avantajı da invaziv olmayan bir tanı aracı olmasıdır. Dokularla direkt temas olmadığından enfeksiyon riski de taşımaz.(68) İlk çıkan OKT modellerinde ölçüm öncesi 5mm ve üzeri pupil dilatasyonu gerekirken stratus OKT'de 3mm'lik pupil dilatasyonu yeterli olmaktadır. (69) Biz de çalışmamızda stratus OKT ile ölçüm yaptık.

Goebel ve ark. 136 diyabet hastası ile 30 sağlıklı bireyin retinal kalınlıklarını karşılaştırmışlar ve anlamlı fark bulmuşlardır. Ayrıca görme keskinliği ile retinal kalınlık arasında orta derecede korelasyon saptamışlardır. Klinik anlamlı maküla ödeminin tespitinde retinal kalınlık ölçümünün duyarlılığı % 89 ve spesifitesi %96 olarak bulmuşlardır(70).

Tangelder ve ark. foveal, parafoveal ve perifoveal alanlarda OKT ölçümünün güvenilir olduğunu görmüşlerdir(71).

Virgili ve ark. 2007 yılında 1998-2006 yılları arasında diyabetik maküla ödemi ve OKT hakkında yapılan çalışmaları taramışlar, OKT' nin tanı koymadaki sensitivitesini 0,79, spesifitesini 0,88 olarak belirlemişlerdir (72). Biyomikroskopik muayene ve fundus fotoğraflama yöntemleriyle karşılaştırıldığında performansının iyi olduğu görülmüştür.

Soliman ve ark. diyabetik maküla ödemli olgularda OKT ve FFA görüntülerini karşılaştırmışlar. Erken dönem değişikliklerin FFA ile daha iyi görüntülendiğini, buna karşın seröz dekolmanın OKT ile tespit edilebildiğini kaydetmişler, tanıda her iki yöntemin birlikte kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (73). DMÖ'de seröz retina dekolmanı ilk kez Otani ve ark. tarafından tanımlanmıştır (74). Bizim çalışmamızda 80 gözün 2'sinde seröz retina dekolmanı tespit edilmiştir.

Estabrook ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik maküla ödemi olan 47 olgunun 51 gözü maküler kalınlık ölçümlerine göre üç gruba ayrılmış; maküler kalınlığı 300-399µm arasında olan grupta maküler kalınlık tedavi sonrası anlamlı olarak azalma saptanmıştır (58).

Rivellese ve ark. diyabetik maküla ödemi olan dört olguda lazer fotokoagülasyon tedavisinin etkinliğine OKT ile maküler kalınlık ölçümü ve ölçümlerin karşılaştırılması yapılarak bakılmıştır. Tedavi takibinde OKT' nin kullanımının yararlı olduğunu tespit etmişlerdir(76).

OKT ile lazer tedavisinin etkinliği uzun dönemde değerlendirilebileceği gibi erken dönem sonuçların değerlendirilmesi de yapılabilmektedir. Sandhu ve ark. diyabetik maküla ödemi olan 46 gözde lazer tedavisi öncesi ve sonrası 1.saat, 1.gün ve 2.haftada maküler kalınlıklara

bakılmıştır(77). Birinci saatte maküler kalınlık artışı görülürken ikinci hafta sonunda anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir.

OKT sadece maküler kalınlığı sayısal olarak tespit etmekle kalmaz morfolojik olarak da maküler ödemi değerlendirebilmemize olanak sağlar. Soliman ve ark. diyabetik maküla ödemi olan 46 gözde OKT ile maküler kalınlık ölçümü yapmışlar ve görüntüleri sınıflandırmışlardır (78). Bu çalışmaya göre DMÖ beş gruba ayrılmıştır. Panozzo ve ark (79), Alkuraya ve(80) ark. , Otani ve ark. , Kim ve ark.(81) ve Kang ve ark., Georgieva ve ark. (82) da benzer sınıflamalar yapmışlardır. Son yapılan bir çalışmada 45 olgunun 70 gözü değerlendirmeye alınmış. OKT görüntüleri diffüz retinal kalınlaşma, kistoid maküler ödem, seröz retina dekolmanı ile birlikte vitreomaküler yüzey anomalileri olarak tiplendirilmiştir. Bu çalışmada lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası diffüz retinal kalınlaşma grubunda retinal kalınlık azalması ve görme keskinliğinde artış diğer gruplara göre daha fazla olmuştur(83). Bizim çalışmamızda olgular Panozzo ve ark.nın sınıflamasına göre ayrılmıştır.

