

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

**DİABETİK MAKULA ÖDEMİNİN OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ TEMELLİ TANIMLANMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nuriye Gökçen YALÇIN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şengül ÖZDEK**

ANKARA

KASIM 2015

TEŞEKKÜR

Başta Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı kurucusu hocamız Prof. Dr. Berati HASANREİSOĞLU'na,

Yaptığı her işi mükemmele ulaştıran, tezimin hazırlanmasında da bana sonsuz destek, bilgi, tecrübe, sabır ve emeğini veren, eğitim hayatım boyunca da kendisinden her anlamda pek çok şey öğrendiğim, kendime örnek aldığım tez hocam Prof. Dr. Şengül ÖZDEK'e,

Başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İbrahim HEPŞEN olmak üzere kendilerinden mesleki yaşamımda bana yol gösterecek bilgi ve tecrübeler edindiğim tüm değerli hocalarıma ve öğretim görevlilerimize;

Cerrahi branşlarda esas olan kıdem ilişkisinin bize hep iyi tarafını göstermiş olan çok sevgili uzman abla ve abilerime,

Her biriyle ayrı ayrı çalışmaktan ve kendilerini tanımaktan keyif duyduğum çok sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Çalışma şartlarımızın zorluğu altında ekip ruhuyla çalışarak bize destek olan hemşirelerimiz, teknisyenlerimiz ve personellerimize,

Tezimin istatistiğinde bana zamanını ayırarak yol gösteren, yardımcı olan Gazi Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nur AKSAKAL'a,

Öğrenim hayatım dahil bana her konuda hep destek olan, güven veren, yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Asistanlığımın son zamanlarında zorunlu hizmet görevi nedeniyle ayrı kalmak zorunda olduğum çok sevgili hayat arkadaşım eşime,

Tezimi hazırlarken hamile olduğum, doğumuyla hayatımıza anlam ve mutluluk katan çok sevgili biricik kızıma,

Sonsuz ve içten teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

DMÖ: Diabetik makula ödemi

DR: Diabetik retinopati

WESDR: Wisconsin Diabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması

DM: Diabetes mellitus

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

KMÖ: Kistoid makula ödemi

KMD: Kistoid maküler dejenerasyon

SSKR: Santral seröz koryoretinopati

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

SFD: Subfoveal dekolman

RFF: Renkli fundus fotoğrafı

FFA: Fundus floressein anjiyografi

OCT: Optik koherens tomografi

mm: Milimetre

µm: Mikron

nm: Nanometre

mg: Miligram

RPE: Retina pigment epiteli

ELM: Dış limitan membran

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Kontrol Anketi

DCCT: Diabetik Kontrol ve Komplikasyon Çalışması

PKC: Protein Kinaz C

AGE: İleri glikasyon son ürünleri

ILM: İç limitan membran

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

Non PDR: Non proliferatif diabetik retinopati

PDR: Proliferatif diabetik retinopati

FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ERM: Epiretinal membran

ODN: Optik disk üzerinde neovaskülarizasyon

NVE: Başka bir alanda neovaskülarizasyon

ETDRS: Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması

KAMÖ: Klinik olarak anlamlı makula ödemi

GDNF: Glial hücre derive nörotrofik faktör

VMT: Vitreomaküler traksiyon

ICAM-1: Intersellüler adhezyon molekülü 1

VCAM-1: Vasküler hücre adhezyon molekülü 1

PLGF: Plasental büyüme faktörü

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa

IL-6: Interlökin 6

ACE: Anjiotensin konverting enzim

FAZ: Foveal avasküler zon

SFK: Santral fovea kalınlığı

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

DRCR-Net: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

AVD: Arka vitre dekolmanı

PRP: Panretinal fotokoagülasyon

FDA: Food and Drug Administration

ISOS: İç segment-dış segment

VMI: Vitreomaküler interfaz

VMA: Vitreomaküler adhezyon

DME: Diabetic macular edema

CME: Cystoid macular edema

CMD: Cystoid macular degeneration

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Anatomi.....	3
2.1.1 Retina	3
2.1.2 Retinal Hücre ve Tabakalar.....	4
2.2 Retina Kan Dolaşımı	6
2.3 Diabetik Retinopati	7
2.3.1 Epidemiyoloji.....	7
2.3.2 Patogenez	8
2.3.3 Risk Faktörleri.....	9
2.3.3.1 Sistemik Risk Faktörleri.....	9
2.3.3.1.1 Değiştirilebilir Risk Faktörleri	9
2.3.3.1.2 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	10
2.3.3.2 Göze Ait Lokal Risk Faktörleri.....	11
2.3.4 Sınıflandırma.....	11
2.4 Diabetik Makula Ödemi.....	12
2.4.1 Epidemiyoloji.....	13
2.4.2 Patogenez	14
2.4.2.1 Kan Retina Bariyeri.....	15
2.4.2.2 Vitreoretinal Ara Yüzey	16
2.4.2.3 Lokal Faktörler.....	16

2.4.3 Sınıflandırma ve Tanımlamalar.....	19
2.4.3.1 FFA'ya Dayanan Sınıflandırmalar.....	21
2.4.3.2 OCT'ye Dayanan Sınıflandırmalar.....	22
2.4.3.3 İskemik makülopati.....	25
2.4.3.4 Traksiyonel Makülopati.....	26
2.4.4 Tedavi.....	29
2.4.4.1 Lazer fotokoagülasyon.....	29
2.4.4.1.1 Fokal lazer fotokoagülasyon.....	29
2.4.4.1.2 Grid lazer fotokoagülasyon.....	30
2.4.4.2 Intravitreal enjeksiyon tedavileri.....	31
2.4.4.2.1 Steroidler.....	31
2.4.4.2.2 Anti-VEGF:.....	32
2.4.4.3 Pars plana vitrektomi.....	34
2.5 Tanı Yöntemleri.....	35
2.5.1 Optik Koherens Tomografi.....	35
2.5.2 Fundus Floresein Anjiografi.....	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
3.1 Çalışmaya Dahil Edilme-Edilmeme Kriterleri.....	39
3.2 Demografik Özellikler ve Görme Keskinliği Değerlendirmesi.....	39
3.3 RFF Değerlendirmesi.....	40
3.4 FFA Değerlendirmesi.....	40
3.5 OCT Değerlendirmesi.....	41
3.6 Kistoid Dejenerasyon Analizi.....	43
3.7 İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	45
4.1 Demografik Özellikler.....	45

4.2 RFF Bulguları	46
4.3 FFA Bulguları	48
4.4 OCT Bulguları.....	54
4.5 Kistoid Dejenerasyon Analizi	67
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇLAR	100
7. KAYNAKLAR	102
8. ÖZET	122
9. SUMMARY	125
10. ÖZGEÇMİŞ	129

1. GİRİŞ ve AMAÇ

DMÖ, DR hastalarında görme kaybının en sık sebebidir (1). WESDR çalışmasında 20 yıldan daha uzun süreli Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında DMÖ prevalansı sırayla %28 ve %29 olarak bulunmuştur (2). Yine aynı çalışma grubunun yayınladıkları bir çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda DMÖ'nün 25 yıllık kümülatif prevalansı %29 olarak bulunmuştur (3). DMÖ patogeneziyle ilişkili pek çok faktör ile kompleks patolojik süreçlerin etki etmesi nedeniyle üzerinde oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Temel sebepler; iç ve dış kan retina bariyerinin bozulması, oksidatif hasar ve yüksek VEGF düzeyidir (4).

DMÖ tipinin tanımlanmasında halen net bir sınıflandırma yapılamamış olmakla birlikte günümüze kadar çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Bunlar içinde fokal-diffüz ödem, fovea santralini etkileyen-koruyan ödem, KMÖ, traksiyonel ödem, SFD, iskemik makula ödemi tanımları bulunmaktadır (5-9). Sınıflandırma, tanıyı kolaylaştırmak, uygun tedaviyi ve muhtemel prognozu belirlemek ve tedavi takibini yapabilmek amacıyla gereklidir. DMÖ tanımlama, sınıflandırma, tedavi ve takibinde biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi, RFF, FFA ve OCT'den faydalanılmaktadır.

Makuladaki her türlü kistoid boşluk oluşumunu KMÖ olarak değerlendirmek doğru değildir. Bu boşlukların birleşerek geniş kistoid alanlar oluşturması "kistoid makula dejenerasyonu" olarak isimlendirilebilmekte ve bu da makulada kalıcı doku hasarı oluşturduğundan yine olumsuz prognostik bulgu olarak düşünülmektedir (10).

KMD kronik SSKR'de floresein sızıntı göstermeyen ve OCT'de izlenen kistoid boşluklar olarak tanımlanmıştır (11). Yine YBMD'de retina içerisinde kistik boşluklar oluşacak şekilde retinanın dejenere olması ya da dejenere pseudokistlerin

bulunması olarak tanımlama yapılmıştır (12). Ancak DMÖ'de KMD tanımı tam olarak yapılmamıştır. Biz DMÖ'de oluşan kistlerin boyutlarının artışıyla dejenere olarak yapılarının değiştiğini ve bu dejenerasyonun görsel prognozla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla DMÖ'de kistoid dejenerasyon tanımını yapmayı ve özelliklerini irdelemeyi amaçladık.

Bugüne kadar literatürde DMÖ'yü tanımlamak üzere yapılmış çeşitli sınıflamalar olmasına rağmen halen tüm prognostik kriterleri bir arada irdeleyen bir tanımlama mevcut değildir. Bu nedenle, hem görme düzeyi, hem klinik oftalmoskopik bulgular ile FFA'da iskemi, hem de OCT bulgularını birlikte değerlendirerek tam bir DMÖ tanımlamasında kullanılabilecek prognostik kriterleri belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Anatomi

2.1.1 Retina

İnsan beyninin en fazla çalışılmış parçası olan retina insan beynine ulaşan tüm duyuşsal bilginin %80'inin kaynaklandığı alandır. Bu oran retinanın, insanın dış dünya ile iletişim yeteneğindeki önemini ortaya koymaktadır. Globun 2/3 posterioruna uzanan retina, iç kısımda vitreus dış kısımda ise koroidin Bruch membranı ile çevrelenmektedir. Retinanın perifer nöral tabakasını siliyer cisimden ayıran çentikli bölüm ora serratadır. Limbusun yaklaşık 8.5mm arkasında ve ekvatorun 6mm önünde yer almaktadır.

Yetişkin arka kutbu yani anatomik makula (lutea); merkezde fovea, superior ve inferior temporal arkuadlar arasında lokalize 4.5-6mm çapındaki alandan oluşmaktadır. Makula yani anatomik fovea sentralis optik diskin 3mm temporalinde yer almakta ve 1.5mm (bir optik disk çapı kadar) boyutundadır. Makulanın en merkezi bölümü foveala 0.35mm genişliğinde depresyonun olduğu bölümdür ve en iyi görme keskinliğine sahip retina alanıdır. Foveola 500µm çapında kapiller ağdan yoksun foveal avasküler zon içerisinde yer alır.

Foveanın sınırını klivus adı verilen halkasal ışık refleksinin görüldüğü eğimli duvar yapmaktadır. Foveanın komşuluğunda 500 µm'luk alanda ganglion hücre, iç nükleer ve dış pleksiform tabakanın en kalın olduğu anatomik yapı olan parafovea bulunmaktadır. Bu yapı 1.5mm'lik perifoveal alanla çevrelenmektedir.

Retinanın optik parçası pigment epitel tabakası ve sinir tabakası olarak iki temel tabakadan oluşmaktadır. Optik disk ve ora serrata bölgelerinde bu iki tabaka

birbirine sıkıca yapışıktır. Retina kalınlığı optik disk kenarında 0.56mm'den ora serrata civarında 0.1mm kalınlığa kadar farklı kalınlıklarda değişmektedir. En ince kalınlık değeri fovea sentraliste 0.09mm'dir ve etrafındaki makula luteada 0.35mm kalınlık değerine çıkmaktadır (13-16).

2.1.2 Retinal Hücre ve Tabakalar

Retinada 4 temel hücre tabaka grubu yer almaktadır. Bunlar;

1. RPE tabakası:

Bruch membranına tutunan tek tabaka epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Her bir gözde yaklaşık 5 milyon adet bulunmaktadır. Foveaya yaklaştıkça daha kübik hale gelip çap ve yükseklik olarak 14µm düzeyindeyken ora serrataya doğru düzleşerek yükseklik olarak 10µm genişlik olarak 60µm düzeyine değişir. Pigment epiteli tabakası ışık Emilimi ve ışığın istenmeyen etkilerinden fotoreseptörleri koruma gibi fonksiyonlar içermektedir. Bunun haricinde fotoreseptörlere destek olarak besin ve oksijen sağlamakta, vitamin A gibi önemli yapıtaşlarını barındırmakta ve fotoreseptörlerin ölü dış segment yapılarının fagositozunu gerçekleştirmektedir. Bu tabakadaki hücreler birbirine sıkı tutunarak koroid ve retina sinir tabakası arasında kan-retina bariyerini oluşturmaktadır.

2. Fotoreseptör tabakası:

Duyusal hücre grubu ışığı bir takım kimyasal süreçlerle vizüel yolakta ilerleyecek impulslara yani elektrik enerjisine çevirmektedir. ELM tarafından pozisyonda tutulan sıra şeklinde dizilime sahiptirler. Dış segmentlerinin şekline göre rod ve kon olarak sınıflandırılırlar. 110-125 milyon civarında rod ve 6.5 milyon civarında kon hücresi bulunmaktadır.

Dış segmentler her bir hücrenin fotosensitif tabakasını oluşturmaktadır. 2µm kalınlığında ve 40-60µm uzunluğundaki konlar, dış segmentlerinde gevşek yığılı şekilde bulunan yaklaşık 600-1000 tane disk ünitesi/lamel içermektedir. Bu lamellalarda fotopigmente rodopsin yer almaktadır.

İç segment tabakasında enerji üretimi ve protein yapımı gibi olaylar için yer alan organeller bulunmaktadır. Dış nükleer tabakada yer alan hücre nükleusunu içeren bölüm ile iç tabaka arasında ELM'ye karşılık gelen zayıf bağlantı yer almaktadır. Işığa karşı oldukça hassas olan rod hücreleri zayıf ışık/karanlıkta görmeden sorumludur.

Kon hücreleri daha kısa boylu olup iç segmentleri rod hücrelerine benzer ancak dış segmentleri daha konik yapıya sahiptir. Fovea sentraliste kon hücreleri daha silindirik hal almaktadır. Kon fotopigmenti iodopsin de yine lamellalarda yer almakta, kon nükleusu ise organellerle beraber iç segmentte bulunmaktadır.

Kon hücreleri daha özellikli bilgi sağlar, renk ayırımı ve biçim görmeden sorumludur.

3. Ara hücre tabakası:

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

4. Ganglion hücre tabakası:

20'ye yakın tanımlanmış farklı ganglion hücre tipi mevcuttur. Büyük çoğunluğu (%80) ise midjet ve parasol hücreleridir. Retinadan beyne olan iletimde sorumludurlar.

Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşmaktadır:

1. İç limitan membran:

1-2µm kalınlıktadır. Retinayı içten kaplar, vitreusla sınırını yapar. Müller destekleyici liflerinin dalları tarafından oluşturulur.

2. Sinir lifi tabakası

3. Ganglion hücre tabakası(gangliyon hücre katının aksonları)

4. İç pleksiform tabaka:

Ganglion hücre dendritleri ile bipolar hücre aksonları arasındaki sinapslar yer almaktadır. Amakrin hücrelerle ganglion hücre arasındaki bağlantılar da bulunmaktadır.

5. İç nükleer tabaka:

Bipolar, horizontal, amakrin, interpleksiform hücre nükleusları ve Müller bağ doku lifleri bulunmaktadır.

6. Dış pleksiform tabaka:

Bipolar hücre dendritleri ile fotoreseptör hücre aksonları arasındaki sinapslar yer almaktadır. Horizontal hücrelerle fotoreseptörler arasındaki bağlantılar da bulunmaktadır.

7. Dış nükleer tabaka(fotoreseptör hücrelerin nükleusları)

8. Dış limitan membran:

Gerçek bir membran değildir. Müller bağ doku liflerinin bir çıkıntısı, sitoplazma yoğunlaşmasıdır. Reseptör dış segmenti ve diğer retina tabakaları arasında sıvı geçişini sınırlandıran fizyolojik bir bariyerdir.

9. Fotoreseptör tabakası iç ve dış segmentler

10. Retina pigment epiteli (14, 15)

2.2 Retina Kan Dolaşımı

Retinanın kan ihtiyacının büyük çoğunluğu santral retinal arter tarafından sağlanmaktadır. RPE, fotoreseptör ve dış nükleer tabaka gibi dış tabakalar avaskülerdir. Asıl olarak Bruch membran ve RPE üzerinden koroiddeki koryokapillerlerden besin ve oksijen alan dış pleksiform tabakaya bu alandan da bir miktar dolaşım sağlanmaktadır.

Santral retinal arter 0.28mm çapında oftalmik arterin dalıdır. Gözün yaklaşık 10-15mm arkasından optik sinire girmektedir. Optik sinir içinde eşlik eden venle ilerlemekte ve temporal kısmında yer almaktadır. Optik disk lokalizasyonunda ana retina damarları superior ve inferior dallara ayrılır. Disk kenarının hemen dışında bu dallar da nazal ve temporal alt dallara ayrılmaktadır. Dört dalın her biri kendi kadranını besler ve aralarında anastomoz bulunmamaktadır. Retina kan damarları iç limitan membrana yakın sinir lifi tabakasında ilerlemektedir.

Arterler retinanın iki tabakasına kapiller ağ gönderirler. Bunlar sinir lifi tabakası yüzeyi ile iç nükleer ve dış pleksiform tabaka arasındaki bölgedir. Kapiller ağ makula yakınında en yoğun, fovea kapiller ağdan yoksun ve ora serratanın arka 1-2 mmlik alanında da kapiller ağ az olarak bulunmaktadır. Retinal kapillerler asıl kan-retina bariyerini yapmaktadır.

Venler eşlik eden arterleri ile aralarında belirli aralık bırakarak vitreusa yakın olarak ilerlemektedir. Venler daha kalın ve daha koyu damarlardır. Optik sinirde arterle beraber ona zıt yönde ilerlemektedir. Santral retinal ven ya superior oftalmik ven aracılığıyla ya da direk olarak kavernöz sinüse dökülmektedir.

Optik sinirin etrafındaki girişlerin arteryel noktalarının oluşturduğu halka olan Zinn halkası kısa posterior siliyer damarlar tarafından oluşturulmaktadır. Koroid, optik sinir, disk ve yakınındaki retinayı bu damarların dalları beslemektedir (15, 17).

2.3 Diabetik Retinopati

DR insülin yetersizliği veya hiperglisemi sonucu oluşan retinanın arteriol, venül ve kapillerlerini tutan multifaktöryel spesifik bir anjiopati ve nöropatidir (18).

2.3.1 Epidemiyoloji

WESDR grubunun da verilerinin bulunduğu 8 ayrı çalışma katılarak yapılan, 40 yaş üzeri hastalardan havuzlanan verilerin kullanıldığı güncel bir makalede DR prevalansı %40 olarak belirlenmiştir. Ciddi görme kaybı yapacak retinopati gelişme prevalansı ise %8 olarak hesaplanmıştır. 35 çalışmanın meta analiziyle belirlenen global prevalans çalışmasında ise herhangi bir evre DR prevalansı %34.6, görmeyi

tehdit eden DR prevalansı ise %10.2 olarak bulunmuştur (19). Fundus fotoğraflarının kullanıldığı NHANES tarafından yapılan çalışmada 4.2 milyon 40 yaş ve üzeri hasta DR sahip olacak ve 650.000 hastada görmeyi tehdit eden bulgular görüleceği saptanmıştır. Tüm WESDR popülasyonu değerlendirildiğinde 4 yıllık aralıkta DR insidansı %40.3 olarak belirlenmiştir (20).

2.3.2 Patogenez

DCCT grubuna göre, diabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde en önemli faktör hiperglisemidir. Hücre içinde yer alan fazla glukoz glikolitik yolağa akımı arttırarak PKC'yi uyarır, polyol, heksosamin ve poli-ADP-riboz polimeraz yolaklarını aktive eder ve reaktif oksijen radikallerinin yapımını arttırır (21). Hiperglisemi sonucu diaçilgliserol düzeyleri artarak PKC aktivasyonu meydana gelir. PKC aktivasyonu ile matriks proteinleri ve vazoaktif mediatörlerde artış görülür. Retinal kan akımı artar, vasküler geçirgenlik artar, bazal membranda kalınlaşma gelişir. Bunun yanı sıra apoptozis, lökosit adhezyonu, sitokin aktivasyonu artar, anjiogenez artar. Hiperglisemi diğer taraftan polyol yolağına glukoz akışını arttırarak fazla glukozun aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla sorbitole dönüşümünü indükler. NADPH kofaktör olarak kullanılır. Bu yolun aktivasyon artışı ile NADPH azalır ve oksidatif stres meydana gelir. Sorbitol, yol açtığı hiperosmolarite ile retina endotel hücresi ve perisitleri hasarlamaktadır. Protein ve lipidlerin glikozil yan zincirlerinin sentezinde gerekli substratın sağlanmasında heksozamin yolağı yer alır. Bu yolağa giren glukoz miktarındaki artış protein fonksiyonunda bozulma ve insülin sinyalizasyonunda olumsuz etki oluşturmaktadır.

AGE; Maillard reaksiyonu olarak bilinen bir dizi kimyasal reaksiyon sonucu protein, lipid ve nükleik asitlerin glukozu azaltarak ya da glukoz derive ürünlerle irreversible modifikasyonu sonucu oluşmaktadır (22). AGE'ler kollajen gibi ekstrasellüler ya da intrasellüler pek çok protein fonksiyonunu bozarak hücrelere zarar vermektedir. AGE DR'de perisit kaybı, endotel hasarı ile mikroanevrizma oluşumundan ve arka hyaloid ile ILM arasındaki vitreomaküler adhezyonu arttırmakta rol oynamaktadır (21).

Bunların haricinde DR'de düşük dereceli bir inflamasyonun olduğu ve ortaya çıkan lökosit ile salınan sitokinlerin retinaya hasarda yer aldığı, Renin-Anjiotensin sistemi üzerinden ortaya çıkan Anjiotensin 2'nin VEGF ve diğer büyüme faktörlerini uyarak retinopati patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ortaya çıkan vasküler endotel hücre disfonksiyonu sonucu hipoksi gelişerek VEGF açığa çıkmakta bu da anjiogenez ve vasküler geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Anjiogenezde büyüme hormonu ve IGF-1 de rol oynamaktadır.

2.3.3 Risk Faktörleri

2.3.3.1 Sistemik Risk Faktörleri

2.3.3.1.1 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1. Glisemik kontrol ve HbA1c düzeyi

DCCT tarafından Tip 1 DM olan hastalarda yapılan çalışmada intensif tedavi alan grupta konvansiyonel tedavi alan gruba kıyasla DR gelişme riskinde %76, ciddi non PDR ya da PDR gelişme riskinde %47 oranında azalma saptanmıştır (23). United Kingdom Prospective Diabetes çalışmasında tip 2 DM hastalarında kan

glukoz kontrolünün sıkı yapılmasıyla mikrovasküler komplikasyon oranlarında %25 risk azalması saptanmıştır (24).

2. Sistemik Kan Basıncı

Sistemik kan basıncının kontrolü DR gelişme ya da DR ilerleme riskini azaltmaktadır (25, 26).

3. Serum Lipid Düzeyi

FIELD ve ACCORD çalışma alt gruplarında serum lipid düzeylerinin kontrol altına alınmasının DR gelişme ve DR ilerleme hızını azalttığı gösterilmiştir (27, 28) .

4. Sigara

5. Obezite

2.3.3.1.2 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1. Diabetin süresi ve tipi

WESDR tarafından yapılan çalışmada tanısı 30 yaş ve üzerinde konulan hastalardan; 5 sene ve daha az süreyle DM sahip olan grupta DR prevalansı %28.8, 15 sene ve daha fazla süreyle DM sahip olan grupta ise DR prevalansı %77.8 olarak belirlenmiştir. 30 yaş ve altında tanı konulan hastalardan ise 5 sene ve daha az süreyle DM olanlarda DR prevalansı %17 ve 15 sene ve daha fazla süreyle DM olanlarda ise prevalans %97.5 olarak bulunmuştur (29, 30). Tip 1 DM'li hastaların %90'ının, tip 2 DM'li hastaların ise 2/3'ünün 20-30 yıl içerisinde herhangi bir evre DR geliştirme riski vardır.

2. Yaş ve cinsiyet

Erkeklerde DR gelişme ihtimali kadınlara göre daha fazladır (29).

3. Irk

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda Hispanik ve Afro-amerikanlarda DR gelişme oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (31, 32).

4. Genetik Faktörler

Bazı çalışmalarda HLA-DR4, DQ8 DR hastalarında daha sıklıkta rastlanıp, PDR'de de HLA-DR7'nin daha sık görüldüğü bulunmuş ancak bazı çalışmalarda da HLA genlerinin DR gelişimi üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (33, 34).

2.3.3.2 Göze Ait Lokal Risk Faktörleri

Retina ven tıkanıklığı, ERM, katarakt cerrahisi, YAG kapsülotomi, panretinal fotokoagülasyon riski arttırabilirken arka vitreus dekolmanı ve miyopi varlığında risk azalmaktadır (29).

2.3.4 Sınıflandırma

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

- I. **Non PDR:** Retinal mikrovasküler değişiklikler retina ile sınırlı ve ILM'yi aşmayacak şekildedir. Bu evredeki karakteristik bulgular; mikroanevrizmalar, kapiller non-perfüzyon alanları, sinir lifi tabakası infarktları, intraretinal mikrovasküler anomaliler, dot-blot intraretinal hemorajiler, retinal ödem, sert eksuda, arteriolar anormallikler ve retinal venlerde dilatasyon ve boncuklanma yer almaktadır (35).

- a. Hafif Non PDR: Tek tük mikroanevrizmalar vardır.

Mikroanevrizma: En erken görülebilir klinik bulgudur. Retina kapillerlerinde meydana gelen işçi veya üzüksü genişlemelerdir. Asellüler ya da hipersellüler olabilir. Kapiller lopun 2 kolunun birleşmesi ile ya da perisit kaybı

soucu kapiller duvarın zayıf noktalarından fokal dilatasyonlar şeklinde gelişmektedir. Hipersellüler mikroanevrizmalar bu şekilde oluşurken endotel hücre kaybı ve perisit apoptozisi ile asellüler mikroanevrizmalar oluşmaktadır (5, 22).

- b. Orta Non PDR: Yaygın mikroanevrizmalar, sert eksuda, intraretinal kanama, bir kadranda venöz boncuklanma, tek tük yumuşak eksuda ile karakterizedir.

Sert eksuda: Dış pleksiform tabakada lipoprotein ve lipid yüklü makrofajlardan oluşmaktadır. Hiperlipidemi eksuda oluşumunu arttırabilir. Tipik olarak sızdıran mikroanevrizma çevresinde sarı mumsu lezyonlar olarak görülmektedir. Sızıntı oluştuğunda sağlıklı kapillerler aracılığıyla spontan emilirken zamanla sayı ve boyutları artabilir. Foveayı tehdit edebilir ya da içerebilir. Kronik sızıntı eksudaların büyümesine ve kolesterol birikimine neden olmaktadır.

- c. Ağır Non PDR: 4 kadranda retina içi kanamalar, 2 kadranda venöz boncuklanma ve 1 kadranda intraretinal mikrovasküler anomali ve yaygın yumuşak eksuda bulunmaktadır.
- d. Çok ağır Non PDR: 1 ya da 2 ağır Non PDR özelliğinin bulunması

II. PDR:

- a. Erken PDR: ODN ya da NVE gözlenmesidir.
- b. Yüksek riskli PDR: 1/3 disk alanından daha büyük ODN, preretinal ya da vitreus hemorajisi ile birlikte bulunan ODN ya da preretinal ya da vitreus hemorajisi ile birlikte bulunan ½ disk alanından büyük NVE bulunması
- c. İlerlemiş PDR: Hemoraji, traksiyonel retina dekolmanı, traksiyonel retinoskizis ya da rubeozis iridis, neovasküler glokom bulunması (18, 35).

2.4 Diabetik Makula Ödemi

DMÖ'nün alt grubu olduğu diabetik makulopati diabet hastalarında görme kaybında rol oynayan en önemli nedenlerin başında gelmektedir. DR her evresinde

karşılaşılabilen diabetik makulopati %40 oranında makulanın merkezini tutan DMÖ'ye sebep olmaktadır (36).

DMÖ tanısı fundus kontakt lens biyomikroskopi kullanılarak makulada retinal kalınlaşmanın olmasıyla konulmaktadır. ETDRS çok merkezli randomize klinik bir çalışmadır. Bu çalışmada DMÖ; makula merkezinden 1 disk çapı mesafe içerisinde retinal kalınlaşma ya da sert eksuda bulunması olarak tanımlanmıştır (1).

Yine aynı çalışmada KAMÖ şeklinde bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre aşağıdaki 3 kriterden herhangi birini sağlayan gözlerde KAMÖ vardır denilmektedir:

- a) Makula merkezli 500µmluk alan içinde herhangi bir retinal kalınlaşma,
- b) Makula merkezli 500µmluk alan içinde sert eksuda ve komşuluğunda retinal kalınlaşma,
- c) Makula merkezli bir disk çaplı alan içinde en az 1 disk çapı genişliğinde retinal kalınlaşma.

2.4.1 Epidemiyoloji

WESDR tarafından DMÖ prevalansını belirlemek üzere yapılan çalışmada 30 yaş altında tanı alan ve insülin kullanan hastalar arasında 20 yıl ve daha uzun süreli diabeti olanlarda prevalans %29 oranında, 5 yıldan az diabeti olanlarda ise %0 oranında belirlenmiştir. Bu hastalarda makula ödeminin varlığı diabetin süresi, proteinüri varlığı, yüksek HbA1c düzeyi ve erkek cinsiyeti ile ilişkili bulunmuştur (2).

Aynı çalışmada 30 yaş ve üzeri tanı alan hasta grubunda DMÖ prevalansı 20 yıl ve daha uzun süreli diabeti olanlarda %28 oranında, 5 yıldan az diabeti olanlarda

ise %3 oranında bulunmuştur. Bu hastalarda ise makula ödemi yine diabetin süresi, proteinüri varlığı, yüksek HbA1c düzeyi ile ilişkiliyken yüksek sistolik kan basıncı ve insülin kullanımı da ilişkili diğer faktörler olarak belirlenmiştir (2).

DMÖ'nün insidansını belirlemek üzere yapılan çalışmalarda 4 yıllık insidans; genç başlangıçlı grupta %8.2, geç başlangıçlı insülin kullanan grupta %8.4 ve geç başlangıçlı insülin kullanmayan grupta ise %2.9 olarak bulunmuştur. Başlangıçta hastada daha ileri retinopati bulunması DMÖ insidansı ile ilişkili bulunmuştur (37). 10 yıllık periyoddaki insidans ise gruplar arasında sırasıyla; %20.1, %25.4 ve %13.9 olarak belirlenmiştir. Geç başlangıçlı grup ele alındığında kadın cinsiyet ve yüksek diastolik kan basıncı DMÖ insidansı ile ilişkili bulunmuştur (38). Yine aynı çalışma grubunun yayınladıkları bir çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda DMÖ'nün 25 yıllık kümülatif prevalansı %29 olarak bulunmuştur (3).

KAMÖ prevalansı ise genç başlangıçlı grupta %5.9 ve geç başlangıçlı grupta ise %7.5 olarak belirlenmiştir. KAMÖ geç başlangıçlı diabet hastalarında azalmış sağ kalım için bir risk göstergesi olarak belirlenmiş ve KAMÖ bulunan hastaların kardiyovasküler hastalık tanı ve tedavisi açısından bakım alması gerektiği belirtilmiştir (39).

2.4.2 Patogenez

Kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda makulanın intraretinal tabakaları arasında artmış sıvı birikimi DMÖ gelişiminde temeli oluşturmaktadır. DMÖ oluşumunda; damarlardan makulaya olan sıvı akışı yani pasif difüzyonun retinopati derecesiyle ilişkili olarak arttığı, makuladan damar içine aktif taşınımın da etkilendiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (40). Starling yasasına göre; sistemik kan

basıncı ile sağlanan retina kapiller hidrostatik basınç ve özellikle serum albümin düzeyi ile ilişkili kapiller onkotik basınç; göz içi basıncı tarafından sağlanan doku hidrostatik basıncı ve interstisyel protein içeriği ile sağlanan doku onkotik basıncı arasında dengelenmektedir. Sistemik hipertansiyon, plazma glikoz seviyesindeki artış sonucu retina kan akımında artış olması ve perifer retinada iskemi kapiller hidrostatik basıncı yükselterek, diabete bağlı nefropati de serum onkotik basıncını azalatarak ödem gelişimini tetiklemektedir (41). Hipoksi, bozulmuş kan akımı, retinal iskemi ve inflamasyon da DMÖ'nün ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur (1). Artmış trombosit agregasyonu, azalmış eritrosit deformabilitesi damar çeperi ve endotel hücrelerinde yüzey gerilimini arttırmaktadır. Vazoaktif ve inflamatuvar faktörler bu şekilde açığa çıkarak patolojiye katkıda bulunmaktadır (42, 43).

2.4.2.1 Kan Retina Bariyeri

İç kan retina bariyerini vasküler endotel, dış kan retina bariyerini retina pigment epitel oluşturur. Normal bir dokuda oluşan ödem vücudun birçok bölgesinde tolere edilebilirken, makulada oluşacak ödem görmeyi azaltacağından bu bölgede kan-retina bariyeri adaptasyona uğramıştır (18). Endotel hücreleri arasında ve retina pigment epitel hücreleri arasında zonula okludens adı verilen sıkı bağlantılar (tight-junctions) vardır, bu bağlantılar düşük permeabiliteye sahip bir mikroçevre oluşturur. Yine bir adaptasyon olarak retina endotel hücrelerinde daha az veziküler transport gerçekleşmektedir (44, 45). Perisitler üzerlerinde AGE reseptörleri bulundurmakta ve hiperglisemik ortamdan etkilenmektedir (46).

DRP'de ilk bulgu olarak ortaya çıkan mikroanevrizmalar; perisit kaybı endotel hücreleri üzerine olan antiproliferatif etki ile hipersellüler, endotel ve perisit

kaybı ile ise asellüler şekilde oluşmaktadır (47). Kapiller bazal membranında kalınlaşma ve ekstrasellüler matriks elemanlarının birikimi ile otonöregülasyon bozulmakta ve retinal hemodinami dengeleri etkilenmektedir. Diabette sıkı bağlantı proteinlerinin (okludin, klaudin, zonula okludens-1) sentezi de etkilenerek hücreler arası bağlantılar zayıflamakta ve tüm bu olaylar sonucu kan-retina bariyerinde bozulma gerçekleşmektedir. İç kan-retina bariyeri oluşumunda etkili olan Müller hücreleri ve astrositler AGE ürünlerinin etkisiyle fenotipik değişikliğe uğrayarak VEGF salınımı artmakta, GDNF salınımı azalmakta ve diabetik mikroanjyopati oluşmaktadır (48, 49).

2.4.2.2 Vitreoretinal Ara Yüzey

Diabetik hastalarda AGE birikimi ile kollajen lif çapraz bağları ve laminin, fibronektin artışıyla ILM yapışıklığı artmaktadır. HbA1c seviyesi ile orantılı olarak ILM'de kalınlaşma olmaktadır (50). Bu kalınlaşma ile maküler traksiyon artıp oksijenizasyon azalmaktadır. Arka vitre dekolmanı inkomplet olmakta ve fokal VMT ile oluşan boşluklar hücre çoğalması için zemin oluşturmaktadır. Vitreus korteksinin hem makulaya oksijen geçişinde bariyer fonksiyonuna sahip olması hem de vitreus içine salgılanan VEGF'in daha çok bu alanda depolanması nedeniyle vitrektomi ile uzaklaştırılması DMÖ'nün gerilemesine katkıda bulunmaktadır (51-53).

2.4.2.3 Lokal Faktörler

A) VEGF:

Embriyolojik vaskülogenezis ve patolojik olaylarda anjiogenezisi düzenleyen bir büyüme faktörüdür. Ana kaynakları RPE hücresi ve Müller hücresi, temel etki

yeri de endotel hücreleridir. Endotel hücre migrasyonu, proliferasyonu ve sağ kalımından sorumludur (54, 55). Hücre içi glikoliz enerjisi ya da oksijen ihtiyacı arttığında salınmaktadır (56).

VEGF'in DMÖ oluşundaki temel etkisi anjiogenezisi uyararak neovaskülarizasyona sebep olması ve bu yeni oluşan bağlantıları zayıf endotel hücre proliferasyonu sonucu sızdıran damar oluşumuna sebep olmasıdır. DMÖ'de düşük dereceli kronik inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir (57). VEGF proinflamatuvar sitokinler olan ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerini arttırarak lökosit kemotaksisi ve adhezyonu ile de patolojiye katkı sağlar (58). Lökositler rijid hale gelen eritrosit ve trombosit ile vasküler oklüzyon, fokal iskemi ve hipoksiye yol açarak inflamatuvar cevabın ağırlaşmasına neden olurlar (59, 60).

VEGF'in sıvı geçişini arttırma etkisi 2 yoldan olmaktadır. Parasellüler yolda sıkı bağlantı proteinlerinin fosforilasyonu ve endotel hücrelerinde kalsiyum salınımıyla vazodilatasyona neden olmaktadır. Transsellüler yolda ise vezikülo-vakuoler organel ve por oluşumuyla büyük moleküller hücre dışına taşınmaktadır (61, 62). Vitreus içindeki VEGF oranının makulopati derecesi ve vitrektomi sonrası görsel prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (63).

B) PLGF:

VEGF reseptör1 üzerinden etki ederek RPE hücreleri arasında sıkı bağlantıları bozduğu, permeabilite artışı ile maküler ödeme neden olduğu gösterilen büyüme faktörü dokuda hipoksi bulunması durumunda ve insülin ile sentezi artarak subretinal sıvı birikimine neden olmaktadır.

C) Hepatosit Büyüme Faktörü:

Retina endotel hücrelerinden salınmakta ve hücreler arası bağlantı proteinlerine etki ederek vasküler geçirgenliği arttırmaktadır (64). Diabetik hastalarda diabet olmayanlara göre vitreus içerisindeki düzeyleri yüksek bulunmuştur (65).

D) Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü:

Müller hücresi ve hasarlı endotel hücresinden salınmaktadır. Aktive olduğunda astrosit ve hyalositlerin daha sıkı ve sert bir hyaloid oluşturmasına neden olarak makula ödemi arttırmaktadır (1).

E) İnflamatuar sitokinler:

Makulada ödem ile ilişkisi en fazla gösterilenler TNF- α ve IL-6'dır. TNF- α etkisini lökostazı arttırarak ortaya çıkarır ve VEGF ile birbirlerinin düzeylerini karşılıklı olarak arttırmaktadırlar (66). IL-6 da VEGF ekspresyonunu arttırmakta ve vasküler permeabilitede artış oluşturmaktadır (67).

F) Matriks metalloproteinaz:

Hiperglisemi direkt etkisi, AGE ürünleri ve reaktif oksijen oluşumu ile düzeyleri artmaktadır. Bu proteinazlar yapısal ve hücre içi protein degradasyonuna neden olarak endotel sıkı bağlantı proteinlerini etkileyerek vasküler geçirgenliği arttırır (68).

G) Karbonik anhidraz enzimi:

Tip 1 formu koroid endotelinde, tip 2 ise RPE ve Müller hücrelerinde gösterilmiştir. Tip 1 formu vasküler geçirgenlikte artışa neden olarak makula

ödemine katkıda bulunmaktadır (69). Bu etkisini vitreus pH'sını yükseltip Kallikrein'i aktive ederek Faktör XIIA seviyesinin arttırması ile oluşturduğu düşünülmektedir. DMÖ'de Karbonik anhidraz inhibitörleri RPE disfonksiyonu ve emilim yetersizliği nedeniyle etkili olmamaktadır (70, 71).

H) Anjiotensin-2 ve ACE:

Anjiotensin-2 VEGF ekspresyonunu arttırarak etkili olmaktadır. Ayrıca perisitler üzerine etki ederek perisit göçü, hipertrofisine ve endotel bağlantılarının zayıflamasına neden olmaktadır. ACE reseptörleri de koroid, endotel ve perisitler üzerinde bulunmaktadır. ACE inhibitörleri endotel üzerindeki reseptörlere etki ederek retinal kan akımını etkilemektedir. ACE inhibitörlerinin ayrıca erken diabette DR oluşumuna etki ettiği fakat ileri dönemde etkisiz olduğu gösterilmiştir (72-74).

2.4.3 Sınıflandırma ve Tanımlamalar

İlk sınıflandırma ETDRS'de belirtilen KAMÖ tanımlamasıdır. Buradaki tanımlar renkli stereo fundus fotoğrafı ve biyomikroskopik indirekt oftalmoskopik muayenelerle değerlendirilmiştir. Burada fokal veya difüz ödem tanımı yapılmamıştır. ETDRS'de KAMÖ'de lazer tedavisinin faydalı olduğu ve genel görme kaybı riskinin %50 oranında azaldığı bildirilmiştir (75). Bu çalışma çok değerli veriler vermekle birlikte, 90'lı yılların başında yayınlanmıştır ve OCT ve intravitreal anti-VEGF tedavileri döneminden çok önceye dayanmaktadır. The Global Diabetic Retinopathy Project Group tarafından fikir birliği sağlamak amacıyla oluşturulan DMÖ sınıflandırmasında ise makula merkezinde sert eksuda veya

kalınlaşma varlığına göre DMÖ denilmiş ve kalınlaşma veya eksudaların fovea merkezinden uzaklığına göre hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmıştır (76).

Fokal veya diffüz ödem terimleri çalışmalarda DMÖ tanımlamasında sıklıkla kullanılmakla birlikte kesin bir ayrımı yoktur. Genel olarak klinik muayenede sert eksudaların varlığı fokal ödem ile yokluğu ise diffüz ödemle bağdaştırılmaktadır (76-81). Fokal ödem sıklıkla mikroanevrizmalardan sızıntıyla sirsine paternde mikroanevrizmayı çevreleyen alanda intraretinal lipid birikimi şeklinde tanımlanmaktadır (5). Genel olarak fokal ödem lazer tedavisine daha iyi cevap veren ödem olarak kabul edilir ve bu gözlerde mikroanevrizmalar lazerin ana hedefidir. Lovestam bu hastalarda foveada ya da foveayı tehdit eden sert eksuda varlığını lazer fotokoagülasyon tedavisi için net bir endikasyon olarak kabul etmektedir (82, 83).

Diffüz ödem ise arka kutuptaki dilate retinal kapillerden diffüz sızıntı ile oluşmakta ve kardiyak / renal yetmezlik, hipertansiyon gibi sistemik faktörlerin ödem gelişimini arttırabileceği düşünülmektedir (84). Ayrıca makulaya uyguladığı tanjansiyel ve vertikal traksiyon etkisi ile kalınlaşmış arka hyalodin sıvı dinamikleri üzerine olan etkisi de diffüz DMÖ gelişimine katkı sağlamaktadır (85).

Diğer taraftan bazı yazarlar ise ödemin makulada etkilediği alana göre fokal veya diffüz ödem ayrımı yapmaktadır (86, 87). Bazı yazarlar bir disk alanına kadar olan ödemi fokal olarak adlandırırken, bazıları 2 disk alanı sınırı koymaktalar ve fovea tutulumu olmaması gerektiğini belirtmektedirler (88, 89). Fakat ödemli alanın muayene sırasında belirlenmesi oldukça subjektiftir ve halen bu konuda fikir birliğine varılmış bir tanım söz konusu değildir.

DMÖ'de sıkça kullanılan terminolojilerden biri de fovea santralini etkileyen-koruyan ödem kavramıdır. Bu parametrenin kullanıldığı çalışmalardan, fovea

santralini etkileyen ödem tanımlamasında, santrali etkileyen KAMÖ için stereo fundus fotoğrafında foveanın etkilendiğinin gösterilmesi yeterli olarak ele alınmıştır (90). Ancak bu kritere ek olarak objektif bir kriter olarak bazı çalışmalarda OCT’de “santral subfield” kalınlık değeri önem kazanmıştır. Fovea santralini etkileyen ödem tanımlamasında, OCT ile belirlenen sınır değeri, çalışmalarda farklılık göstermekte; 225-270 mikron ve üzeri olarak farklı değerler tanımlanmıştır (7, 91, 92). Diabetik retinopati çalışma grubu tarafından spektral domain OCT kullanılarak ölçülen fovea santralini etkileyen ödem tanımı için erkekte 320µm kadında ise 305µm ve üzeri değerler belirlenmiş ve çalışmalarda kullanılmıştır (93, 94). Tek bir ölçüm yerine standart 9 ETDRS subfield harita değerleri kullanılarak yapılan bir çalışmada herhangi bir kadrandaki değeri ortalamasının 99.cu persentil üzerindeyse foveayı tehdit eden makula ödemi denilmiştir (95). Fovea santralini koruyan ödem tanımlamasında fovea santralinin klinik muayene, fundus fotoğrafı ya da OCT ile retinal kalınlık açısından tutulmadığının gösterilmesi gerekmektedir. Bu ayrımı yapan çalışmalarda daha çok, fovea santralini etkileyen ödemde intravitreal tedavi etkinlikleri, fovea santralini koruyan ödemde ise fokal/grid/mikropulse lazerin uygun olacağı vurgulanmaktadır (91, 92, 96).