OKT 'de ölçülen maküler kalınlık, diyabetik retinopatili olguların görme keskinliği ölçümleri ile korelasyon gösterebilmektedir (84). Alkuraya ve ark. klinik anlamlı maküla ödemi olan, retinopatisi olmayan diyabetik olgular ve sağlıklı bireyleri maküler kalınlık yönünden karşılaştırmışlar; maküla ödemi olan grupta görme keskinliği ile maküler kalınlık arasında korelasyon saptamışlardır (80). Başka bir çalışmada 210 olgunun 251 gözünde lazer tedavisi öncesi ve sonrası kontrollerde görme keskinliği ile maküler kalınlık arasında korelasyon olduğu görülmüştür (85). Aynı çalışmada görme keskinliğinin geniş bir aralıkta değişiklikler göstermesi, paradoksik ilişkilerin olması nedeniyle görme keskinliğinin OKT ölçümleri ile ilişkilendirilmemesi önerilmiştir. Panozzo ve ark. foveal kalınlık 350 mikronun üstüne çıktığında görme keskinliğinin 20\400' ün altına indiğini gözlemlemişlerdir (37). Georgieva ve ark. 74 diyabetik retinopatili olguda yaptıkları çalışmada retinal kalınlık artışı ile görme keskinliğinde kötüleşmenin anlamlı korele olduğunu görmüşlerdir (82). Holm ve ark. 26 olguluk bir çalışmada diyabetik retinopatili hastalara multifokal

elektroretinogram uygulamışlardır (86). Maküler kalınlık artışı ile birlikte amplitüdde düşme, implisit zamanında uzama ve görme keskinliğinde kötüleşme tespit etmişlerdir. Yamamoto ve ark da foveal kalınlık artışı ile implisit zamanında uzama, maküler cevap yoğunluğunda azalma olduğunu belirlemişlerdir (87). Bizim çalışmamızda ortalama maküler kalınlık ölçümü ile görme keskinliği arasında korelasyon saptanmamıştır. Moreira ve ark. 143 diyabetik retinopatili gözde HbA1c değerleri ile maküler kalınlık ölçümlerinin korelasyonuna bakmışlar ve maküler ödemi olan olgularda korelasyon görmüşlerdir (88). Schmid ve ark.nın yaptığı diğer bir çalışmada ise diffüz DMÖ olan olgularda lazer fotokoagülasyon tedavisinin etkinliği OKT ile değerlendirilmiş ve HbA1c değerleri ile ilişkisine bakılmıştır (89). HbA1c değerlerinin tedavi sonucunu etkilemediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda HbA1c düzeyi ile temporal kalınlık düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır ( $r=0.271$  ve  $p=0.015$ ). Browning ve ark. yaptıkları çalışmada santral maküla hakkında en iyi bilgiyi santral 1mmlik alanda ölçülen kalınlığın verdiğini görmüşlerdir (90). Santral maküla kalınlık ölçümünün çok önemli olmadığı durumlarda ise total maküler volüm ölçümünün faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada santral 1 mmlik alanda yapılan ölçümün tekrarlanabilirliğinin daha güvenilir olduğunu göstermiştir (91). Bizim çalışmamızda da 1 mmlik alanda 3. ve 6. aylarda maküler kalınlık anlamlı azalma görülmüştür ( $p<0.001$ ).

OKT, vitreomaküler ilişkilerin gösterilmesinde de biyomikroskopiye üstünlük sağlamıştır. DMÖ'lü olgularda OKT'de kalın ve hiperreflektif bir posterior hyaloid görünümü vitreomaküler traksiyonu göstermekte iken, daha ince ve daha az reflektif bir posterior hyaloid görünümü erken posterior vitreus dekolmanını işaret etmektedir (92,93). Ghazi ve ark. 48 lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmış maküla ödemli olgunun vitreomaküler değişikliklerini değerlendirmişlerdir (94). Vitreomaküler problemlerin gösterilmesinde OKT görüntülerinin, biyomikroskobik muayene ve fundus fluorescein anjiyografiye göre 1, 94 kez daha sensitif olduğunu tespit etmişlerdir.