2.4.3.1 FFA’ya Dayanan Sınıflandırmalar

Fokal-diffüz makula ödemi ayrımı FFA’da da karşımıza çıkmaktadır. FFA’da retinal mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar fokal makula ödemi, dilate retinal kapillerden kaynaklanan yaygın sızıntılar ise diffüz ödem olarak tanımlanmıştır (84). Yine ETDRS’de FFA’ya göre ağırlıklı olarak mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar fokal ödem olarak tanımlanmıştır (97).

DMÖ'de FFA kullanılarak yapılan bir başka sınıflandırmada, Kang ve arkadaşları sızıntı paternine göre 3 tip belirlemiştir. Bunlar; mikroanevrizmalardan kaynaklanan iyi sınırlı fokal sızıntı alanlarının olduğu fokal sızıntı tipi, tüm fovea çevresinde iyi sınırlı olmayan geniş sızıntı alanlarının olduğu diffüz sızıntı tipi, geç dönemde kistoid boşluklarda flöresein göllenmesinin ön planda olduğu diffüz kistoid tiptir (89).

Fokal ödemde fotokoagülasyon planlamasında FFA'nın gerekli olmadığını savunan çalışmalar olmuştur (82), ancak makula ödemi tedavisine rehber olması amacıyla ETDRS FFA'nın sınıflandırmada kullanılmasını önermiştir. Bu amaçla 2 adet 30 derecelik FFA fotoğrafı alınarak, kapiller yatak kaybı ya da dilatasyonu ve ciddiyeti, arteriollerde anormallikler, floresein sızıntısı, retina pigment epiteli anormallikleri ve kistoid boyanmalar değerlendirilmiştir (98). Yine başka bir çalışmada sızıntı alanlarının sayısına bakılarak 7 ve daha fazla sızıntı alanı diffüz, 6 ve daha az sızıntı alanı fokal ödem olarak yorumlanmıştır (99).

2.4.3.2 OCT'ye Dayanan Sınıflandırmalar

OCT kesitsel ya da 3 boyutlu görüntüleme imkânı sunan girişimsel olmayan düşük koherens interferometrenin kullanıldığı non-kontakt bir yöntemdir. OCT'nin DMÖ'de tanı, hasta takibi ve tedavi cevabını değerlendirmede tek başına en önemli yöntem olduğu düşünülmektedir (100-115).

OCT temel alınarak yapılan ilk DMÖ sınıflaması 1999'da Otani ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (104). Bu sınıflamaya göre 3 tip DMÖ paterni ortaya konulmuştur:

1. Süngerimsi retinal kalınlaşma: artmış düşük reflektif alanlar ve azalmış internal reflektivite şeklinde görülen retinal kalınlaşma,

2. KMÖ: intaretinal kistik boşluklardan oluşan ödem,
3. SFD: subfoveal sıvı birikimi ile karakterize ödem.

Aynı çalışmada görme keskinliğinin farklı tomografik özelliklere bakılmaksızın makuler kalınlık ile korele olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma günümüzdeki spektral OCT'lere göre çözünürlüğü ve hassasiyeti çok daha düşük bir cihaz olan stratus OCT ile yapılmış bir çalışmadır. Aynı sınıflandırma kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda, intravitreal Bevacizumab, triamsinolon veya fokal lazer tedavisine en iyi cevap veren DMÖ tipinin diffüz retinal kalınlaşma tipi olduğu savunulmuştur (105-107). Diğer taraftan daha yeni bir çalışmada KMÖ şeklindeki ödemin anti-VEGF tedaviye en iyi cevap veren grup olduğu rapor edilmiştir (108).

Daha sonra 2005 yılında DR'si olan bir grup hastada FFA ve OCT korelasyonunu incelemek üzere Özdek ve ark. yaptığı çalışmada, Otani ve ark.nın sınıflandırması kullanılmış ve en sık rastlanan DMÖ tipinin diffüz kalınlaşma olduğu görülmüştür. OCT'de SFK ile EİDGK'nın istatistiksel olarak önemli derecede korele olduğu, FFA ve klinik muayenede tespit edilemeyen SFD'nin ancak OCT ile tespit edilebildiği ortaya konulmuştur (103).

DRCR-Net tarafından yapılan çalışmada, SFK ile EİDGK arasındaki korelasyonun orta düzeyde olduğu gösterilmiştir (102). Bu çalışmada DMÖ için lazer tedavisi sonrası santral noktasal foveal kalınlıkta her 100µm azalma ile görmede ortalama 4.4 harflik artış olduğu ortaya konulmuştur. Fakat EİDGK'ı etkileyen makuler kalınlık dışında başka faktörlerin de olduğu görüşü bildirilmiştir.

Kang ve arkadaşları da OCT ve FFA korelasyonunu inceledikleri çalışmalarında Otani tarafından kullanılan sınıflandırmayı modifiye ederek 4 grup oluşturmuştur (89). Bunlar;

1. Tip 1: tüm retina katmanlarında homojen optik refle ile retinal kalınlaşma,
2. Tip 2: dış retina katmanlarında düşük optik refle ile retinal kalınlaşma,
3. Tip 3A: foveal traksiyon olmadan subfoveal sıvı birikimi,
4. Tip 3B: vitreofoveal traksiyon ile subfoveal sıvı birikimidir.

Bu gruplamada DMÖ'de sıklıkla gördüğümüz dış retinal katmanlarda yoğunlaşan ödeme ilk kez dikkat çekilmiş ve sınıflamaya katılmış olması açısından önem taşımaktadır. Çalışmalarda, hastaların pek çoğunda, DMÖ'nün tek bir paterninden ziyade çeşitli paternlerin kombinasyonunun olduğu, en çok diffüz retinal kalınlaşma ve kistoid makula ödemi birlikteliğinin görüldüğü vurgulanmaktadır (103, 109).

Benzer bir sınıflama kullanılarak yapılan bir çalışmada DR ciddiyeti ile DMÖ'nün OCT paterni arasında korelasyon bulunmuştur (110). Buna göre; OCT'de süngerimsi kalınlaşma hafif-orta non PDR'de daha sık görülürken, SFD ve vitreofoveal traksiyon daha ileri DR'de (şiddetli non PDR ve PDRde) daha fazla oranda görülmüştür (110).

Spektral OCT kullanılarak yapılan bir çalışmada ise KMÖ'yü, kistoid boşlukların horizontal çaplarına göre hafif, orta, ciddi KMÖ olarak ayırarak bir başka sınıflandırma yapmışlardır (111). Buna göre;

1. Basit DMÖ (süngerimsi retinal kalınlaşma)
2. Hafif kistoid DMÖ: kistin horizontal çapı < 300 µm,
3. Orta kistoid DMÖ: kistin horizontal çapı 300–600 µm
4. Ciddi kistoid DMÖ: kistin horizontal çapı > 600 µm
5. Seröz makular dekolman şeklinde 5 grup oluşturmuşlardır.

Tedavi çalışmalarında kullanılan modifiye OCT sınıflandırmalarından biri Brasil ve ark. tarafından oluşturulmuştur. Buna göre; Otani ve ark. tanımladığı KMÖ, SFD ve diffüz retinal kalınlaşmaya ek olarak posterior hyaloidal traksiyon ve ERM grubu oluşturularak 5 grup tanımlanmıştır. ERM varlığının intravitreal triamsinolon

tedavisi sonrası görsel prognozu kötü etkilediği ve retinal kalınlaşma ya da KMÖ ile birlikteliğinin intravitreal triamsinolon tedavisi için kontrendikasyon olabileceği savunulmuştur (112).

2.4.3.3 İskemik makülopati

Diabetik makülopatinin bir diğer formu iskemik makulopatidir ve maküler kapillerlerde dolma defekti olarak kendini gösterir. Sağlıklı bireylerde yaklaşık 500µm genişliğindeki FAZ poligonal şekildedir. Büyüklüğü foveal kapiller mikrosirkülasyonu yansıtır. İskemik makülopatide bu alan kapiller kapanmalara bağlı genişler ve FAZ sınırları düzensizleşir ve çentikler oluşur. FFA'nın DMÖ sınıflandırmasında asıl yeri makuladaki iskemiye belirlemesi konusundadır. FFA'da maküler kapillerde kan akımı yokluğuna bağlı hipofloresans geç fazlarda da bu alanların etrafında sızıntıya bağlı hiperfloresans gözlenmektedir (116). Son yıllara kadar iskemik makülopatiyi gösterebilecek başka bir tanı yöntemi mevcut değildi. Byeon ve ark.nın son dönemde iskemik makülopatili diabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada spektral OCT ile ganglion hücre tabakası hasarlarının FFA'da görülen iskemi ile oldukça korele olduğu gösterilmiştir ve hatta spektral OCT'nin FFA'nın yerini alabilecek noninvaziv bir yöntem olduğu dahi iddia edilmektedir (117). İskemik makulopatili olgularda yapılan kantitatif değerlendirmede retina sinir lifi tabakası, dış retina ve koroid Haller büyük damar tabakasının incelendiği ve görme keskinliği ile korrele olduğu bulunmuştur (118).

Yine son yıllarda gündeme gelen yeni bir bakış açısı da periferik retinal iskemi varlığının DMÖ'yü arttırıcı etkisi olabileceği yönündedir. Wessel ve ark. DR'ye bağlı periferik iskemisi olan gözlerde 3.75 kat daha fazla DMÖ görüldüğünü

bildirmişlerdir (119). Buradaki muhtemel mekanizma periferik retinal iskemik alanların neden olacağı VEGF yüksekliği nedeniyle vasküler permeabilite artışı sonucu makula ödeminin de artması ihtimalidir. Bu patogeneze göre ortaya çıkan yeni tedavi yaklaşımı ise, iskemik alanlara lazer fotokoagülasyon yapılması suretiyle DMÖ'nün tedavi edilmeye çalışılmasıdır.

2.4.3.4 Traksiyonel Makülopati

Traksiyonel makülopati de diabetik makülopatinin önemli bir çeşididir. Makulada traksiyonel bir bulgu olup olmaması tedaviye yaklaşımı değiştirebildiğinden önemli bir kavramdır. Makuladaki traksiyon OCT teknolojisi ortaya çıktıktan sonra daha net tanımlanabilmiş ve klinik önemi anlaşılabilmiştir. Buna göre makulada traksiyonun varlığı ve şiddeti konusunda AVD durumu ve ERM varlığı dikkate alınarak aşağıdaki gibi bir tanımlama yapılabilir (111).

1. Makulada traksiyon yok:
 - a. Oftalmoskopik olarak Weiss halkasının görülebildiği tam AVD durumu
 - b. OCT'de hiç arka hyaloid hattının görülmediği tam arka hyaloid yapışıklığı durumu
 - c. OCT'de ERM izlenmemesi durumu
2. Şüpheli Maküler Traksiyon:
 - a. Perifoveal veya peripapiller tutunmanın devam ettiği, fakat yapışma noktalarında retina yüzey kontüründe belirgin distorsiyon yaratmayan parsiyel AVD varlığı
 - b. Retina yüzeyine tam olarak yapışık olan ve yapışma noktalarında retina yüzey kontüründe belirgin distorsiyon yaratmayan ERM varlığı

3. Belirgin Maküler Traksiyon:
 - a. Yapışma noktalarında retina yüzey kontüründe belirgin distorsiyona neden olan perifoveal veya peripapiller tutunmanın devam ettiği parsiyel AVD varlığı
 - b. Yapışma noktalarında retina yüzey kontüründe belirgin distorsiyona neden olan fokal ERM varlığı

OCT ile yapılan ve DMÖ ile vitreoretinal arayüz ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada AVD evrelendirilmiştir. Buna göre;

Evre 0: AVD yok

Evre1: Foveolar tutunma ile perifoveolar AVD

Evre 2: Tam olmayan AVD

Evre 3: Tam AVD olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada DMÖ olan hastalarda en sık karşılaşılan evre, perifoveolar AVD yani evre 1 olmuştur. DMÖ patogenezinde bu vitreoretinal arayüz ilişkisinin rol oynayabileceği bildirilmiştir (114).

Dolz-Marco ve arkadaşları LET sınıflandırması olarak kısalttıkları OCT temelli DMÖ'nün topografik özelliklerini de katarak yaptıkları sınıflandırmanın tedavi seçiminde yol gösterici olabileceğini bildirmiştir. Buna göre;

L: Lokalizasyon (santral, periferal, marjinal)

E: Extension (ödem etkilediği alan miktarı) (1-3, 4-6, 7-9 subfield kadranı)

T: Traksiyon

Olarak sınıflandırma yapılmıştır. Ancak bu sınıflandırma bir öneri olarak getirilmiş ve sonuç bildirilmemiştir (115).

Özdek ve arkadaşları DMÖ tanımlamasında hem prognoz hem de tedaviyi belirlemeye yardımcı olacak bir hatırlatıcı önermişlerdir (120, 121). Bu hatırlatıcıya göre; “TO HAVE VISUALLY IMPORTANT EDEMA” kısaltması;

1. **TO: Tomografi bulgularını (OCT),**
2. **HAVE: (Hard exudates) Foveayı tehdit eden sert eksuda varlığını temsil etmektedir. Lazer tedavilerini,**
3. **VISUALLY: Hastanın görme keskinliğini (vision) temsil etmektedir. Görme keskinliğinin azalması durumunda intravitreal farmakoterapiyi,**
4. **IMPORTANT: FFA da “maküler İskemi” veya “periferik retinal İskemi” varlığını temsil etmektedir. Olumsuz görsel prognoz ve periferik lazer fotokoagülasyonu telkin edebilir.**

TO: Tomografi (OCT) parametreleri;

1. **O: Outer retinal layer (IS/OS, ELM) disturbance (dış retinal hasar), Obvious Serous Foveal Detachment (seröz foveal dekolman).....Olumsuz görsel prognostik bulgu olarak değerlendirilebilir.**
2. **C: Cystoid macular edema, Cystoid degeneration (KMÖ, Kistoid dejenerasyon)..... Kistoid dejenerasyon varlığı yine olumsuz görsel prognostik bulgu olarak değerlendirilebilir.**
3. **T: Tractional edema (ERM, VMT) Traksiyonel ödemi temsil etmektedir.... Cerrahi tedaviyi telkin eder.**

Bu sınıflama ve hatırlatıcı “**TO HAVE VISUALLY IMPORTANT EDEMA**” cümlesi ile daha önce sınıflandırma ve adlandırmada havada kalmış parametreler de değerlendirmeye alınmış. Bu kısaltmada; hem DMÖ'nün adını koymada, hem prognozunu belirlemede hem de tedavi planının yapılmasında ipuçları yer almaktadır.

2.4.4 Tedavi

2.4.4.1 Lazer fotokoagülasyon

2.4.4.1.1 Fokal lazer fotokoagülasyon

Tedavide makula merkezinden 500-3000µm alan içinde sızıntı yapan ve retinal kalınlaşmaya neden olan mikroanevrizmalar ve retinal kalınlık alanlarına spot büyüklüğü 50-100µm çapında 0.1 saniye süre ile lazer uygulanır. Tedavinin etkisi en erken 6 hafta, en geç 6 ay içinde ortaya çıkar (122).

Erken tedavinin faydasının araştırıldığı ETDRS'nin DMÖ'sü olup hafif-orta-şiddetli non PDR veya erken PDR'si olan görme keskinliği 20/200 altında olan hastaları aldığı çalışmada; uygulanan fokal lazer tedavisinin orta dereceli görme kaybı oranını 3 yılda tedavisiz gruba göre %50 oranında azalttığı bulunmuştur. Hastalar başlangıç görme keskinliklerine göre gruplandırıldığında başlangıç görme keskinliği düşükse görme kaybındaki azalmanın daha bariz olduğu bulunmuş (75). KAMÖ olan olgularda lazer tedavisi ile orta dereceli görme kaybı %32'den %15'e düşmüş ancak klinik önemi olmayan makula ödeminde bu fark anlamlı bulunmamıştır (123). Bunun yanı sıra panretinal fotokoagülasyon uygulanan gözlerde uygulamayı takiben 6 hafta ve 4 ay aralığında makuler ödemde artış ve orta dereceli görme kaybı izlenmiştir (75). ETDRS tarafından yapılan çalışmalarda görme kazanımına dair bilgi verilememektedir. Yalnız yapılan bir alt grup analizinde görme keskinliği 20/32 altında olan lazer tedavisi almış 114 gözün 2 yıllık takiplerinde ortalama 4 harf kazanımı, gözlerin %29'unda 10 harf kazanımı izlenmiştir.

DRCR-Net grubunun fokal lazer tedavisi ile intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunu karşılaştırdığı çalışmada; 3 yıllık takipte görme keskinliği 5 harf

artmış, gözlerin %26'sında 15 harf ve üzeri artış saptanmıştır. Yine aynı çalışmada fokal lazer grubunda merkezi makula kalınlığında ortalama azalma 175 mikron ve 250µm altında kalınlığa ulaşan göz oranı %68 olarak bulunmuştur (124).

Son yıllarda yeni uygulanan çok kısa şut süreli ve ağrısız tedavi imkânı sunan pattern lazer uygulaması ile PRP sonrası DMÖ gelişimi daha düşük bulunmuştur (125, 126). Diğer bir yeni lazer tedavi uygulaması olan eşik altı lazer tedavisinde uygulama sırasında renk değişimi oluşturmayacak şekilde, fotokoagülasyon yapmadan subletal dozda fototermal stresle RPE pompası uyarılması amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda DMÖ tedavisinde ETDRS protokolüne üstünlük hatta intravitreal tedavilerle kıyaslanabilir başarı gösterilmiştir (127, 128).

2.4.4.1.2 Grid lazer fotokoagülasyon

Difüz makula ödeminde uygulanan lazer tedavi şekli; makula merkezinden 500-3000µm uzakta FAZ kenarından 50µm ile başlayıp perifere doğru 200µm'a kadar artacak şekilde spot büyüklüğü ve 0.1 sn süre ile birer spot ara ile dairesel, ızgara tarzında uygulanmaktadır. Birlikte fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavi olarak adlandırılır (129). Tedavi etkinliği en erken 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Uzun süreli makula ödemi, kistoid tipte makula ödemi, tedavi öncesi düşük görme keskinliği, makula merkezde yoğun eksuda bulunması, ağır makuler iskemi lazer tedavisinde olumsuz prognostik kriterlerdir (123, 130).

2.4.4.2 Intravitreal enjeksiyon tedavileri

2.4.4.2.1 Steroidler

Kortikosteroidler araşidonik asit yolağını bloke ederek prostaglandinlerin azalması ile damar geçirgenliğini azaltmakta, antiapoptotik, antiödem ve antianjiyogenik mekanizmalarla DMÖ gerilemesine katkıda bulunmaktadır (131-133) .

A) Triamsinolon asetonid

Posterior subtenon olarak 20-40mg uygulanan triamsinolon asetonid intravitreal olarak 4-25mg gibi değişik dozlarda denenmiştir. DMÖ'de ilk olarak lazere cevapsız olgularda uygulanmıştır (134). Her 2 uygulamada etkili olmakla birlikte posterior subtenon uygulamaya göre intravitreal enjeksiyon görme keskinliği ve makula kalınlığında daha iyi bir düzelme sağlamıştır (135, 136). Çeşitli çalışmalarda da intravitreal triamsinolon asetonid özellikle difüz DMÖde uygulanmış ve yapısal, görsel iyileşme gösterilmiştir (137, 138). Katarakt ve glokom gelişimi gibi ciddi yan etkileri kullanımını sınırlandıran en önemli durumlardır (139).

B) Flusinolon asetonid

Intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunun kısa etki süresi nedeniyle daha uzun etki elde etmek amaçlı salınım sağlayacak çeşitli ilaç taşıyıcıları geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Retisert üveit için FDA onayı almıştır. DMÖ'de kullanımı için yapılan çalışmada lazer yapılan hasta grubu ile karşılaştırıldığında görme artışı elde etme oranı yüksek bulunmuş ancak çok yüksek oranda katarakt ve glokom gelişimi nedeniyle kullanımı yaygınlaşmamıştır (140, 141).

C) Dekzametazon implant

Kısa bir yarı ömre sahip olmasına rağmen güçlü bir kortikosteroid olan deksametazon inflamatuvar pek çok mediatörü baskılamakta ve endotel hücreleri arası bağlantıları güçlendirmektedir (142). Uzun etki süresi sağlama amaçlı salınım sağlayan ilaç platformu olarak Ozurdex tek kullanımlık, preloaded, intravitreal uygulanan 0.7mg dekazametazon içeren implanttır. İlk iki ay daha hızlı salınım olmakta ancak toplam etki süresi 6 aydır (143). DMÖ'de vitrektomize gözlerde çalışılmıştır (144). Retina kalınlığında azalma ve görsel sonuçlarda iyileşme ile önemli yan etki profili izlenmemiştir.

2.4.4.2.2 Anti-VEGF:

A) Pegabtanib

28 nükleotidli RNA aptameridir. VEGF 164 ve 165 formlarına yüksek affinite gösterir esas olarak VEGF 165 inhibisyonu yapmaktadır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda onay almış bir ilaçtır. DMÖ üzerine etkisini araştıran Macugen Diabetik Retinopati Çalışması'nda 0.3 mg, 1 mg ve 3 mg dozlar uygulanmış, 36 aylık takiplerde sham grubuna göre görme keskinliği ve retinal kalınlıkta iyileşme izlenmiştir. Ayrıca PDR progresyonunda da azalma izlenmiştir (145, 146).

B) Bevacizumab

İnsan rekombinant monoklonal antikordur ve VEGF'in tüm formlarına etkilidir. Esas olarak kolon kanseri için FDA onayı bulunmasına rağmen intravitreal olarak pek çok hastalıkta kullanılmaktadır. DRGR-Net tarafından DMÖ etkisi üzerine yapılan çalışma ve Lam ve ark. yaptığı çalışmalarla 1.25 ve 2.50mg dozlarda etkinlik ve etkinin en üst düzeye 3.haftada çıktığı gösterilmiştir (147, 148).

Retrospektif bir başka çalışmada aynı dozlar uygulanan iki grup kıyaslanmış, 1.ayda görme keskinliği ve retinal kalınlıkta iyileşme ve bu etkinin 24.aya kadar korunduğu gösterilmiştir (149). Daha önce tedavi almış kronik difüz DMÖ'de tekrarlayan Bevacizumab enjeksiyonları ile görme artışı ve retinal kalınlıkta azalma sağlanmıştır (150). Triamsinolon ile kıyaslama yapılan çalışmalarda Bevacizumab'a göre triamsinolonun daha üstün olduğu gösterilmiştir (151, 152). Sadece Bevacizumab uygulaması ile lazer ve triamsinolonla kombine Bevacizumab karşılaştırıldığında görme 6.haftadan itibaren artmakta ve retinal kalınlık azalmakta ancak gruplar arasında uzun dönemde farkın anlamlı olmamaktadır (153). BOLT çalışmasında lazer ve Bevacizumab tedavisi karşılaştırılmış 2 yıllık sonuçlar ışığında persiste eden DMÖ'de Bevacizumab'ın etkili olduğu gösterilmiştir (92).

C) Ranibizumab

48.000D molekül ağırlığında monoklonol humanize antikor Fab parçasından oluşmakta ve VEGF-A'nın aktif izoformları ile aktif proteolitik fragmanlarını inhibe etmektedir. 2011 yılında DMÖ için FDA onayını almıştır. Ranibizumabla ilgili az sayıda hasta üzerinde yapılan ilk pilot çalışmada 3.ay sonuçlarda etkinlik gözlenmiş, lokal ve sistemik herhangi bir yan etki izlenmemiştir (90). Kronik DMÖ'de 0.5mg Ranibizumab tedavisini inceleyen READ çalışmasında 7.ayda görme keskinliğinde artma, santral makula kalınlığında %85 oranında azalma izlenmiştir (154). Ranibizumab, fokal/grid lazer ve kombinasyon tedavilerini karşılaştıran READ-2'de 6.ayda görme keskinliğinin tek Ranibizumab grubunda daha iyi olduğu ve 6.ayda da etkisinin sürdüğü gösterilmiş (155). RESOLVE çalışmasında 0.3mg ve 0.5mg dozlar santrali tutan DMÖ'de çalışılmış. Sham grubuna göre etkili ve yan etki profili

açısından da güvenilir bulunmuş (156). DRCR-Net tarafından yapılan Ranibizumab, lazer ve triamsinolon tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada 12.ayda Ranibizumab erken/geç lazer kombine tedavisiyle birlikte diğer tedavilere üstün bulunmuş ve bu durum 2.yıla kadar da korunmuş (157, 158). IV ranibizumab monoterapisinin lazer monoterapisi ve lazer ile kombine tedavisini karşılaştıran RESTORE çalışmasında lazere göre Ranibizumab daha üstün bulunmuş (159). RISE ve RIDE faz 3 sonuçları ile 0.3 mg ve 0.5 mg dozlarda uygulanan Ranibizumab kontrol grubuna göre etkinlik açısından daha önde bulunmuş (160).

D) Aflibersept (VEGF Trap-Eye)

115K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir. İnsan VEGF reseptör 1 ve 2 ekstrasellüler parçalarının; insan IgG1 Fc parçasının birleşiminden oluşmaktadır. Tüm VEGF-A izoformlarına yüksek affinite göstermekte ve VEGF üzerine etki etmekte ayrıca PLGF-1 ve 2'ye de bağlanarak etkisizleştirmektedir (161-163). Aflibercept 4mg dozun DMÖ'de etkinlik ve güvenilirliğini inceleyen çalışmada retinal kalınlıkta azalma ve görme artışı izlenmiştir (164). Fokal/grid lazer ile kıyaslandığında VEGF-Trap Eye lazere göre daha etkin ve görmeyi arttırıcı bir tedavi olarak bulunmuştur (165).

2.4.4.3 Pars plana vitrektomi

VMT ya da vitreusun kendisi DMÖ'de spesifik bir alt grupta retinal vasküler geçirgenlikte artışta rol oynamaktadır. Vitrektomiyle bu güçlerin ortadan kaldırılması makula ödemi rezolüsyonu ve eşlik eden görsel kazanımla ilişkili olabilmektedir. Lazer tedavisinden fayda görmeyen refrakter KAMÖ ve gergin arka hyaloid

durumunda vitrektomiden fayda görülebilmektedir (166). AVD olmaksızın difüz DMÖ olan olgularda vitrektomi ile AVD oluşturulması DMÖ rezolüsyonu ve görme keskinliğinde artış sağlayabilmektedir (52). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde bir kısmı cerrahinin faydalı olduğu sonucunu verirken bir kısım prospektif randomize çalışmalarda ise anlamlı bir fayda gösterilememiştir (167-170). Ancak OCT’de belirgin VMT olan grupta cerrahinin faydalı olduğu öngörülebilmektedir (171).

2.5 Tanı Yöntemleri

2.5.1 Optik Koherens Tomografi

Oküler yapıları non-invaziv non-kontakt in vivo şekilde detaylı görüntülemeye imkân veren OCT son 2 dekaddır oftalmolojide önemli bir araç haline gelmiştir. Düşük koherens interferometri prensibine dayanmaktadır. Bu yöntemde yüksek band genişliğinde ışın demeti hedef dokuya yönlendirilir, geri yansıyan saçılan ışın ikinci bir referans demeti ile kombine edilir. Dokunun derin tabakalarından yansıyan ışın daha yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterir. Sonuçlanan girişim paterninden ışın demetinin geçtiği doku özelliğini yansıtan aksiyel A-tarama görüntü elde edilir. Tüm A-tarama görüntüleri birleştirilerek hedef dokunun 2 boyutlu kesitsel görüntüsü rekonstrükte edilir ve bu da B-tarama görüntüyü oluşturur. Işık kaynağı olarak yüksek aydınlatmalı diyot lazer kullanılmaktadır. Dalga boyu 840nm olan infrared; ışık kaynağından 20mm genişliğinde çıkmaktadır (172, 173). OCT’nin aksiyel çözünürlüğü 8-10µm kadardır, bu şekilde dokuya hasar vermeden aynı doku biyopsisi gibi mikroskobik görüntü imkânı sunmaktadır (174).

Time-domain OCT olarak bilinen ilk OCT araçlarında tek fotodedektör, hedef dokunun farklı aksiyel derinliklerini karşılaştırma amaçlı referans ışının optik yolunu değiştiren hareket eden ayna içermekteydi. Daha yeni teknikte Spektral-domain/Fourier domain/High definition OCT hareket eden bir aynadan çok sayıda referans ışını kullanmak yerine A-tarama elde etmek için bir dizi dedektör kullanılmaktadır. Bu şekilde tarama hızı saniyede 100.000 A tarama olmakta yani time-domainden 200 kat daha fazla hıza çıkabilmektedir (175).

İlk OCT 1991 yılında David Huang tarafından Massachusetts Teknoloji enstitüsünde geliştirilmiştir (176). Sonraki nesil OCT cihazı olan Spektral OCT çalışmalarına ise 1996 yılında başlanmış ama cihaz üretim aşamasına ancak 2004 yılında gelebilmiştir. Drexler tarafından femtosecond titanyum safir lazer kullanılan çok yüksek çözünürlüklü OCT'de kesit aralığı 10 mikrometreden 3 mikrometreye düşürülmüştür (177). Yine superluminisan diyot lazer kullanılarak geliştirilen Spektral OCT saniyede 24.000 A tarama ile 50 kat yüksek hız ve 3.4µm aksiyel çözünürlükle yüksek çözünürlük sağlamaktadır (178-180). Spektral OCT ile yüksek hızlı transvers kesitler ve üç boyutlu görüntü elde etme imkânı ile patolojilerin detaylı görüntülenmesi mümkün olmaktadır.

OCT dokuların kalitatif değerlendirilmesine imkan sunması haricinde morfometrik ölçümleri de nerdeyse hatasız şekilde vermektedir. Bu ölçümlerin yapılabilmesi hastalık tanısını koymanın yanında hastalık takibi ve tedaviye alınan cevabın da değerlendirilmesine imkân sunmaktadır.

Arka Segment Görüntülemesinde OCT

Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri veya renkli skala ile kesitsel görüntüler oluşturulmaktadır. Yansıtıcılığı yüksek yapılar; gri skalada beyaz renkte; renkli skalada ise sarı, kırmızı renkte izlenirler. Bu yapılar aksonal uzantıları içeren retina sinir lifi tabakası, yüksek melanin pigment seviyesi nedeniyle RPE ve yüksek hemoglobin içeriği nedeniyle koryokapilleristir. Düşük yansıtıcılığı olan vitreus gibi yapılar gri skalada siyah renkte; renkli skalada lacivert-siyah renkte, orta yansıtıcılıktaki fotoreseptörler gri skalada gri; renkli skalada yeşil, mavi renkte görülürler (174).

OCT yazılımı otomatik olarak retina haritası veya kalınlık/hacim analizatörü ile ortalama foveal kalınlık ve standart sapmayı hesaplamaktadır. Retina kalınlığı hesaplanırken iç retina sınırı vitreoretinal arayüzey; dış retina sınırı ise Huang tarafından dış retina-korod kompleksi olarak adlandırılan tabakanın iç kısmında yer alan RPE, fotoreseptör tabakasıdır (181).

Makula taraması merkezi foveadan geçen 30 derecelik aralıklarla birbirini radyal tarzda kesen 6mm uzunluğunda 6 taramadan oluşmaktadır. 8-10 saniye süren standart çekimde 512 A mod, hızlı çekimde 2 saniye süren 128 A mod tarama oluşturulmaktadır. Bu taramaların segmentasyonu yapıp 9 bölge içeren renkli topografi haritasına dönüştürülür, aralardaki 30 derecelik boşluklardaki kalınlıklar enterpolasyon yöntemi ile hesaplanır (174).

Ortalama merkezi foveal kalınlık için Spektral OCT'de ölçüm İLM ile RPE alt sınırı arasından, Stratus cihazı ile ise bu ölçüm İLM ile RPE üst sınırı arasından yapmaktadır. İki cihaz arasındaki 50-60µmlük farkın düzeltilmesinden sonra sonuçların yorumlanması ya da takiplerin aynı cihaz ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.5.2 Fundus Floresein Anjiografi

Normal retinal damarlar floresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçişine izin vermezken anormal vasküler permeabilite varlığında sızıntı görülmektedir. Diabetik makuler ödemde FFA'da gözlenebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleriyle retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon izlenir. FFA tedavi planlaması için de kullanılan yardımcı bir tanı yöntemidir (182).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak Kasım 2011-Mart 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda DMÖ tanısı almış ya da takipli olan hastaların kayıtlarının taranmasıyla oluşturuldu. 26 Ocak 2015 tarihli 37 numaralı etik kurul kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme-Edilmeme Kriterleri

1. DR'ye sekonder KAMÖ olan (ETDRS kriterlerine göre),
2. Muayene bulguları tam olarak kaydedilmiş olan,
3. İyi kalitede OCT ve FFA görüntüleri mevcut olan hastaların uygun olan gözleri çalışmaya dahil edilme kriterleri açısından tarandı.

Bu gözlerden;

1. Görme keskinliğini ve görüntü kalitesini etkileyecek düzeyde katarakt, korneal opasite, vitreus hemorajisi gibi ortam opasitesi olan hastalar,
2. Optik atrofi, ambliyopi, makula dejenerasyonu, maküler skar ya da maküler hol bulunan gözler,
3. Üveit veya retinanın diğer vasküler hastalıkları gibi makula ödemi yapabilecek diğer nedenlerin bulunduğu hastalar,
4. Son 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi geçirmiş gözler de (Irvin-Gass sendromunu ekarte etmek amaçlı) çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Demografik Özellikler ve Görme Keskinliği Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların EİDGK, fundus muayenesi, RFF, OCT ve FFA görüntüleri değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, DM tipi / süresi, DR evresi de belirlendi. EİDGK Snellen eşelinde ölçüldükten sonra istatistiksel analiz için LogMAR eşeline çevrildi.

3.3 RFF Değerlendirmesi

Hastaların renkli fundus fotoğraflarından sert eksuda varlığı değerlendirildi. Sert eksuda dağılımına göre; fokal sirsine eksuda, multiple dağınık sirsine eksuda, tek tük saçılmış tarzda eksuda veya foveal sert eksuda olarak gruplandırma yapıldı. Foveal sert eksuda; fovea merkezine 500µm mesafe içinde bulunan sert eksuda varlığı olarak tanımlandı.

3.4 FFA Değerlendirmesi

FFA'da maküler iskemi, periferik iskemi varlığı ve sızıntı tipine göre makula ödemi tipi değerlendirildi. Difüz, fokal ve karma tip olarak gruplandırma yapıldı. Fokal sızıntı; mikroanverimalardan iyi sınırlı lokal sızıntı alanlarının olduğu tip, difüz sızıntı; foveayı çepeçevre etkileyen sınırları belirgin olmayan geniş sızıntı tipi, karma tip ise bu 2 tipin özelliklerinin beraber görüldüğü tip olarak belirlendi (89, 183). Ayrıca fokal tip sızıntı içerisinde değerlendirdiğimiz fovea içerisinde gördüğümüz mikroanevrizmalardan sızıntılar da ayrı bir alt grup olarak değerlendirildi. İskemi varlığında iskemi derecesi hafif ve şiddetli olarak derecelendirildi. Maküler iskemi, genişlemiş foveal avasküler zon ($\geq 1000\mu\text{mm}$) olması ya da fovea merkezine bir disk çapı mesafe içinde kapiller non-perfüzyon alanlarının olması durumu olarak tanımlandı (184). Evreleme FAZ dış sınırındaki bozulmaya göre yapıldı; FAZ alanının yarısına kadar etkilenme olması durumunda hafif, daha fazla olması durumunda şiddetli olarak değerlendirildi (116). Periferik iskemi ise; en az 1 disk çapı alanda retinal non-perfüzyon/ kapiller drop-out alanına denk gelen hipofloresan alan olması ya da intraretinal mikrovasküler anormallik ve perivasküler sızıntı alanlarının olması durumu olarak tanımlandı (119). Periferik

iskemi 5 disk çapı alandan daha az alanda ise hafif, daha fazla ise şiddetli olarak yorumlandı.

3.5 OCT Değerlendirmesi

OCT görüntüleri kistik değişiklik varlığı, SFD varlığı, VMI bulguları, ELM ve ISOS bandının devamlılığı, foveal kontür düzgünlüğü, kistlerin iç reflektiviteleri, hiperreflektif nokta varlığı gibi parametreler açısından değerlendirildi. Sayısal olarak SFK, kistik değişiklik varlığında fovea merkezli 1000µm çapındaki alan içerisinde boyut olarak belirlenen en büyük kistin horizontal ve vertikal çapları, SFD varlığında dekolmanın yüksekliği ölçüldü.

Kistik değişiklik; hiperreflektif septalarla ayrılmış yuvarlak ya da oval şekilli düşük reflektif alanlar olarak tanımlandı. SFK; santral subfield kalınlık değeri olarak alındı. SFD; retina ve RPE arasında optik olarak temiz bir boşluk olarak izlenen kubbeye benzeyen retinanın posterior yüzeyinin sığ elevasyonu olarak tanımlandı (9, 185).

VMI bulguları; Uluslararası Vitreomaküler Traksiyon Çalışma grubu tarafından yapılan tariflemelerle grubun sınıflandırması modifiye edilerek 6 ayrı başlıkta gruplandırıldı (186):

1. Tam perifoveal ayrılma: Maküler bölgede tam ayrıldığı görülen vitreus arka yüzünün OCT'de izlendiği olgular bu gruba dahil edildi.
2. VMA:
 - a) Dar tabanlı VMA: Yapışma alanı 1500µm ve altı
 - b) Geniş tabanlı VMA: Yapışma alanı 1500µm üzeri
3. Epiretinal membran

4. VMT:

a) Dar tabanlı VMT: Traksiyon alanı 1500µm ve altı

b) Geniş tabanlı VMT: Traksiyon alanı 1500µm üzeri

olarak sınıflandırıldı.

ELM ve ISOS tabakalarından en az 1 tanesinde hasarlanma olması durumu dış retinal hasarlanma olarak tanımlandı. ELM ve ISOS bandı değerlendirmesinde; fovea merkezine 500µm mesafe içinde bandlarda devamlılık olması durumunda bu yapılar intakt, devamlılığın kayıp olduğu durumda ise hasarlı olarak değerlendirildi. Kistik değişiklik ve SFD varlığında bu yapıların gerisindeki gölgelenmeler ile hasar durumu dikkatlice ayırt edildi (187).

Foveal kontürün değerlendirilmesinde; foveanın çukurluğu korunduysa foveal kontürde kayıp olmaması, foveal depresyonun azaldığı ancak yine de izlenebildiği olgular foveal kontürde hafif etkilenme, foveal depresyonun ortadan kalktığı, izlenmediği olgular ise foveal kontürde ciddi etkilenme olarak sınıflandırıldı.

Kistlerin iç reflektiviteleri, vitreusla benzer reflektivitedeyse hiporeflektif, retina katmanlarına yakın reflektivitedeyse izoreflektif, hiporeflektif kavite içerisinde daha önce tanımlandığı şekilde solid görünüm izlendiyse heterojen reflektivite olarak değerlendirildi (188). Hiperreflektif nokta; sert eksudaların kümелendiği yerlerle aynı hiperreflektivite ile karakterize olan yaklaşık 30 µm çapından daha küçük alanlar olarak tanımlandı (189). Yerleşim yerlerine göre hiperreflektif noktalar özellikle kist çeperi, ELM ve ISOS bandı üzerinde ya da retina iç katlarında yoğunlaşmış ise gruplandırıldı.

3.6 Kistoid Dejenerasyon Analizi

Maküladaki ödemin miktarının, en büyük kistin horizontal ve vertikal çaplarının, SFD varlığının, maküler iskemi durumunun ve dış retinal katmanlardaki hasarın görme keskinliği ve OCT'deki diğer bulgularla ilişkisi irdelenerek kistoid dejenerasyon tanımına ulaşılmaya çalışıldı. Görme düzeyi ile kistik değişiklikte izlenen en büyük kistin horizontal ve vertikal çap ilişkisini ortaya koymakta kullanılacak ciddi görme kayıp düzeyi için Snellen eşeline göre yakın okumada minimum gereklilik olan 0.32 düzeyi temel alındı (190). EİDGK ≥ 0.32 ve <0.32 olan olgular gruplandırılarak ROC analizi ile en büyük kistin horizontal ve vertikal çapları için sınır değeri belirlenmesi hedeflendi.

3.7 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler bilgisayardaki veritabanına kaydedildi ve SPSS for Windows 15 programı yardımıyla istatistiksel analizler yapıldı. P düzeyi 0.05 altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli verilerin istatistiksel değerlendirmesinde normal dağılıma uygunluğu için Kolmogrov-Smirnov testi, Histogram ve P-P grafikleri kullanıldı. Sürekli veriler normal dağılıma uyuyorsa veriler; ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymuyorsa ortanca ve minimum, maksimum değerler şeklinde belirtildi.

Normalite sonucuna göre testler seçildi. 2'li grup karşılaştırmalarında; normal dağılıma uyuyorsa Bağımsız örneklem T-testi, uymuyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk değerlendirildikten sonra 3 ve üzeri grup karşılaştırılmasında normal dağılıma uymuyorsa Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık saptanması durumunda farkın kaynaklandığı grup(lar)

Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Üç ve üzeri grup karşılaştırılmasında normal dağılıma uyuyorsa One-Way ANOVA ve post-Hoc analiz için LSD kullanıldı. Beşe kadar olan grupların karşılaştırmaları için P düzeyi 0.01 altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korrelasyon analizinde veriler normal dağılıma uyuyorsa Pearson korrelasyon analizi (r), normal dağılıma uymuyorsa Spearman korrelasyon analizi (r_s) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yate's düzeltmeli ki-kare testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Taranan 223 hastanın 398 gözünden çalışma kriterlerine uygun olan 187 hastanın 259 gözü çalışmaya dahil edildi.

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan 187 hastanın 92'si (%49.2) kadın 95'i (%50.8) erkekti. Yaş ortalaması 60.3 ± 0.62 (36-86) idi.

Çalışmaya dahil edilen 259 gözün DR açısından evresi; 194 gözde Non PDR (%74.9), 65 gözde ise PDR (%25.1) idi. DMÖ saptanan gözlerin 138'i (%53.3) sağ göz, 121'i (%46.7) sol gözdü. DM süreleri bilinen 105 hastanın ortalama DM süresi 15.4 ± 7.23 (1-34) yıl idi. 11 hastada (%10.5) Tip 1 DM, 94 hastada (%89.5) Tip 2 DM mevcuttu (Tablo 1). Ortalama EİDGK 0.5 ± 0.02 (0-1.6) LogMAR idi.