Soliman ve ark. (95) 28 DMÖ'lü olguyu lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası OKT bulguları ile izlemişler, lazer sonrası 6. ayda retinal kalınlıkta belirgin düşüş saptamışlardır. En belirgin düşüşün foveal alanda olduğunu görmüşlerdir. Genel olarak bakıldığında görme keskinliği ile retinal kalınlık arasında ilişki bulunmazken foveal alana bakıldığında görme keskinliği ile retinal kalınlığın korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Diyabet hastalığına eşlik eden belirli sistemik faktörler ödemin ortaya çıkışı ya da alevlenmesinde rol oynayabilir. Bu faktörler arasında şiddetli hipertansiyon, kardiyovasküler ve renal hastalığa bağlı sıvı retansiyonu, ve preeklampsi sayılabilir (3,5,13). Ağır eksudatif makülopati, yaygın retina iskemisiyle birlikte hipertansif retinopati bulguları olan bir hastada hemen fotokoagülasyona başlamak retinopatiyi ağırlaştırabilir (41). Lazer tedavisine başlamadan önce, tedavinin etkili olabilmesi için hastaların metabolik yönden iyi kontrol edilmesi ve metabolizmalarının regüle durumda olması gereklidir. Bu amaçla; tokluk kan şekeri 140 mg/dl ve daha az, HbA1c 7 mg/dl veya daha az, diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve altında olmalı, renal yetmezlik bulgusu bulunmamalıdır (38). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar metabolik verilerin düzeltilmesi için Endokrin Bölümü'nce konsülte edildi. 52 olgunun 25'inde hipertansiyon tespit edildi.

Son zamanlarda DMÖ ve buna bağlı görme azalmalarını engellemek amacıyla pek çok göz hekimince vitreus içine kortizon ya da bazı anti-VEGF ajanların enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmakta (54,96,97,98,99), ya da pars plana vitrektomi cerrahisi uygulanmakta ise de (100,101,102); klasik olarak önerilen tedavi seçenekleri, DCCT ve "U.K Prospective Diabetes Study" tarafından etkinliği ortaya konmuş olan "sıkı kan şekeri regülasyonu" ile ETDRS çalışmasında orta derecede görme kayıplarının %50 azaldığının gösterildiği "lazer fotokoagülasyonu" tedavisidir (2,4,9,16). ETDRS, diyabetik maküla ödeminin lazer ile tedavisinde altın standartları belirlemiştir(4,38,39). Fokal DMÖ olan olgulardan KAMÖ bulunanda lazer tedavisi anlamlı bulunmuştur. Buna göre fokal lazer

tedavisi, KAMÖ bulunan olgularda 3 yılda orta düzeyde görme keskinliği kaybını %30'dan %15'e düşürmüştür (4). Bu durum maküla merkezi tutulan gözlerde daha belirgindir (%33 ve %13). Görme keskinliğinde en az bir sıralık kazanım ise %16 daha fazlaydı(4). Buna göre KAMÖ bulunan olgulara görme keskinliği tam olsa dahi lazer tedavisi önerilir (4,40). Çalışmamızda 80 göze ait görme keskinliği ortalaması tedavi öncesinde  $0.480 \pm 0.3$  iken, tedavi sonrası 3. ayda  $0.481 \pm 0.3$  ve 6. ayda  $0.481 \pm 0.3$  olmuştur. İstatistiksel olarak 3. ve 6. aylarda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bek ve ark. (103), KAMÖ gösteren fokal diyabetik makülopatili olgularda lazer tedavisinden hemen sonra oluşan enflamasyon nedeniyle görmenin ortalama  $-0.04 \pm 0.15$  azaldığını tespit etmiştir.

Diffüz maküla ödeminin tedavisi fokal ödeme göre daha zordur ve belirlenmiş altın standartlar yoktur(41). Diffüz maküla ödeminde genel olarak grid lazer uygulaması kabul görmektedir(40,42). Birlikte fokal sızıntılara da fokal tedavi yapılırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır (41). Maküla bölgesine uygulanan böylesi bir tedavinin etkileri genel olarak 6. hafta ile 3.ay arasında ortaya çıkmaktadır (4,41). Bu yüzden, nihai sonucu değerlendirebilmek için ise 3. ve 6. ayda kontroller yapılmaktadır.