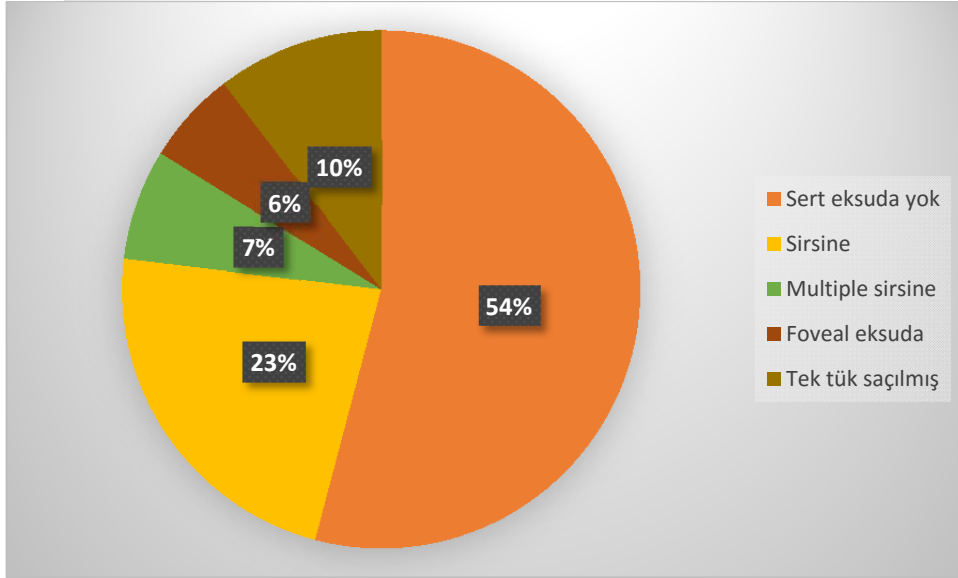
Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Ort.± SS	Sayı	%
Yaş (yıl)	60.3 ± 0.62		
Cinsiyet (K/E)		92/95	49.2/50.8
DM süresi (yıl)	15.4 ± 7.23		
DM tipi (Tip 1/Tip2)		11/94	10.5/89.5
DR tipi (Non PDR/ PDR)		194/65	74.9/25.1

K, Kadın; E, Erkek; DM, Diabetes mellitus; DR, Diabetik retinopati
Ort, Ortalama; SS, Standart sapma

4.2 RFF Bulguları

Renkli resimlerden, 119 gözde (%45.9) sert eksuda izlenirken, 140 gözde (%54.1) sert eksuda yoktu. Sert eksuda yerleşimine bakıldığında en sık 59 gözde (%22.8) sirsine şeklinde dağılım olduğu izlendi. 27 gözde (%10.4) sert eksudanın tek tük bulunduğu, 18 gözde (%6.9) birden fazla alanda sirsine eksuda şeklinde bulunduğu, 15 gözde (%5.8) ise foveaya oturmuş şekilde sert eksuda olduğu izlendi (Grafik 1). Sert eksuda varlığı ve sert eksuda yerleşim tipinin görme keskinliği ile ilişkisi saptanmadı (Tablo 2). Foveal eksuda grubunda görme keskinliği en düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Grafik 1. Sert eksuda dağılımı

Tablo 2. Sert eksuda dağılımına göre görme keskinliği

	Sert eksuda					p değeri*
	YOK	Sirsine	Multiple sirsine	Tek tük	Foveal eksuda	
Görme Keskinliği (LogMAR) Ortanca (min-maks)	0.4(0-1.6)	0.3(0-1.3)	0.4(0-1.6)	0.4(0-1.3)	0.5(0-1.6)	0,196

*Kruskal-Wallis testi min, minimum; maks, maksimum

4.3 FFA Bulguları

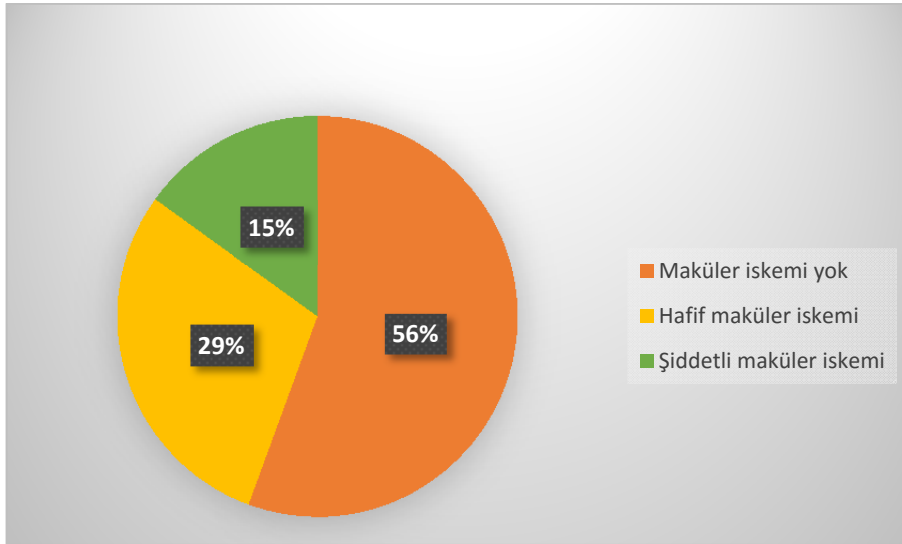
Altmış beş göz (%25.1) PDR, 194 göz (%74.9) ise Non-PDR olarak saptandı. Non-PDR olgularının 112'sinde (%57.7) maküler iskemi saptanmazken 82'sinde (%42.3) maküler iskemi mevcuttu. Bunların 56'sı (%28.9) hafif düzeyde 26'sı (%13.4) ise şiddetli düzeyde maküler iskemiydi. PDR olgularının ise 32'sinde (%49.2) maküler iskemi bulunmazken 33'ünde (%50.8) ise maküler iskemi mevcuttu. 20 gözde (%30.8) hafif düzeyde, 13 gözde (%20) ise şiddetli düzeydeydi. Non-PDR olgularının 57'sinde (%29.4) periferik iskemi izlenmezken 137 gözde (%70.6) ise periferik iskemi mevcuttu. 85 gözde (%43.8) hafif düzeyde, 52 gözde (%26.8) ise şiddetli düzeydeydi. PDR olgularında yalnızca 2 gözde (%3) periferik iskemi yokken 65'inde (%97) ise periferik iskemi vardı. 12 gözde (%18.5) hafif düzeyde, 51 gözde (%78.5) ise şiddetli düzeydeydi (Tablo 3).

Tablo 3. DRP evresine göre maküler iskemi ve periferik iskemi dağılımı

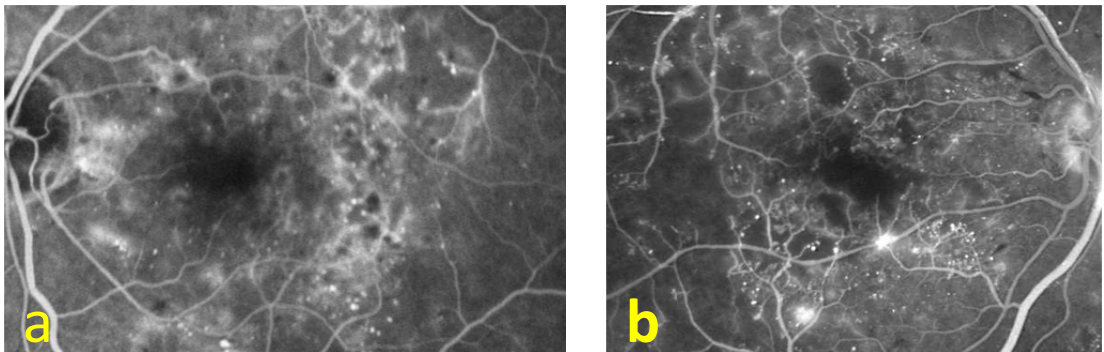
		DRP Evre (sayı, %)		p değeri*
		Non-PDR	PDR	
Maküler İskemi	YOK	112, %57.7	32, %49.2	0,35
	Hafif	56, %28.9	20, %30.8	
	Şiddetli	26, %13.4	13, %20	
Periferik İskemi	YOK	57, %29.4	2, %3	0,0001
	Hafif	85, %43.8	12, %18.5	
	Şiddetli	52, %26.8	51, %78.5	

*Pearson ki-kare testi
DRP, diabetik retinopati; Non-PDR, non proliferatif diabetik retinopati; PDR, proliferatif diabetik retinopati

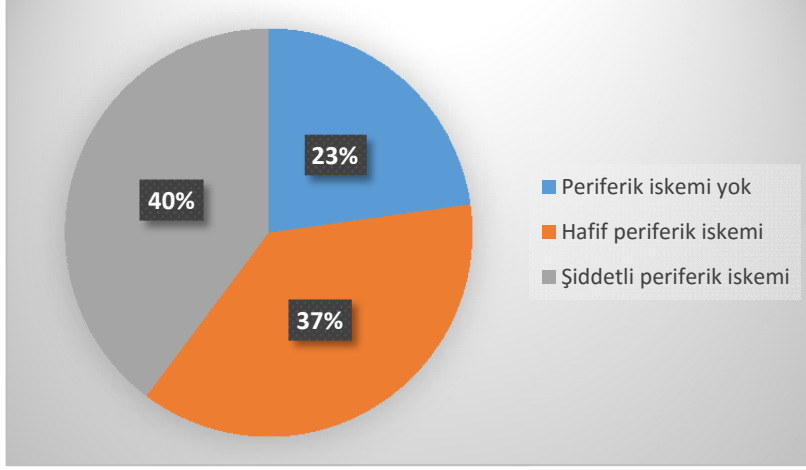
FFA'da 115 gözde (%44.4) maküler iskemi (hafif veya şiddetli) saptandı. 76 gözde (%66.1) hafif düzeyde, 39 gözde (%33.9) ise şiddetli düzeyde maküler iskemi mevcuttu (Grafik 2) (Resim 1). Periferik iskemi ise 200 gözde (%77.2) mevcuttu. Hafif düzeyde periferik iskemi 97 gözde (%48.5), şiddetli düzeyde periferik iskemi ise 103 gözde (%51.5) bulundu (Grafik 3) (Resim 2). FFA'da belirlenen ödem tipi; 87 gözde (%33.6) karma tip, 94 gözde (%36.3) fokal tip, 78 gözde (%30.1) difüz tip olarak belirlendi (Grafik 4). 13 gözde (%5) foveal mikroanevrizmalardan sızıntı mevcuttu.



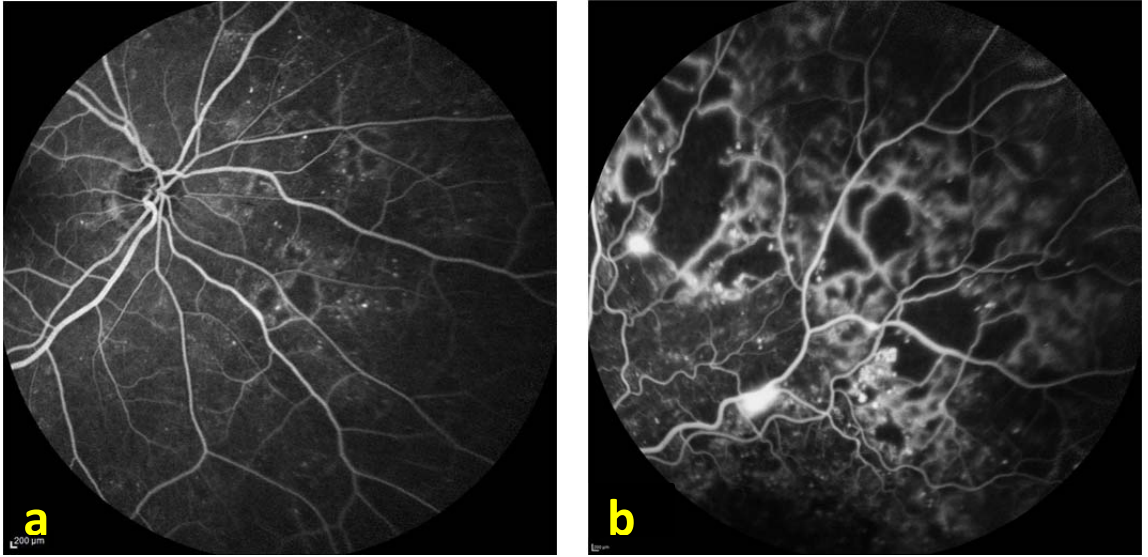
Grafik 2. Maküler iskemi dağılımı



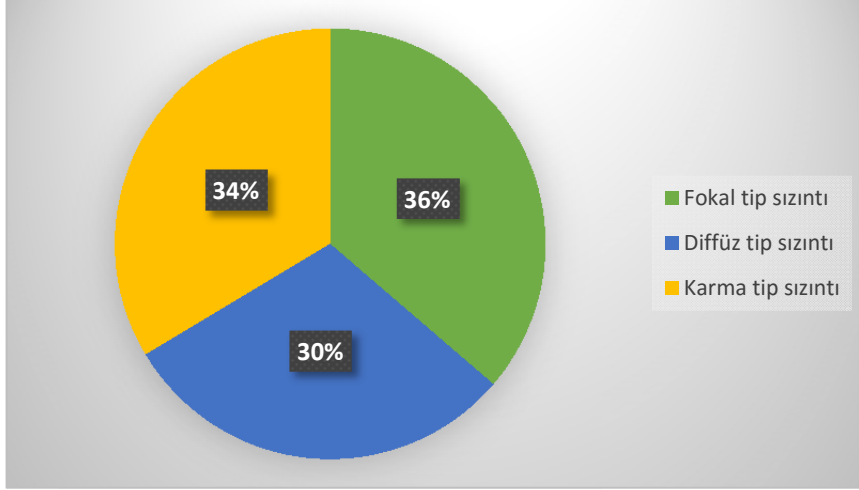
Resim 1. Maküler iskemiye ait olgu örnekleri; a)hafif iskemi, b)şiddetli iskemi



Grafik 3. Periferik iskemi dağılımı



Resim 2. Periferik iskemiye ait olgu örnekleri; a)hafif iskemi, b)şiddetli iskemi



Grafik 4. FFA’da saptanan ödem tiplerinin dağılımı

FFA’da maküler iskemi saptanan ve iskemi saptanmayan olguların EİDGK bakıldığında iskemi olmayan grupta görme anlamlı olarak daha iyi bulundu (0.67 ± 0.42 LogMAR / 0.36 ± 0.28 LogMAR, $p=0.0001$). Maküler iskemi derecesine bakıldığında; şiddetli iskemi saptanan olgularda hafif iskemi bulunan olgulara göre görme keskinliği anlamlı olarak daha düşük düzeydeydi (0.85 ± 0.46 LogMAR / 0.58 ± 0.37 LogMAR, $p=0.003$). FFA’da maküler iskemi saptanan gözlerde ödem miktarı (ortalama SFK değeri; $503 \pm 145 \mu\text{m}$), maküler iskemi olmayanlara göre (ortalama SFK değeri; $450 \pm 113 \mu\text{m}$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Şiddetli maküler iskemide (ortalama SFK değeri; $516 \pm 183 \mu\text{m}$) hafif maküler iskemiye (ortalama SFK değeri; $497 \pm 122 \mu\text{m}$) kıyasla ödem miktarı daha fazla izlendi, ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,50$). Maküler iskemi olan grupta iskemi olmayan gruba göre dış retinal hasar daha sık izlendi ($p=0.0001$) (Tablo 4). Maküler iskemi ve DR evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,35$).

Tablo 4. Maküler iskemi ilişkili bulgular

	Maküler İskemi			P değeri
	Hafif	Şiddetli	YOK	
Görme Keskinliği (LogMAR) Ort.±SS	0.58±0.37	0.85±0.46	0.36±0.28	0,0001*
SFK (µm) Ort.±SS	497±122	516±183	450±113	0,004*
Dış retinal hasar (sayı,%)	54, %47		24, %16.7	0,0001**

*One-Way ANOVA testi
**Pearson ki-kare testi
SFK, santral fovea kalınlığı
Ort, ortalama; SS, standart sapma

FFA'da periferik iskemi durumu ile görme keskinliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.079). Periferik iskemi varlığı ve yokluğu durumunda izlenen ödem miktarı benzer bulundu (p=0.24). Hafif periferik iskemide bulunan ortalama SFK değeri (470±115µm) şiddetli periferik iskemide bulunan ortalama SFK değeriyle (488±156µm) benzerdi (p=0.766) (Tablo 5).

Tablo 5. Periferik iskemi ilişkili bulgular

	Periferik İskemi			P değeri*
	Hafif	Şiddetli	YOK	
Görme Keskinliği (LogMAR) Ort.±SS	0.51±0.41	0.52±0.38	0.42±0.35	0,155
SFK (µm) Ort.±SS	470±115	488±156	456±103	0,766

*One-Way ANOVA testi
SFK, santral fovea kalınlığı
Ort, ortalama; SS, standart sapma

FFA daki ödem tipinin görme keskinliği üzerine etkisine bakıldığında fokal tipte diffüz tip (0.33±0.29 LogMAR / 0.63±0.42 LogMAR, p=0.0001) ve fokal tipte karma tip (0.33±0.29 LogMAR / 0.56±0.37 LogMAR, p=0,0001) arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Fokal tip; karma ve difüz tiplere oranla daha iyi bir görme keskinliği düzeyine sahipti. Difüz tip sızıntıda izlenen SFK değeri ortalama 510±135 µm ile fokal tip sızıntıdaki ortalama 419±89µm'a göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi (p=0,0001). Yine karma tip sızıntıdaki ortalama SFK değeri 499±146µm ile fokal tip sızıntıdaki ortalama SFK değerinden anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,0001). Difüz tip sızıntı izlenen gözlerde dış retinal hasar oranı %48.7 oranında görülürken fokal tipte %17.9, karma tipte ise %33.3 oranında dış retinal hasar izlendi (p=0,0001). Maküler iskemi; diffüz sızıntı tipinde %70.5 oranıyla diğer tiplerde izlenen iskemi oranlarına göre anlamlı olarak daha fazla izlendi (p=0,0001) (Tablo 6).

Tablo 6. FFA’da izlenen ödem tipiyle ilişkili bulgular

	Ödem tipi			p değeri
	Fokal tip	Difüz tip	Karma tip	
Görme Keskinliği (LogMAR) Ort.±SS	0.33±0.29	0.63±0.42	0.56±0.37	0,0001*
SFK (µm) Ort.±SS	419 ± 89	510 ± 135	499 ±146	0,0001*
Dış retinal hasar (sayı,%)	14, %14.9	38, %48.7	26, %29.9	0,0001†
Maküler iskemi (sayı,%)	17, %18.1	55, %70.5	43, %49.4	0,0001†

*One-Way ANOVA testi
†Pearson ki-kare testi
SFK, santral fovea kalınlığı
Ort, ortalama; SS, standart sapma

4.4 OCT Bulguları

Ortalama SFK değeri 474±131µm (254-1121) idi. Gözlerin büyük çoğunluğunda (251 göz, %96.9) kistik değişiklikler izlendi ve KMÖ olarak adlandırıldı. SFD 51 gözde (%19.7) mevcuttu ve bu gözlerde SFD yüksekliği ortalama 138±79µm olarak saptandı. VMI bulguları görülme oranı %79.4 idi. Bunlardan %18.5’i ERM ve %6.2’si VMT idi. ELM hasarı 66 gözde (%25.5) izlenirken, ISOS hasarı 76 gözde (%29.3) izlendi (Tablo 7).

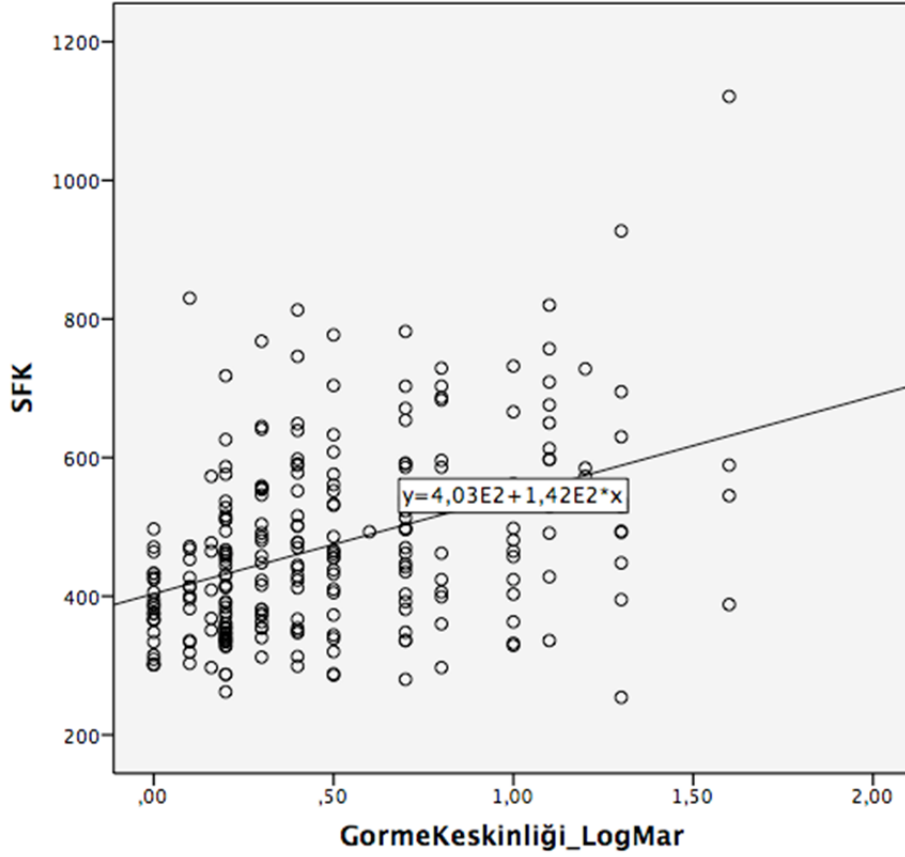
Tablo 7. Olguların OCT bulguları ve SFK ile EİDGK değerleri

OCT Bulguları	Sayı, (%)	SFK (μm) Ort. \pm SS	EİDGK LogMAR Ort. \pm SS
Genel	259, (100)	474 \pm 131	0.5 \pm 0.02
Kistik değişiklik	231, (96.9)	477 \pm 131	0.5 \pm 0.38
SFD	51, (19.7)	555 \pm 127	0.51 \pm 0.4
PFA	29, (%14.3)	478 \pm 133	0.51 \pm 0.43
ERM	48, (23.6)	467 \pm 99	0.64 \pm 0.35
VMA	111, (54.7)	475 \pm 142	0.40 \pm 0.37
VMT	15, (7.4)	430 \pm 170	0.59 \pm 0.45
Dış retinal hasar	78, (30.1)	525 \pm 152	0.86 \pm 0.37

SFD, Seröz fovea dekolmanı; PFA, Perifoveolar ayrılma; ERM, Epiretinal membran; VMA, Vitreomaküler adezyon; VMT, Vitreomaküler traksiyon; SFK, santral fovea kalınlığı; EİDGK, En iyi düzeltilmiş görme keskinliği Ort, Ortalama; SS, Standart sapma

Görme keskinliğinin SFK değeri ile korelasyonuna bakıldığında orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0.417$, $p=0.0001$) (Grafik 5).