ETDRS çalışmasında mavi-yeşil argon lazer kullanılmıştır (4). Ksantofil makülanın iç ve dış pleksiform tabakalarında yoğun olarak bulunduğu için mavi lazerler makülada hasara neden olabilmektedirler; bu yüzden makülanın lazer ile tedavisinde daha uzun dalga boylu lazerler tavsiye edilir (104). Çeşitli araştırmalarda; argon (%514nm), kripton (647 nm), diod lazer (810 nm) ve frekansı yarıya indirilmiş YAG (532 nm) lazerlerle yapılan diyabetik maküla ödemi tedavilerinde anatomik ve fonksiyonel açıdan benzer neticeler alınmıştır (105,106). Biz de kliniğimizde bulunması nedeniyle çalışmamızda argon (514nm) lazer kullandık.

Çalışmamızda herhangi bir olumsuzluğa rastlamamıza karşın; argon ve benzeri lazerlerle yapılan fotokoagülasyon tedavisi sonrası lazer



skarlarının genişlemesi görme kaybını olumsuz etkileyebilmektedir. Son zamanlarda kullanıma giren eşik altı mikropulse diod lazerler (510 nm), argon lazer kadar maküla ödemeine etkili olmasına karşın daha az yan etkiye sahiptirler (107).

Klasik ETDRS çalışmasında grid (ızgara) şeklinde lazer uygulamasının papillamaküler demeti de kapsayacak şekilde uygulanması tavsiye edilmişse de (4); çalışmamızda başka çalışmalarda da önerilen, modifiye edilmiş grid şeklinde lazer uygulamalarında olduğu gibi papillamaküler demet lazerlenmemiştir (42,103,55,108).



## SONUÇLAR

Diyabetli hastalarda görme kaybının en önde gelen nedeni diyabetik makülopatidir (3,4). Bu çalışmada lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanmış hastaların tedavi sonrası maküla kalınlık ve total maküler volüm değişiklikleri OKT ile niceliksel olarak izlendi. OKT görünümüne göre sınıflama yapıldı. Bunun yanında, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğindeki ve göz içi basıncındaki değişim değerlendirildi. HbA1c düzeylerine bakıldı.

Sonuçta:

- Ortalama maküler kalınlık, santral maküler kalınlık, 3 mmlik süperior, inferior, nazal ve temporal alanda maküler kalınlık azalması, tedavi öncesine göre 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ).
- 6 mmlik alanda ortalama süperior, inferior, nazal ve temporal alanda maküler kalınlık azalması, tedavi öncesine göre 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ).
- TMV düzeyleri tedavi öncesine göre 3. ve 6. aylarda anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p=0,002$ ).
- Panozzo'nun morfolojik sınıflamasına göre hastalar alt gruplara ayrıldı. Tip 1 ve tip 2 gruplarında tedavi sonrası OKT değerleri benzer bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p<0,017$ ).
- Görme keskinliği tedavi öncesi ile 3. ve 6. aylarda benzer bulundu.
- Göz içi basınç düzeyleri tedavi öncesine göre 3. ve 6. aylarda anlamlı fark bulunmadı.
- HbA1c ile tedavi öncesine göre 6. aydaki temporal kalınlık arasında anlamlı birliktelik olup HbA1c düzeyi ne kadar büyük olursa temporal kalınlık düzeyi de o kadar artmakta idi ( $r=0.271$  ve  $p=0.015$ ).
- Ortalama maküler kalınlık ve santral maküler kalınlık değişimi ile GK değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik bulunmadı.
- Ortalama maküler kalınlık ve TMV değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik mevcuttu.

OKT retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayabilen bir görüntüleme yöntemidir. DMÖ tanı ve tedavi sonrası takibinde optik koherens tomografi (OKT) ile retinal kalınlık ölçümleri çok fayda sağlamıştır.