Grafik 5. EİDGK ile SFK arasındaki korelasyon grafiği (r=0,417)

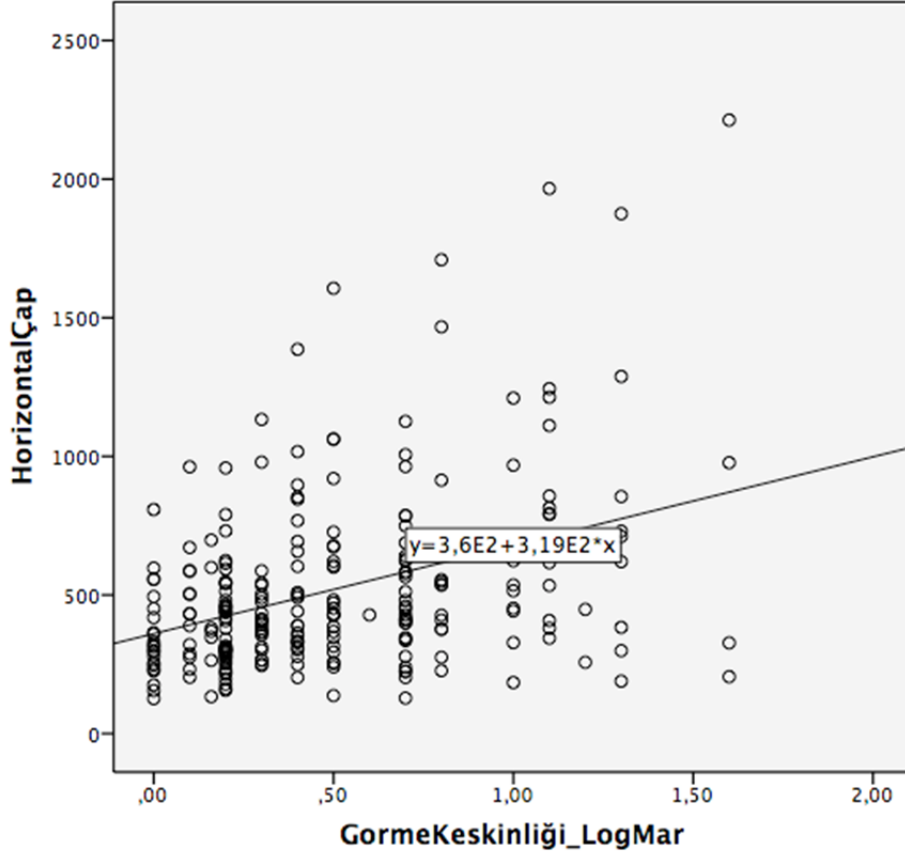


Grafik 5. EİDGK ile SFK arasındaki korelasyon grafiği (r=0,417)

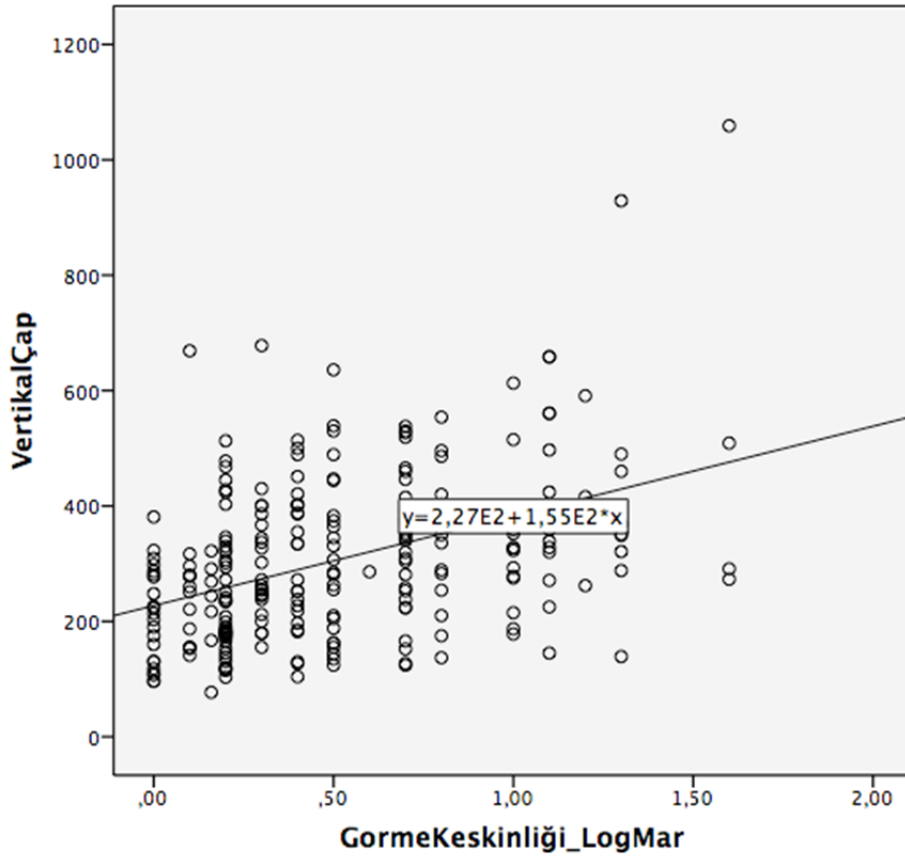
OCT’de kistik değişiklikler olan gözlerde, en büyük kistin horizontal çapı normal dağılıma uygunluk göstermezken, vertikal çap normal dağılıma uygundu. Horizontal çap ortancası 433 μ m (126-2213) ve vertikal çap ortalaması 305 \pm 142 μ m (77-1059) idi.

KMÖ’de izlenen en büyük kistin horizontal çapı ile görme keskinliğinin korelasyonuna bakıldığında zayıf-orta düzeyde anlamlı bir korrelasyon saptandı ($r_s=0.349$, $p=0.0001$) (Grafik 6). Yine görme keskinliğinin KMÖ’de izlenen en büyük kistin vertikal çapı ile korelasyonuna bakıldığında orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0.419$, $p=0.0001$) (Grafik 7). SFK, horizontal çap ve vertikal

ap arttıkça görme keskinliği de LogMAR olarak artmakta yani görme keskinliği azalmaktaydı.

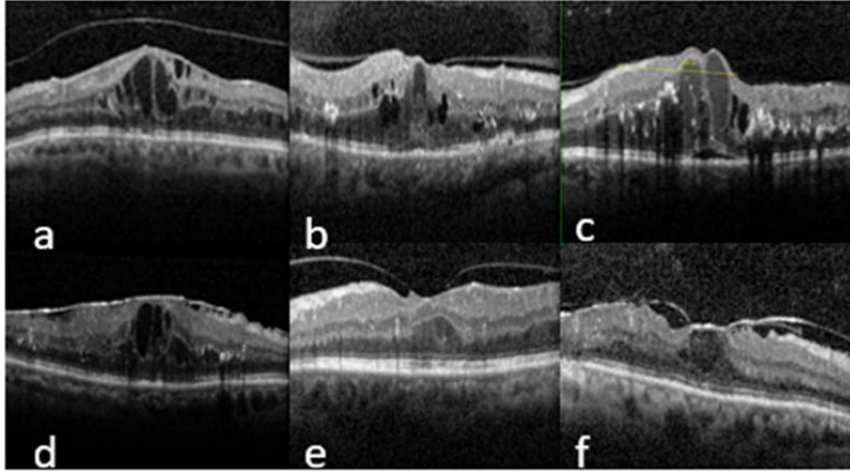


Grafik 6. KMl gözlerde en büyük kistin horizontal çapı ile görme keskinliği arasındaki korelasyon grafiği ($r_s=0.349$)

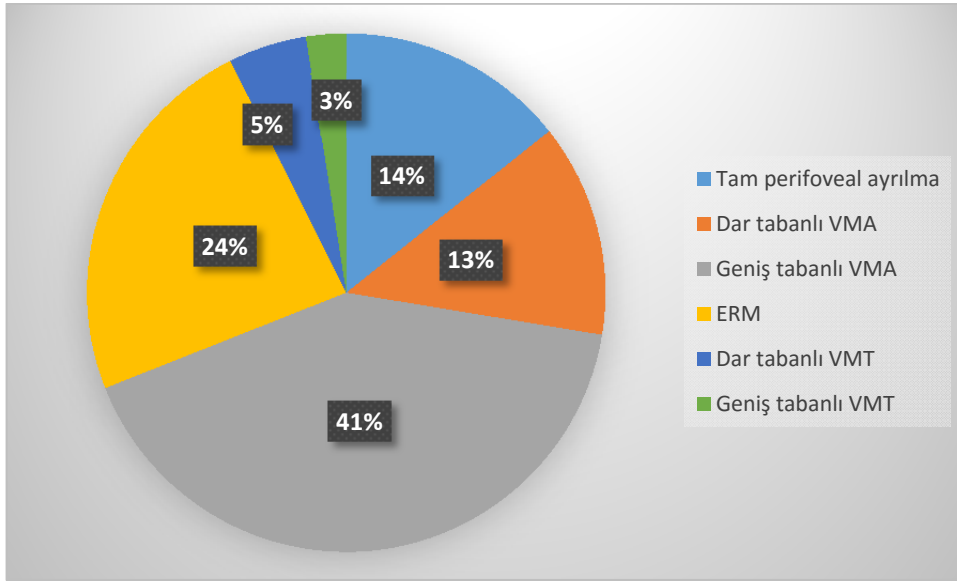


Grafik 7. KMÖ'lü gözlerde en büyük kistin vertikal çapı ile görme keskinliği arasındaki korelasyon grafiği (r=0.419)

VMI bulguları belirlenirken, 259 gözden arka hyaloidin tam yapışık ya da tam AVD olduğu OCT ile ayırt edilmesi mümkün olmayan 56'sı (%21.6) değerlendirmeye alınmadı. En sık görülen bulgu, 84 gözde (%41.4) izlenen geniş tabanlı VMA oldu. Sıklık sırasına göre izlenen diğer VMI bulguları 48 gözde (%23.6) epiretinal membran, 29 gözde (%14.3) tam perifoveal ayrılma, 27 gözde (%13.3) dar tabanlı VMA, 10 gözde (%4.9) dar tabanlı VMT ve 5 gözde (%2.5) ise geniş tabanlı VMT olarak izlendi (Resim 3) (Grafik 8).



Resim 3. VMI bulgularının olduğu olgu örnekleri; a) tam perifoveal ayrılma b) dar tabanlı VMA c) geniş tabanlı VMA d) ERM e) dar tabanlı VMT f) geniş tabanlı VMT



Grafik 8. VMI bulguları dağılımı

VMI bulguları ve görme keskinliği arasındaki ilişki incelendiğinde; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Görme keskinliği açısından PFA (ortanca 0.50 LogMAR); VMA, ERM ve VMT gruplarındaki görme keskinliği ile benzer bulundu (sırasıyla; $p=0,173$, $p=0,81$ ve $p= 0,558$). ERM grubundaki görme keskinliği (ortanca 0.70 LogMAR) VMA grubuna göre (ortanca

0.30 LogMAR) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,0001$) (Bonferroni düzeltmesi ile $p < 0,01$ anlamlı). VMA grubu ve VMT(ortanca 0.50 LogMAR) grubunun görme keskinliği birbirine benzerdi ($p=0,112$). ERM grubu ve VMT grubu ortanca görme keskinlikleri birbirine benzerdi ($p=0,564$).

Geniş tabanlı VMT grubunun EİDGK LogMAR'ı (ortanca 1.1 LogMAR) perifoveal ayrılmanın olduğu gruba göre (ortanca 0.5 LogMAR) anlamlı olarak daha kötüydü ($p=0.008$). Geniş tabanlı VMT gurubundaki EİDGK (ortanca 1.10 LogMAR), VMA (ortanca 0.30 LogMAR) ve dar tabanlı VMT (ortanca 0.35 LogMAR) gruplarına kıyasla da anlamlı olarak daha kötü bir görme keskinliğine sahipti (sırasıyla; $p=0,002$ ve $p=0,005$) (Tablo 8).

Ödem miktarı açısından (SFK) gruplar birbirine benzer bulundu ($p=0,307$). VMI bulguları gruplarında dış retinal hasar ve maküler iskemi görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,46$ ve $p=0,069$).

Tablo 8. VMI bulgularına göre görme keskinliği ve SFK düzeyleri

	VMI grupları							p değeri*
	Belirlenemeye n grup	Tam perifoveal ayrılma	Dar tabanlı VMA	Geniş tabanlı VMA	ERM	Dar tabanlı VMT	Geniş tabanlı VMT	
Görme Keskinliği (LogMAR) Ortanca (min-maks)	0.5(0-1.6)	0.5(0-1.6)	0.3(0-1.2)	0.3(0-1.6)	0.7(0.1-1.3)	0.35(0-1.1)	1.1(0.7-1.3)	0,0001
SFK (µm) Ortanca (min-maks)	467 (280-777)	447 (286-830)	455 (287-782)	455 (287-1121)	452 (288-728)	349 (262-589)	630 (254-820)	0,307

*Kruskal-Wallis testi
VMI, Vitreomaküler interfaz; VMA, Vitreomaküler ayrılma; ERM, Epi-retinal membran; VMT, Vitreomaküler traksiyon min, minimum; maks, maksimum

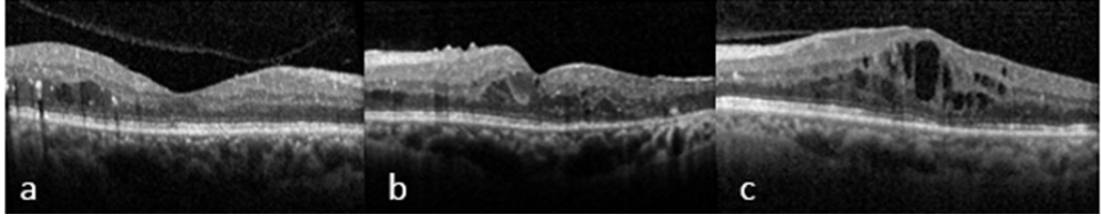
SFD olan gözlerde ortalama SFK ($555\pm 127\mu\text{m}$), olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($454\pm 124\mu\text{m}$, $p=0,0001$) (Tablo 9). Diğer taraftan SFD olan ve olmayan grupta görme keskinliği birbirine benzer olarak bulundu (0.51 ± 0.4 LogMAR / 0.49 ± 0.4 LogMAR $p=0,835$). SFD olan gözlerde dekolman yüksekliğinin de görme keskinliği ile korele olmadığı bulundu ($r=0,202$, $p=0,154$). ELM ve ISOS hasarı açısından SFD varlığı fark yaratmıyordu ($p=0,371$ / $p=0,061$, Yate's düzeltilmeli ki-kare testi). Yine SFD ile sert eksuda varlığı, maküler iskemi, periferik iskemi ve ödem tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla; $p=0,962$, $p=0,839$, $p=0,329$ ve $p=0,212$).

Tablo 9. SFD'nin görme keskinliği ve SFK ile ilişkisi

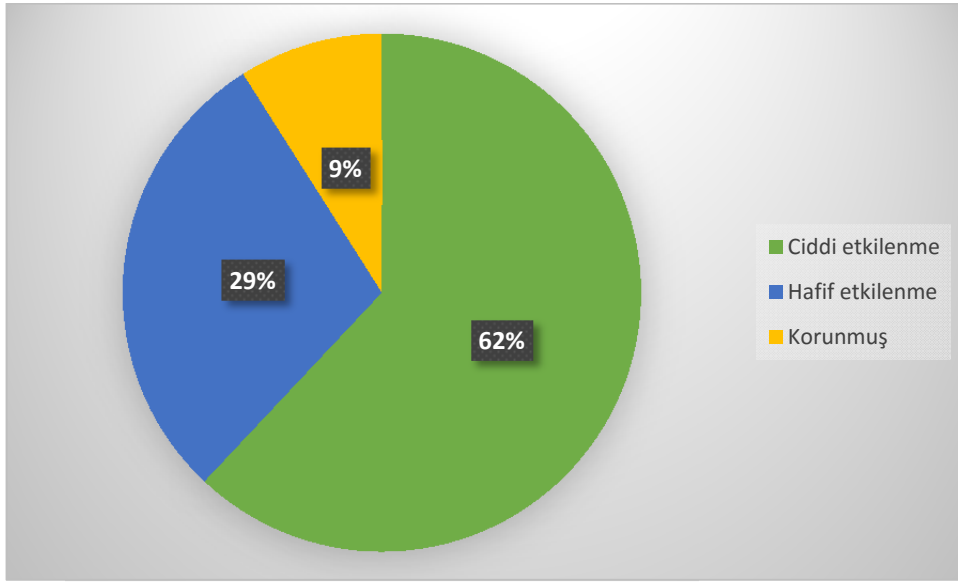
	SFD		p değeri*
	VAR	YOK	
Görme Keskinliği (LogMAR) Ort.±SS	0.51±0.35	0.49±39	0,835
SFK (μm) Ort.±SS	556 ± 127	454 ± 124	0,0001

*Bağımsız örneklem T-testi
Ort, ortalama; SS, standart sapma

Foveal kontür 23 gözde (%8.9) korunmuş, 76 gözde (%29.3) hafif etkilenmiş ve 160 gözde (%61.8) ciddi etkilenmiş olarak değerlendirildi (Resim 4) (Grafik 9).



Resim 4. Foveal kontürün korunma durumuna örnek olgu kesitleri; a) korunmuş b) hafif etkilenme c) ciddi etkilenme



Grafik 9. Foveal kontür durumunun dağılımı

Görme keskinliği ile foveal kontür bozukluğu arasında da anlamlı ilişki izlendi. Foveal kontürün korunduğu grup ile ciddi etkilenme olan grup arasında (0.4 ± 0.4 LogMAR / 0.58 ± 0.4 LogMAR, $p=0.023$) ve foveal kontürde hafif etkilenme ile ciddi etkilenmenin olduğu grup arasında (0.34 ± 0.3 LogMAR / 0.58 ± 0.4 LogMAR, $p=0,0001$) anlamlı fark saptandı. Buna göre görme keskinliği foveal kontürün ciddi etkilenmesi durumunda yani anatomik yapının en fazla bozulduğu durumda en çok azalmayı göstermekteydi. Foveal kontürün hafif etkilendiği olgular ile foveal kontür yapısının tam korunduğu olgular benzer görme keskinliği düzeyine sahipti. Foveal kontürün ciddi etkilendiği gruptaki ortalama SFK düzeyi

(529±126µm) hem foveal kontürün hafif etkilendiği grubun ortalama SFK'sına (384±69µm) hem de foveal kontürün korunduğu grubun ortalama SFK'sına (346±109µm) göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,0001). Ciddi bozulma olan gözlerdeki SFK değeri, foveal kontür korunmuş ve hafif etkilenmiş olan gözlerdeki SFK değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 10). Diğer taraftan SFK<500 olup foveal kontürü bozulan 90 gözde saptanan ortalama EİDGK (0.32±0.31 LogMAR) foveal kontürü korunan (foveal kontür tam korunmuş veya hafif etkilenmiş) 76 gözdeki ortalama 0.46 ±0.37 LogMAR'a göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.01). Foveal kontür bozukluğu saptanan 90 gözdeki ortalama 432±51µm olan SFK, foveal kontürü korunan 76 gözdeki ortalama SFK (365±50µm) dan anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,0001). SFK>500 olup foveal kontürü bozulan 84 gözde saptanan ortalama EİDGK (0.69±0.37 LogMAR) foveal kontürü korunan (foveal kontür tam korunmuş veya hafif etkilenmiş) 9 gözdeki ortalama 0.64 ±0.38 LogMAR benzerdi (p=0.705).

Tablo 10. Foveal kontür durumuna göre görme keskinliği ve SFK

	Foveal kontür			p değeri*
	Korunmuş	Hafif etkilenme	Ciddi etkilenme	
Görme Keskinliği (LogMAR) Ort.±SS	0.40±0.39	0.34±0.31	0.58±0.39	0,0001
SFK(µm) Ort.±SS	346±109	384±69	529±126	0,0001

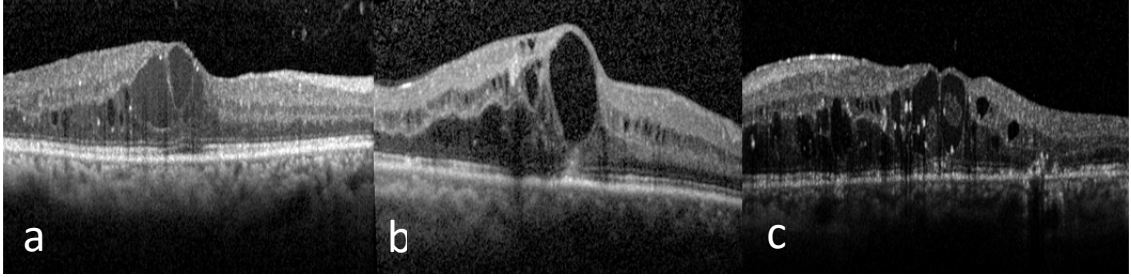
*One-Way ANOVA testi
Ort, ortalama; SS, standart sapma

ELM hasarı olan grupta olmayan gruba göre görme keskinliği daha düşük düzeyde bulundu (0.91 ± 0.4 LogMAR / 0.36 ± 0.3 LogMAR, $p=0,0001$). ISOS hasarı olan ve olmayan grup arasında da görme keskinliği açısından benzer şekilde bir ilişki söz konusuydu (0.86 ± 0.4 LogMAR / 0.34 ± 0.3 LogMAR, $p=0,0001$) (Tablo 11). Sadece 2 hastada ELM tabakası intakt iken ISOS hasarlı izlendi. 12 hastada ise ISOS tabakası intakt iken ELM hasarlıydı. Dış retinal hasarlanma olan grubun ortalama görme keskinliği (0.86 ± 0.37 LogMAR) hasarlanma olmayan grubun ortalama görme keskinliğine (0.33 ± 0.26 LogMAR) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,0001$). VMI bulguları arasında dış retinal hasar durumu benzerdi ($p=0,098$).