## KAYNAKLAR

1. Bayraktar MZ: Diyabetik Retinopatinin epidemiyolojisi. Özkan Ş, Akar S. (editörler): diyabetik retinopati. Dilek Ofset, İstanbul 2000. s:23-36
2. Kim JW, Ai E: Diabetic retinopathy. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW (Eds), Vitreoretinal disease, The Essentials, Thime, New York 1999. pp: 133-159
3. Müftüoğlu G: Retinanın vasküler hastalıkları. Aydın P, Akova YA (editörler). Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara 2001, s: 297-309
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group: Photocoagulation for Diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol. 1985; 103: 1796-1806
5. Fong DS, Ferris FL, Davis MD: ETDRS Report no 24. Causes of severe visual loss in the early treatment Diabetic retinopathy study. Am J Ophthalmol. 1999; 127: 137-161
6. Moss SE, Klein R, Klein BEK: The incidence of vision loss in a Diabetic population. Ophthalmology. 1988; 95: 1340-1348
7. Aiello LP, Bursell SE, Clermont et al.: Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective b-isoform-selective inhibitor. Diabetes 1997;46: 1473-1480.
8. Tolentino MJ, Millet JW, Gragoudas ES, et al.: Intravenous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. Ophthalmology 1996; 103: 1820- 1828.
9. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 Diabetes: UKPDS 33. Lancet 352:837-853, 1998
10. The Eye: Fundamentals and Principles of Ophthalmology, section II, USA ,American Academy of Ophthalmology:.. LEO.2000:.,68-88

11. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler Tarkan Mumcuoglu, Cüneyt Erdurman , A. Hakan Durukan T. Oft. Gaz. 38, 168-175, 2008
12. Orhan Y: Diabetes Mellitus. Sencer E (editör). Endokrinoloji metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2001, s:246-285
13. Bresnick GH. Diabetic Maculopathy A Critical Review Highlighting Diffuse Macular Edema. Ophthalmology. 1983; 90:1301-1317
14. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al:The Wilconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of Diabetic retinopathy when age at diagnosis less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984; 102: 520-526
15. Ziya KAPRAN, Nur ACAR. Proliferatif Diyabetik Retinopati Tedavisi Retina-Vitreus Dergisi , 2008, Cilt 16, Sayı 2 Sayfalar: 85-90
16. Kohner EM: Diabetic retinopathy. BMJ, 1993; 307:1195-1199
17. Kanski JJ: Clinical ophthalmology. Butterworth-Heinemann, Oxford 1999, pp:464-479
18. Frank R: On the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 1991; 98: 586-593
19. Nguyen QD, Tatlıpınar S, Shah SM, et al: Vascular Endothelial Growth Factor: is a critical stimulus for Diabetic macular edema? Am J Ophthalmol. 2006; 142: 961-969
20. Fatih Özcura, Dr. Mehmet Rami Helvacı. Diyabetik Retinopati ve Medikal Tedavisi. Turkiye Klinikleri J Ophthalmol 2006, 15:132-139
21. Jampol LM. Macular edema. In Ryan SJ, Retina, The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto 1989;2:81-88.
22. Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papil-edema following cataract extraction: a fluorescein fundusoscopic and angiographic study. Arch Ophthalmol 1966;76:646-661.
23. Jampol LM. Aphakic cystoid macular edema: a hypothesis. Arch Ophthalmol 1985;103:1134-1135.
24. Thomas JV, Gragoudas ES, Blair NP. Correlation of epinephrine use and

macular edema in aphakic glaucomatous eyes. Arch Ophthalmol 1984;96:625-628.

25. Tso MOM. Pathology of cystoid macular edema. Ophthalmol 1982;89:902-915.

26. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I Diabetes. Incidence and risk factors. Ophthalmology 1995;102:1170-1176

27. Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP. Diabetic Retinopathy. Retina. Vitreous. Macula. WB Saunders Co. Toronto, 1999:316-344.

28. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW. Resolution of Diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. Retina 2000;20:121-125.

29. Bresnick GH. Background Diabetic retinopathy. Retina. The CV Mosby Company, St Louis, Baltimore, Toronto. 1994:1277-1318.

30. Bayraktar MZ. Diyabetik Maküla odemi ve tedavisi. Maküla hastalıkları. TOD Ankara Şubesi XXI. Ulusal Oftalmoloji Kursu. 2001:119-128.

31. Gaudric A, Massin-Korobelnik P. Diabetic maculopathy: classification, epidemiology, spontaneous outcome, treatment. Diabetes Metab 1993;19:422-429.

32. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy III. Prevalance and risk of Diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102:527-53

33. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al.: Optical coherence tomography. Science 1991;254:1178-1181.

34. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. Ophthalmology 1996;103:1889-1898.

35. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107:2278-2282.
36. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto JG. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-1724.
37. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G et al. *Semin Ophthalmol.* 2004 Mar-Jun;19(1-2):13-20.
38. 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; 94:761-774
39. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group: Focal photocoagulation treatment of Diabetic maculae edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics at baseline. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 19. *Arch Ophthalmol.*1995; 113:1144-1155
40. Olk RJ, Öz Ö: Diyabetik maküla ödeminde lazer fotokoagulasyon: diyabetik maküla ödemi ve katarakt, diyabetik maküla ödemi ve proliferatif diyabetik retinopati. *Retina* 2002;10: 214-218
41. Gelişken Ö, Kaderli B: Diyabetik maküla ödeminde lazer fotokoagulasyon tedavisi. *Retina-Vitreus.* 2004; 12: 1-6
42. Lee CM, Olk RJ: Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology.*1991; 98: 1594-1602
43. Blankenship GW: A clinical comparison of central and peripheral argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.*1987; 85:176-194

44. Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM, Scott AQ: The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1997; 104: 466-472
45. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, et al.: Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:708-711.
46. Hefferman JT, Futtman S, Kalina RE. Dexamethasone inhibition of experimental endothelial cell proliferation in retinal venules. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978;17:565-568.
47. Moshfeghi DM: Complications of Intravitreal Steroids, *The Retina Debates 2003, AAO Subspecialty Day, 2003, 65-68*
48. Saatçi AO: Diyabetik Makulopatiye Medikal Tedavi, *Ret-Vit*:2004:12: özel sayı, 267-270
49. Julio HA The steroid device: The Oculex study. *AAO Subspecialty, Day Anaheim, California, 2003; 14- 15.*
50. Kupperman BD, Holler JA, Williams GA, et al.: A phase 2 randomized, multicenter, dose-ranging, controlled, parallel-group trial to assess the safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistent macular edema. *5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004; 11-14*
51. Qaum T, Xu Q, Jousen AM et al.: VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2408-2413.
52. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A et al.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Therapy for Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2006;26:999-1005.
53. Cunningham ET, Jr. Adamis AP, Altaweel M et al.: A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112:1747-1757.
54. Chun DW, Heier JS, Topping TM et al.: A Pilot Study of Multiple Intravitreal Injections of Ranibizumab in Patients with Center –Involving



Clinically Significant Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2006;113;1706-1712.

55. Stefaniotou M, Kalogeropoulos C, Psilas K: Long-term visual results after laser photocoagulation for Diabetic maculopathy. *Ophthalmologica*. 1995; 209: 64-67

56. Ciulla TA, Amador AG & Zinman B (2003): Diabetic retinopathy and Diabetic macular oedema. Pathophysiology, screening and novel therapies. *Diabetes Care* 26: 2653–2664

57. 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 Mar-Apr;12(2):102-8.

58. Estabrook EJ, Madhusudhana KC, Hannan SR, Newsom RS. Can optical coherence tomography predict the outcome of laser photocoagulation for DIABETIC macular edema? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007 Nov-Dec;38(6):478-83.

59. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing Diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Nov;48(11):4963-73.

60. Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Aug;84(4):466-74.

61. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM Jr, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):712-5.

62. Strøm C, Sander B, Larsen N, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Jan;43(1):241-5.

63. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):360-70.
64. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2004 Mar;122(3):330-5.
65. Polito A, Shah SM, Haller JA. Comparison between retinal thickness analyzer and optical coherence tomography for assessment of foveal thickness in eyes with macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:240-251.
66. Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, Richine L, Dougall J, Cortez R et al. Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006 Feb;113(2):285-93.
67. Luttrull JK, Spink CJ. Serial optical coherence tomography of subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006; 37: 370-377
68. Drexler W. Methodological advancements. Ultrahigh-resolution OCT. *Ophthalmologie*. 2004;101:804-812.
69. Jaffe GC, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:156-169.
70. Goebel W, Kretzschmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OKT). *Retina*. 2002 Dec;22(6):759-67.
71. Tangelder GJ, Van der Heijde RG, Polak BC, Ringens PJ. Precision and reliability of retinal thickness measurements in foveal and extrafoveal areas of healthy and diabetic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jun;49(6):2627-34.
72. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F. et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus

photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Nov;48(11):4963-73.

73. Soliman W, Sander B, Hasler PW, Larsen M. . Correlation between intraretinal changes in diabetic macular oedema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2008 Feb;86(1):34-9. Epub 2007 Jul 25

74. Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Feb;83(1):63-6.

75. Estabrook EJ, Madhusudhana KC, Hannan SR, Newsom RS. Can optical coherence tomography predict the outcome of laser photocoagulation for diabetic macular edema? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007 Nov-Dec;38(6):478-83.

76. Rivellesse M, George A, Sulkes D, Reichel E, Puliafito C. Optical coherence tomography after laser photocoagulation for clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000 May-Jun;31(3):192-7.

77. Sandhu SS, Birch MK, Griffiths PG, Talks SJ. Short-term effects of focal argon laser treatment in diabetic maculopathy as demonstrated by optical coherence tomography. *Retina*. 2007 Jan;27(1):13-20.

78. Soliman W, Sander B, Jørgensen TM. Enhanced optical coherence patterns of diabetic macular oedema and their correlation with the pathophysiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Sep;85(6):613-7.

79. Panozzo G, Gusson E, Parolini B, Mercanti A. Role of OKT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol*. 2003 Jun;18(2):74-81.

80. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2005 Jun;26(3):93-9.

81. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006 Sep;142(3):405-12.

82. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP. Types of Diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography. *Folia Med (Plovdiv)*. 2008 Jul-Sep;50(3):30-8.
83. Kim NR, Kim YJ, Chin HS, Moon YS. Optical coherence tomographic patterns in Diabetic macular oedema: prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jul;93(7):901-5.
84. Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):200-6.
85. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):525-36.
86. Holm K, Larsson J, Lövestam-Adrian M. In DIABETIC retinopathy, foveal thickness of 300 µm seems to correlate with functionally significant loss of vision. *Doc Ophthalmol*. 2007 May;114(3):117-24.
87. Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S. Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001 Feb;239(2):96-101.
88. Moreira RO, Trujillo FR, Meirelles RM, Ellinger VC, Zagury L. Use of optical coherence tomography (OKT) and indirect ophthalmoscopy in the diagnosis of macular edema in diabetic patients. *Int Ophthalmol*. 2001;24(6):331-6.
89. Schmid KE, Neumaier-Ammerer B, Stolba U, Binder S. Effect of grid laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema in correlation to glycosylated haemoglobin (HbA1c). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Nov;244(11):1446-52.
90. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1366-71, 1371.

91. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Aug;114(8):1520-5.
92. Lewis H, Abrams GV, Blumenkraz MS. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753-759.
93. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A et al. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005 May;139(5):807-13.
94. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, Campochiaro PA, Haller JA. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol*. 2007 Nov;144(5):747-754.
95. Soliman W, Sander B, Soliman KA, Yehya S, Rahamn MS et al. The predictive value of optical coherence tomography after grid laser photocoagulation for diffuse DIYABETic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2008 May;86(3):284-91.
96. Massin P, Audren F, Hauchine B, et al: Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 2004: 111: 218-225
97. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al: Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema:results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007; 114: 743-750
98. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6- month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84: 624-630
99. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002; 109: 920-926
100. Patel JI, Hykin PG, Schadt M, et al. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina*. 2006; 26:5-13

101. Stolba U, Binder S, Gruber D, et al. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:295-301
102. Higuchi A, Ogata N, Jo N, et al: Pars plana vitrectomy with removal of posterior hyaloid face in treatment of refractory diabetic macular edema resistant to triamcinolone acetonide. *Jpn J Ophthalmol.* 2006; 50: 529-531.
103. Bek T, Moller F, Klausen B. Short term visual prognosis after retinal laser photocoagulation for diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2000; 78: 539-542.
104. Amirika A, Puliafito C. Lasers for vitreoretinal diseases. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn Jr HW (Eds), *Vitreoretinal disease, The Essentials.* Thime, New York 1999, pp: 609-629.
105. Gupta V, Gupta A, Dogra MR. Atlas. Optical coherence tomography of macular diseases. Jaypee Brothers, New Delhi, 2004, pp: 21-45
106. Akduman L, Olk RJ: Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1997;104:1433-1441
107. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88: 1173-1179.
108. Olk RJ: Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1986; 93: 938-939.