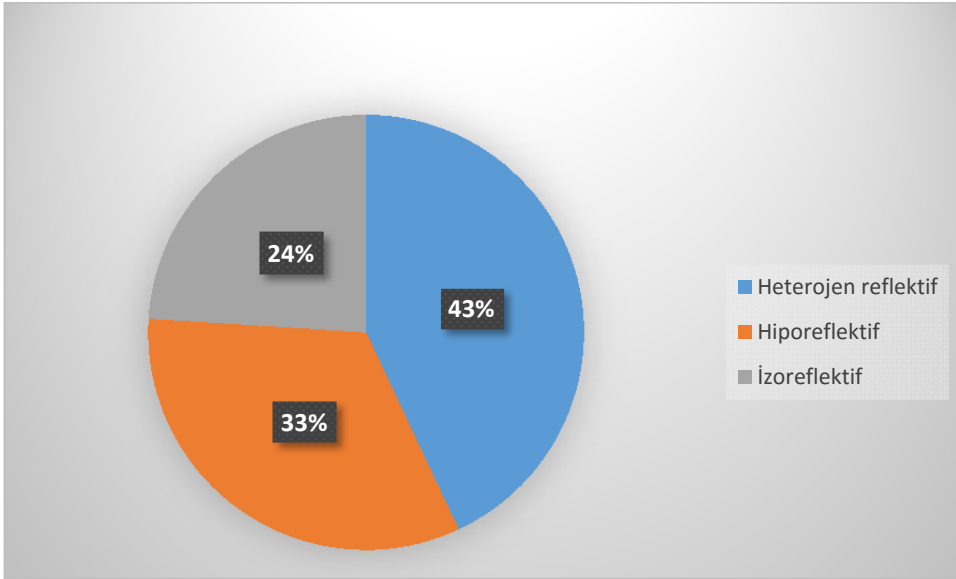
Tablo 11. ELM ve ISOS durumuna göre görme keskinlikleri

	ELM		P değeri*	ISOS		P değeri*
	Hasarlı	İntakt		Hasarlı	İntakt	
Görme Keskinliği (LogMAR)	$0.90\pm 0.$	0.36 ± 0.2	0,0001	$0.86\pm$	0.34 ± 0.2	0,0001
Ort.±SS	38	7		0.38	6	
*Bağımsız örneklem T-testi						
Ort, ortalama; SS, standart sapma						

Kist içeriği reflektivite açısından incelendiğinde 109 gözde (%43.4) heterojen reflektif, 82 gözde (%32.7) hiporeflektif ve 60 gözde (%23.9) izoreflektif olarak izlendi (Resim 5) (Grafik 10).



Resim 5. Kist iç reflektivite gösteren olgulara ait örnekler; a) izoreflektif, b) hiporeflektif, c) heterojen reflektif kist

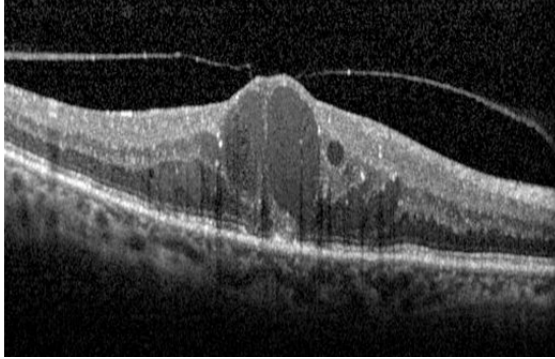


Grafik 10. Kist iç reflektivite dağılımı

Kistin iç reflektivite durumu ile görme keskinliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,335$).

Hiperreflektif noktalar tüm olgularda mevcuttu (%100) (Resim 6). Hiperreflektif noktalar sadece 3 gözde (%1.2) daha yoğun olarak retina iç tabakalarında, 15 gözde (%5.8) özellikle ELM-ISOS tabakasında ve 34 gözde (%13.1) özellikle kist çeperinde yoğunlaşmış şekilde izlendi. Kalan 207 gözde

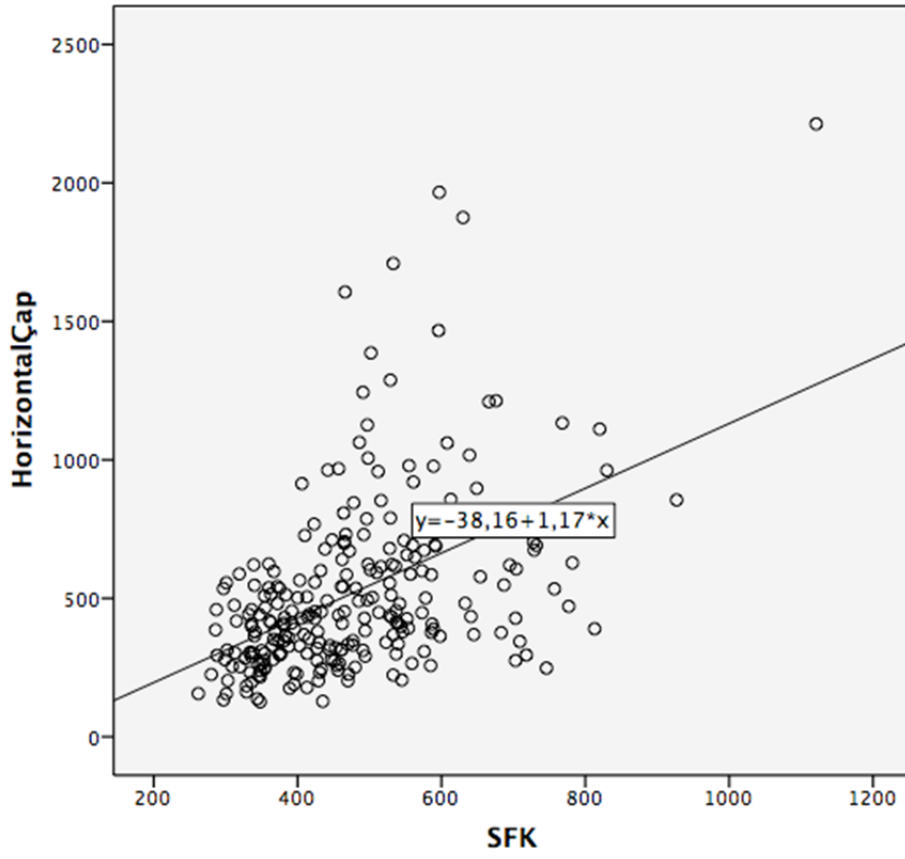
(%79.9) ise belli bir alanda yoğunlaşma olmadan retinanın tüm katmanlarına dağılmış olarak izlendi.



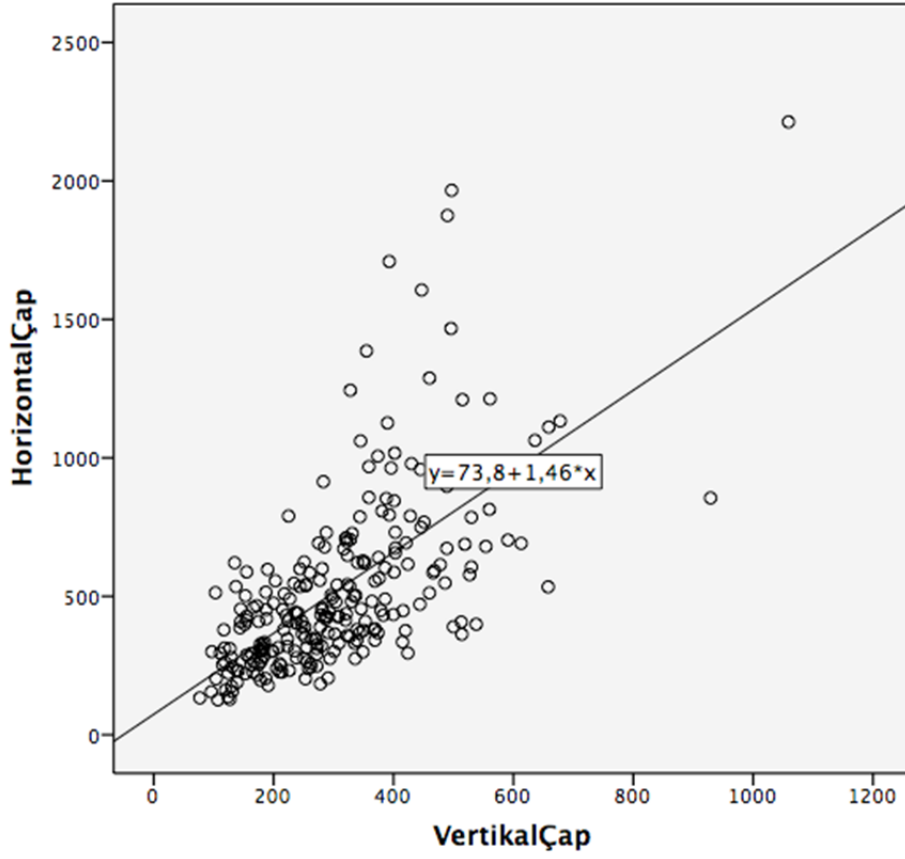
Resim 6. Hiperreflektif nokta varlığını gösteren OCT kesiti

4.5 Kistoid Dejenerasyon Analizi

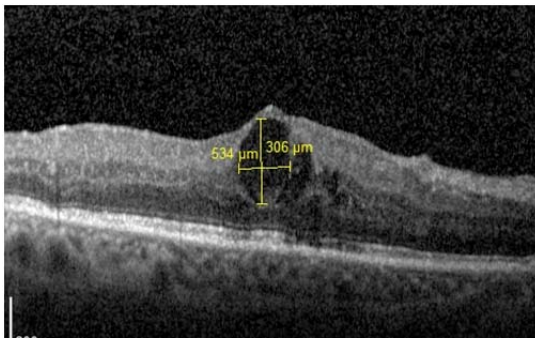
Makuladaki kistlerden en büyük kistin horizontal çapı ile SFK arasında orta düzeyde pozitif bir korrelasyon saptandı ($r_s=0,487$, $p=0,0001$) (Grafik 11). Yine en büyük kistin horizontal çapı ve vertikal çapı arasında orta-güçlü düzeyde pozitif bir korrelasyon saptandı ($r_s=0,678$, $p=0,0001$)(Grafik 12). Yani ödem ve kistin anteroposterior düzeyde artması ile orantılı bir şekilde kist horizontal düzlemde genişleme göstermekteydi (Resim 7).



Grafik 11. KMÖ'lü gözlerde en büyük kistin horizontal çapı ve SFK arasındaki korelasyon grafiği ($r_s=0,487$)



Grafik 12. KMÖ'lü gözlerde en büyük kistin horizontal ve vertikal çapları arasındaki korelasyon grafiği ($r_s=0,678$)



Resim 7. Belirlenen en büyük kistin horizontal ve vertikal çap ölçümlerini gösteren olguya ait OCT kesiti

En büyük kistin ortanca horizontal çapı, dış retinal hasar olan gözlerde ($536\mu\text{m}$), hasar olmayan gözlerle ($412\mu\text{m}$) göre anlamlı derecede daha fazla idi

(p=0.0001). En büyük kistin ortanca horizontal çapı; maküler iskemi olan grupta 448µm olup, iskemi olmayan gruba göre (407µm) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi (p=0,019) (Tablo 12). En büyük kistin ortanca horizontal çapı; foveal kontürün korunduğu grupta (300µm) ve kontürde hafif etkilenme olan grupta (353µm), ciddi etkilenme olan gruba göre (534 µm) anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,0001). En büyük kistin ortanca horizontal çapı ve ödem tipleri arasında anlamlı fark saptandı (p=0,035). Karma tip sızıntıdaki ortanca 471µm (133-2213) olan horizontal çap; fokal tip sızıntıda saptanan ortanca horizontal çap 392µm (126-1606) dan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,01). Difüz tip sızıntıdaki ortanca 441µm (162-1875) olan horizontal çap fokal tip sızıntıdaki çaptan daha yüksekti. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,04) (Tablo 13).

Tablo 12. Kistik değişiklik izlenen gözlerde belirlenen en büyük kistin horizontal çapı ve vertikal çapı ile dış retinal hasar durumları ve maküler iskemi arasındaki ilişki

		Horizontal çap Ortanca (Min-maks)	p değeri*	Vertikal çap (Ort.±SS)	p değeri**
Dış retina	Hasarlı	536(189-2213)	0,0001	367±161	0,0001
	İntakt	412(126-1606)		277±123	
Maküler iskemi	VAR	448(184-2213)	0,019	331±151	0,01
	YOK	407(126-1606)		284±131	

* Mann-Whitney U testi

**Bağımsız örneklem T-testi

Min, minimum; maks, maksimum; Ort, ortalama; SS, standart sapma

Tablo 13. Kistik değişiklik izlenen gözlerde belirlenen en büyük kistin horizontal çapı ve vertikal çapı ile foveal kontür durumu ve FFA'da belirlenen ödem tipi arasındaki ilişki

		Horizontal çap Ortanca (Min-maks)	p değeri*	Vertikal çap (Ort.±SS)	p değeri**
Foveal kontür	Korunmuş	300(155-1709)	0,0001	206±95	0,0001
	Hafif etkilenme	353(126-790)		216±69	
	Ciddi etkilenme	534(128-2213)		362±144	
Ödem tipi	Fokal	392(126-1606)	0,035	259±118	0,001
	Difüz	441(162-1875)		327±144	
	Karma	471(133-2213)		334±152	

* Kruskal-Wallis testi

**One-Way ANOVA testi

Min, minimum; maks, maksimum; Ort, ortalama; SS, standart sapma

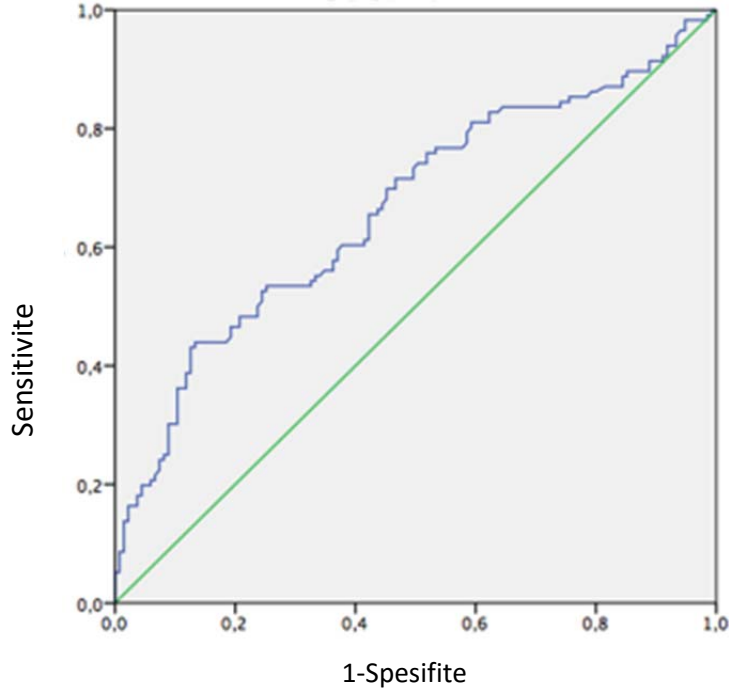
Kistik değişiklik izlenen gözlerde en büyük kistin horizontal çapı ile VMI bulguları, SFD varlığı, kistlerin iç reflektivitesi, sert eksuda varlığı ve periferik iskemi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,206, p=0,087, p=0,865, p=0,465 ve p=0,931).

En büyük kistin ortalama vertikal çapı, dış retinal hasar olan gözlerde (367±161µm) hasar olmayan gözlere (277±123µm) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,0001). En büyük kistin ortalama vertikal çapı maküler iskemi olan grupta 331±151µm iken, maküler iskemi olmayan gruba kıyasla (284±131µm) istatistiksel olarak anlamlı decede fazla idi (p=0,01) (Tablo 12).

En büyük kistin ortalama vertikal çapı foveal kontür korunmuş grupta $206\pm95\mu\text{m}$ olarak ciddi etkilenme grubundaki $362\pm144\mu\text{m}$ değere göre anlamlı olarak daha düşüktü. Yine hafif foveal kontür etkilenmesi olan grupta ortalama vertikal çap $216\pm69\mu\text{m}$ iken ciddi etkilenme grubundaki $362\pm144\mu\text{m}$ değere göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,0001$) En büyük kistin vertikal çapı açısından ödem tipleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Fokal tip sızıntıda saptanan ortalama vertikal çap ($259\pm118\mu\text{m}$), diffüz tip sızıntıdaki değerden ($327\pm144\mu\text{m}$) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,001$). Yine fokal tip sızıntıdaki ortalama $259\pm118\mu\text{m}$ olan vertikal çap, karma tip sızıntıdaki ortalama $334\pm152\mu\text{m}$ olan vertikal çaptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,0001$) (Tablo 13).

KMÖ'lü gözlerde en büyük kistin vertikal çapı ile VMI bulguları, SFD varlığı, kistlerin iç reflektivitesi, sert eksuda varlığı ve periferik iskemi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla; $p=0,36$, $p=0,851$, $p=0,274$, $p=0,408$ ve $p=0,968$).

Snellen eşeline göre yakın okuma için minimum gereklilik olan 0.32 düzeyi temel alınarak EİDGK ≥ 0.32 olanlar ve < 0.32 olanlar olarak 2 grup belirlendi. Horizontal çap ve görme kaybı arasındaki korelasyon ROC eğri analizinde değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.665 olarak bulundu (Grafik 13). Bu değer görme kayıp durumunu tahmin etmede kullanılabilecek horizontal çap için cut-off değeri belirlemede başarılı ancak zayıf bir değer olarak karşımıza çıktı.



Grafik 13. En büyük kistin horizontal çapı ve görme kaybı ilişkisini gösteren ROC eğrisi

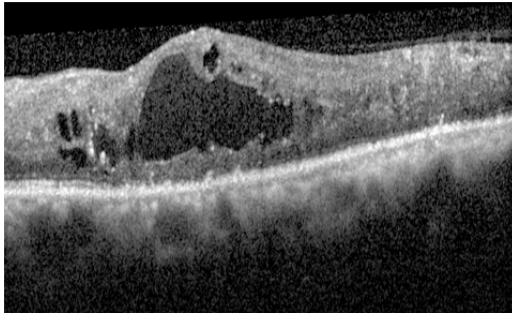
En büyük kistin horizontal çapı 450 mikron ve üzerinde olduğunda bu ödemi kistoid maküler dejenerasyon (KMD-H) olarak adlandırır, 450 mikron altında olduğunda bu ödemi de kistoid makula ödemi (KMÖ-H) olarak adlandırırsak, KMD-H grubunda ciddi görme kaybının tahmin edilme oranı, yani sensitivitenin %58, KMÖ-H grubunda ise ciddi görme kaybı olmamasının tahmin edilme oranı, yani spesifitenin %73 olduğu görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. En büyük kistin horizontal çapı ve görme kaybı ilişkisinin sensitivite, spesifite değerleri

Horizontal çap	Sensitivite	1-Spesifisite	Spesifisite
350	,767	,570	,430
400	,698	,467	,533
450	,578	,370	,730
500	,534	,281	,719
550	,474	,207	,793

Ortalama SFK değeri KMD-H grubunda $525 \pm 137 \mu\text{m}$, KMÖ-H grubuna ($435 \pm 109 \mu\text{m}$) göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,0001$). KMD-H grubunda en büyük kistin vertikal çapı $379 \pm 150 \mu\text{m}$ olarak KMÖ-H grubuna ($240 \pm 95 \mu\text{m}$) kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,0001$). KMD-H grubunda ortalama SFD yüksekliği 137 (41-373) KMÖ-H grubuna göre 110 (46-352) daha yüksek bulundu ancak fark anlamlı bulunmadı ($p=0,11$).

Dış retinal hasar; KMD-H grubunda 46 gözde (%39.3), KMÖ-H grubunda ise 31 gözde (%23.1) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,006$) (Resim 8). Foveal kontürde ciddi etkilenme durumu; KMÖ-H grubunda %45.5 oranında izlenirken KMD-H grubunda %79.5 olarak saptandı. Foveal kontürde hafif etkilenme ise KMÖ-H grubunda %41.8 oranında iken KMD-H grubunda %15.4 idi ($p=0,0001$) (Tablo 15).



Resim 8. KMD grubundaki bir olguya ait dış retinal hasarı gösteren OCT kesiti

Tablo 15. En büyük kistin horizontal çapıyla belirlenen KMÖ ve KMD gruplarının ortalama SFK, vertikal çap, dış retinal hasar ve foveal kontür durumu açısından karşılaştırılması

	Gruplar		p değeri
	KMÖ-H	KMD-H	
SFK(μm) Ort.\pmSS	441 \pm 112	571 \pm 132	0,0001*
Vertikal çap(μm) Ort.\pmSS	254 \pm 103	435 \pm 145	0,0001*
Dış retinal hasar (sayı,%)	31,%23.1	46,%39.3	0,006**
Foveal Kontür (sayı,%)			
Korunmuş	17,%12.7	6, %5.1	0,0001**
Hafif etkilenme	56,%41.8	18, %15.4	
Ciddi etkilenme	61,%45.5	93, %79.5	

*Bağımsız örneklem T-testi

**Pearson ki kare testi

SFK, santral fovea kalınlığı; SFD, subfoveal dekolman; KMÖ, kistoid makula

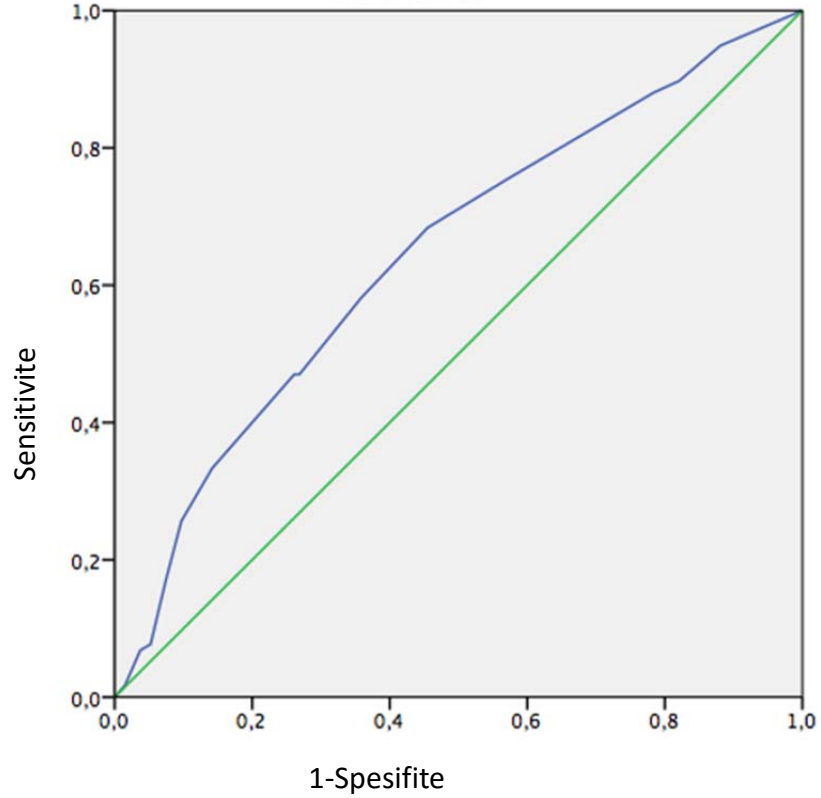
ödemi; KMD, kistoid makular dejenerasyon

Ort, ortalama; SS, standart sapma

2 grup arasında VMI bulguları, SFD varlığı, kist iç reflektivitesi, sert eksuda varlığı, FFA'da saptanan maküler iskemi, periferik iskemi ve ödem tipi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p=0,152$, $p=0,066$, $p=0,939$, $p=0,615$, $p=0,487$, $p=0,991$, $p=0,298$).

KMÖ-H ve KMD-H gruplarının oluşturulduğu cut-off değer olan 450 μm ile görme keskinliği (LogMAR) arasında ROC analizi yapılarak görme keskinliği üzerinden dejenerasyonu tahmin etme oranı belirlenmeye çalışıldı. Buna göre eğri altında kalan alan 0.644 olarak bulundu (Grafik 14). Bu değer görme kayıp

durumunda 450 mikron horizontal çap üzerindeki olguları tahmin etmede kullanılabilir cut-off değeri belirlemede orta derecede başarılı olarak yorumlandı.



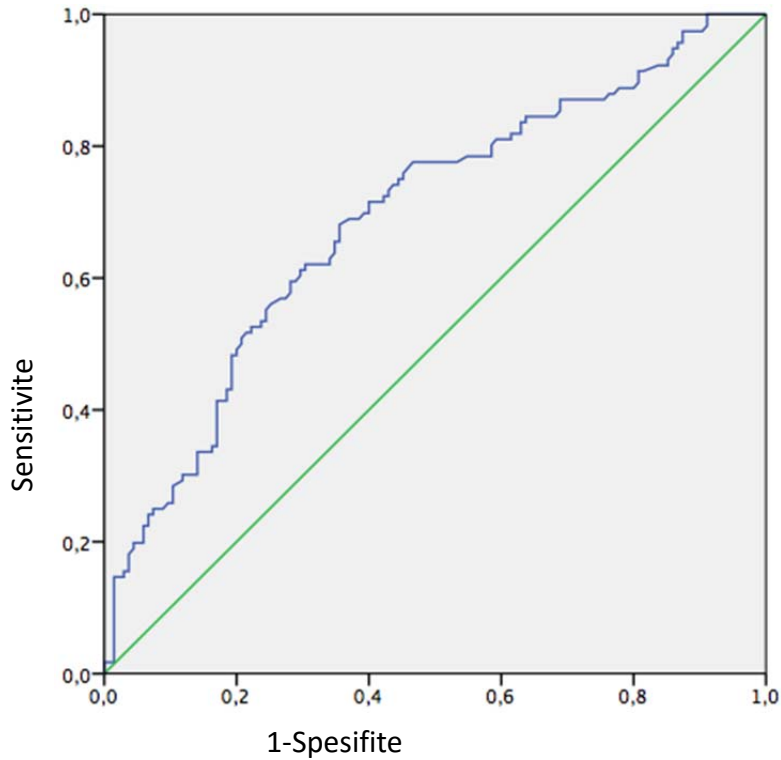
Grafik 14. Görme Keskinliği ve 450 µm horizontal çapa göre belirlenen KMD ilişkisini gösteren ROC eğrisi

Bu analize göre; 0.45 LogMAR (Snellen eşeline göre yaklaşık 0,35) ve üzerindeki görme keskinliğine sahip olgularda; KMD olarak tanımladığımız 450 µm ve üzerinde horizontal çap görülmesini tahmin etme oranımız yani sensitivite %58, 0.45 LogMAR altındaki görme keskinliğine sahip olgularda; KMÖ olarak tanımladığımız 450 µm altında horizontal çap görülmesini tahmin etme oranımız yani spesifite ise %64 olarak bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. Görme Keskinliği ve 450 µm horizontal çapa göre belirlenen KMD ilişkisinin sensitivite ve spesifite değerleri

Görme Keskinliği	Sensitivite	1-Spesifisite	Spesifite
0,35	,684	,455	,545
0,45	,581	,358	,642
0,55	,470	,269	,790

En büyük kistin ortalama vertikal çapı ve görme kaybı arasındaki korelasyon da ROC eğri analizinde değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.692 olarak bulundu (Grafik 15). Bu değer görme kayıp durumunu tahmin etmede kullanılabilen vertikal çap için cut-off değer belirlemede başarılı ancak zayıf bir değer olarak karşımıza çıktı.



Grafik 15. En büyük kistin vertikal çapı ve görme kaybı ilişkisini gösteren ROC eğrisi

En büyük kistin vertikal çapı 300 mikron ve üzerinde olduğunda bu ödemi kistoid maküler dejenerasyon (KMD-V) olarak adlandırır, 300 mikron altında olduğunda bu ödemi de kistoid makula ödemi (KMÖ-V) olarak adlandırırsak, KMD-V grubunda ciddi görme kaybının tahmin edilme oranı, yani sensitivitenin %62, KMÖ-V grubunda ise ciddi görme kaybı olmamasının tahmin edilme oranı, yani spesifitenin %69 olduğu görüldü (Tablo 17).

Tablo 17. En büyük kistin vertikal çapı ve görme kaybı ilişkisinin sensitivite ve spesifite değerleri

Vertikal çap	Sensitivite	1-Spesifite	Spesifite
200	,845	,644	,356
250	,776	,474	,562
300	,621	,311	,689
350	,457	,193	,807
400	,302	,141	,859

Ortalama SFK değeri KMD-V grubunda $568 \pm 120 \mu\text{m}$, KMÖ-V grubuna ($400 \pm 82 \mu\text{m}$) göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,0001$). KMD-V grubunda en büyük kistin ortanca horizontal çapı $622 \mu\text{m}$ (275-2213) olarak KMÖ-V grubuna ($327 \mu\text{m}$, 126-914) kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,0001$). KMD-V grubunda ortanca SFD yüksekliği $153 \mu\text{m}$ (46-373) KMÖ-V grubuna göre $100 \mu\text{m}$ (41-352) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,007$).

Dış retinal hasar KMD-V grubunda 49 gözde (%42.6) saptanırken, KMÖ-V grubundaki 28 göze (%20.6) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,0001$). KMÖ-V grubunda foveal kontürde hafif etkilenme %46.3 oranında en fazla görülen tipken KMD-V grubunda foveal kontürde ciddi etkilenme %87 olarak en fazla görülen tip olarak saptandı ($p=0,0001$) (Tablo 18).

Tablo 18: En büyük kistin vertikal çapıyla belirlenen KMÖ ve KMD gruplarının ortalama SFK, horizontal çap, ortanca SFD yüksekliği, dış retinal hasar ve foveal kontür durumu açısından karşılaştırılması

	Gruplar		p değeri
	KMÖ-V	KMD-V	
SFK(μm) Ort.\pmSS	400 \pm 82	568 \pm 120	0,0001*
Horizontal çap(μm) Ortanca	327	622	0,0001**
SFD yükseklik(μm) Ortanca	110	137	0,007**
Dış retinal hasar (sayı,%)	28, %20.6	49, %42.6	0,0001†
Foveal Kontür (sayı,%)			
Korunmuş	19, %14	4, %3.5	0,0001†
Hafif etkilenme	63, %46.3	11, %9.5	
Ciddi etkilenme	54, %39.7	100, %87	

*Bağımsız örneklem T-testi
**Mann Whitney U testi
†Pearson ki-kare testi
SFK, santral fovea kalınlığı; SFD, subfoveal dekolman; KMÖ, kistoid makula ödemi; KMD, kistoid makular dejenerasyon
Ort, ortalama; SS, standart sapma

Maküler iskemi KMD-V grubunda 60 gözde %52.2 oranıyla KMÖ-V grubunda 50 gözde %36.8 oranına kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,014). Ödem tipleri açısından KMÖ-V grubunda en az izlenen tip %23.5 oranıyla difüz tipken, KMD-V grubunda en az izlenen tip yine aynı oranla fokal tip oldu (p=0,0001) (Tablo 19).

2 grup arasında VMI bulguları, SFD varlığı, kist iç reflektivitesi, sert eksuda varlığı ve FFA'da saptanan periferik iskemi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; p=0,384, p=0,507, p=0,687, p=0,227, p=0,466).

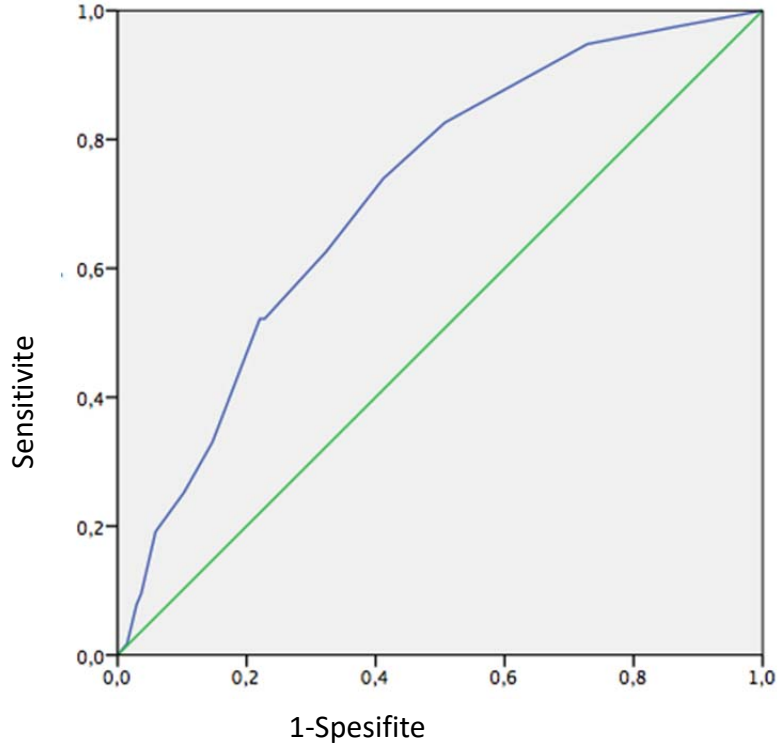
Tablo 19: En büyük kistin vertikal çapla belirlenen KMÖ ve KMD grubunda maküler iskemi ve ödem tipi ilişkisi

		Gruplar		p değeri*
		KMÖ-V	KMD-V	
Maküler iskemi (sayı,%)		50, %36.8	60, %52.2	0,014
Ödem tipi (sayı,%)	Fokal	65, %47.8	27, %23.5	0,0001
	Difüz	32, %23.5	42, %36.5	
	Karma	39, %28.7	46, %40	

*Pearson ki-kare testi

KMÖ, kistoid makula ödemi; KMD, kistoid makular dejenerasyon

KMÖ-V ve KMD-V gruplarının oluşturulduğu cut-off değer olan 300 µm ile görme keskinliği (LogMAR) arasında ROC analizi yapılarak görme keskinliği üzerinden dejenerasyonu tahmin etme oranı belirlenmeye çalışıldı. Buna göre eğri altında kalan alan 0.713 olarak bulundu (Grafik 16) . Bu değer görme kayıp durumunda 300 mikron vertikal çap üzerindeki olguları tahmin etmede kullanılabilir cut-off değer belirlemede orta derecede başarılı olarak yorumlandı.



Grafik 16. Görme Keskinliği ve 300 μm vertikal çapa göre belirlenen KMD ilişkisini gösteren ROC eğrisi

Bu analize göre; 0.45 LogMAR (Snellen eşeline göre yaklaşık 0.35) ve üzerindeki görme keskinliğine sahip olgularda; KMD olarak tanımladığımız 300 μm ve üzerinde vertikal çap görülmesini tahmin etme oranımız yani sensitivite %63, 0.45 LogMAR altındaki görme keskinliğine sahip olgularda; KMÖ olarak tanımladığımız 300 μm altında vertikal çap görülmesini tahmin etme oranımız yani spesifite ise %68 olarak bulundu (Tablo 20). Görme keskinliği değeri üzerinden anatomik bulguların tahmin edilebilirliğini gösteren bu analizlerde bulduğumuz 0.45 LogMAR değeri; analizlerde kullandığımız yakın görme için minimum gereklilik olan 0.32 değerine yakın olarak bulundu. Bu da bulgularımızı güçlendiren bir analiz olarak yorumlandı.

Tablo 20. Görme Keskinliği ve 300 µm vertikal çapa göre belirlenen KMD ilişkisinin sensitivite ve spesifite değerleri

Görme Keskinliği	Sensitivite	1-Spesifisite	Spesifite
,35	,739	,412	,588
,45	,626	,324	,676
,55	,522	,228	,772

5. TARTIŞMA

DMÖ; DR'nin görsel prognozu etkileyen önemli bir bulgusudur. Literatürde DMÖ sınıflandırmasıyla ilgili oldukça karmaşık bilgiler bulunmaktadır. Bazı tanımlamalar halen net olarak yapılmamıştır. Biz çalışmamızda intraretinal kistler, subfoveal dekolman, VMI bulguları, dış retinal hasarlanma gibi OCT parametrelerinin görme keskinliği, ödem şiddeti ve özellikle dejenerasyon tanımlaması için kullanabileceğimiz en büyük kistin horizontal ve vertikal çapla ilişkisini değerlendirdik. Bu OCT parametrelerinin olumsuz görsel sonuç açısından önemini ortaya koymaya çalıştık. Bunun haricinde daha önce DMÖ için tanımlanmamış foveal kontür varlığı ve daha önce DMÖ'de gruplandırılmamış kist iç reflektivitesi de yine olumsuz görsel sonuç ve dejenerasyonla ilişkisi açısından irdelenedi. FFA; retinal iskemi ve fokal-diffüz tanımları açısından değerlendirilerek olumsuz görsel sonuç ve kronik ödemle ilişkisine bakıldı. Daha kötü görme keskinliğiyle ilişkili olabileceğini düşündüğümüz ve DMÖ'de daha önce yapılmamış olan 'kistoid dejenerasyon' tanımlaması için en büyük kistin horizontal ve vertikal çap ölçümlerinin görme keskinliği, ödem şiddeti, OCT ve FFA parametreleri ile ilişkileri değerlendirildi. Bu ölçümlerden oluşturduğumuz grup analizinde de KMD özellikleri belirlendi.

FFA DMÖ'de kullanılan en eski yardımcı görüntüleme yöntemlerindedir. FFA'da ödem tiplendirmesi ile beraber fokal lazer tedavisi uygulanabilecek mikroanevrizmaların belirlenmesi ve maküler, periferik iskemiye göstermesi açısından değerlidir. Bu bulgulardan özellikle iskeminin başka yöntemlerle gösterilmesi mümkün olmadığı için FFA önem arz etmektedir.

Maküler iskeminin; çok çeşitli çalışmalarda DMÖ'de fundus muayene bulgularıyla uyumsuz bir görme kaybına neden olduğu vurgulanmıştır (184, 191-193). Ayrıca DMÖ'de maküler iskemi varlığı intravitreal anti-VEGF enjeksiyonuna fonksiyonel yanıtızlığın bir nedeni olarak gösterilmiştir (184). Maküler iskemi intravitreal triamsinolon tedavisi için de kötü prognostik faktörler arasında gösterilmiştir (193). DR'de kontrol grubuna göre genişlemiş FAZ olduğu ve bu genişlemenin DR evresi ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (116, 194, 195). Maküler iskeminin olumsuz görsel prognostik bir bulgu olması nedeniyle ilişkili faktörlerin dejenerasyon tanımı içinde yer alabileceğini düşündük. Biz de beklediğimiz üzere çalışmamızda görme keskinliğinin maküler iskemi varlığı ve şiddetiyle paralel olarak azalma gösterdiğini bulduk.

Ayrıca maküler iskemi olan gözlerde ödem daha fazlaydı. Maküler iskemi ve SFK arasındaki ilişki konusunda literatürde zıt bilgiler bulunmaktadır. Bir çalışmada KAMÖ olmayan diabetik olgularda hafif iskemide yoğun iskemiye oranla retina kalınlığı daha fazla bulunmuş (196). Yapılan çalışmalarda iskemik olgularda özellikle dış retinal tabakalarda, bunun haricinde retina sinir lifi tabakası ve koroidin büyük damarlarını içeren Haller tabakasında da incelme gösterilmiştir (118, 197). Hatta ganglion hücre tabakasının incelmesi iskemik makulopatinin OCT göstergesi olarak bildirilmiştir (117). Bu durum iskeminin atrofiyle sonuçlanması olarak düşünülebilir, ancak bizce makuladaki iskemi iç kan-retina bariyerini daha da bozarak ödemin artmasına ve(ya) RPE pompa fonksiyonunu bozup ödemin rezolüsyonunu engelleyerek retina kalınlığında artışa neden oluyor olabilir. Ya da atrofiye sekonder kompensatuar glial genişlemeye bağlı retina daha kalın olabilir (198, 199). Dejenerasyon tanımı açısından destekleyebilecek bir bulgu olarak

maküler iskemi olan grupta iskemi olmayan gruba göre en büyük kistin horizontal ve vertikal çapları da daha yüksek bulundu. Makula iskemisinde gördüğümüz yüksek SFK; temel olarak kistlerin yüksekliğinden oluşmakta olup geri kalan iç ve dış tabakalarda ise çalışmalarda belirtildiği gibi inceltme mevcut olabileceği şeklinde yorumlandı. KMD açısından yine ek bir bulgu olabilecek dış retinal hasarlanma da iskemik gözlerde daha fazla izlendi. Yapılan bir çalışmada ISOS hasar genişliği haricinde fotoreseptör dış segment kısalmasının da daha yüksek FAZ/Optik sinir başı alan oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (200). Bunun dışında FAZ boyutu ve fotoreseptör tabaka ilişkisi hakkındaki literatür verileri birbiri ile çelişki göstermektedir (200-202). İskemi sonucunda retinanın fonksiyon gören anatomik noktaları dejenerasyon sürecinin bir sonucu olarak hasarlanıyor ve bu durum da görme keskinliğinin azalmasıyla sonuçlanıyor olabilir.

Periferik iskemi ve makuladaki ödem ilişkisi çok tartışılan bir konudur. İskemi sonucunda salınan anti-VEGF sonucu ödemin ağırlığı olduğu düşünülmektedir. Biz çalışmamızda periferik iskemi varlığı ve şiddetiyle makula ödeminin miktarı ve görme keskinliği arasında bir bağlantı gösteremedik. Çalışmamıza zıt olarak bir çalışmada periferik iskemi varlığında DMÖ riskinin 3.75 kat daha fazla olduğu bildirilmiş ancak aynı çalışmada periferik iskeminin derecesi ile DMÖ arasında ilişki bulunamamıştır (119). Bu sonucun kliniğe yansımaları ise DMÖ tedavisinde periferik iskemik alanlara lazer fotokoagülasyonunun işe yarayıp yaramayacağı konusunda yorum yapmamıza yardımcı olmalıdır. Bu konuda yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte bir çalışmada non-perfüze alanlara uygulanan hedeflenmiş fotokoagülasyonun; intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu sonrası retina kalınlığı azalmasını desteklediği ve görsel prognoza etki ettiği gösterilmiştir. Yine aynı

çalışmada ne kadar geniş non-perfüze alan varsa ödemin tedavi sonrası nüks etme ihtimalinin o kadar fazla olduğu bulunmuş (203). Yeni çalışmalardan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada ise geniş retinal kapiller non perfüzyonu olan DMÖ vakalarında Ranibizumab ile kombine edilen hedeflenmiş fotokoagülasyonun görme keskinliği, ödem şiddetinin düzelmesi üzerine ek katkı sağlamadığı gösterilmiş (204). Periferik iskemide ödemin değişmediği ya da fazla olduğunu gösteren yayınların yanında bizim sonuçlarımız periferik iskeminin makuladaki ödemi etkilemediğini düşündürmektedir. Bu durum makuladaki ödem şiddeti üzerine periferdeki iskemiden daha çok lokal iskeminin etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

FFA'nın yol gösterdiği konulardan önemli olan iskemi haricinde bir diğeri de ödem tipleri, fokal ve diffüz ödem tanımının yapılabilmesidir. Fokal tip sızıntı FFA'da izlenen en sık ödem tipi (%36.3) olarak karşımıza çıktı. Başka bir çalışmada yine fokal tipte sızıntı (%43.4) en fazla görülen tip olarak belirlenmiş (89). Daha önce kliniğimizde yapılmış bir başka çalışma olan Özdek ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise FFA'da fokal tip ve diffüz tip sızıntı benzer oranda %28.7 olarak bulunmuştur (103). Fokal ödem grubu beklendiği üzere görme keskinliğinin en iyi, dış retinal hasar ve maküler iskeminin de daha az olduğu gruptu. KMD tanımı açısından değerlendirildiğinde en büyük kistin horizontal ve vertikal çapları en düşük bu grupta saptandığı için dejenerasyon ile en az ilişkili tip fokal tip sızıntı olarak görünmektedir. Fokal sızıntı tipi tüm bu bulgular ışığında en iyi prognoza sahip tip olarak görünmektedir. Nitekim fokal tip sızıntı fokal koagülasyona iyi yanıt veren tip olarak tanımlanırken, difüz sızıntı tipinin tedaviye cevabı kötü olarak bilinmektedir (1, 205). Difüz ödem daha kronik bir süreç içerdiği için bu kronikleşme ile

beraberinde dejenerasyonun da eşlik edebileceğini düşündük. Bu açıdan bakıldığında difüz tipteki ödeme diğer tiplere kıyasla maküler iskemi, dış retinal hasarlanma daha sık eşlik etmekteydi. Bu durum difüz ödeme neden olan kapiller ağ yapısı bozukluğunun aynı zamanda makulada iskemiye neden olduğu şeklinde yorumlanabilir. Aynı zamanda diffüz ödemde tedaviye cevapsızlığın bir diğer nedeni de eşlik eden maküler iskemi ve dış segment hasarı olabilir. Yine en büyük kistin horizontal ve vertikal çaplarının difüz tip ve difüz komponenti olan karma tipte daha yüksek seyretmesi nedeniyle diffüz sızıntı; KMD tanımında yer alabilecek dejeneratif olayın bir parçası olarak yorumlanabilir.

OCT; DMÖ tanısının konulmasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve takibinin yapılmasında oldukça sık kullanılan ve yardımcı non-invaziv görüntüleme yöntemidir. OCT'de DMÖ'nün değerlendirilmesinde sık kullanılan kriterler; 1000µm alanda SFK, intraretinal kist varlığı, VMI anormallikleri, SFD ve dış retinal hasarlanma durumudur. Çalışmamızdaki gözlerin büyük çoğunluğunda kistik değişiklikler izlendi (%96.9). Yaklaşık 1/5'inde SFD ve yaklaşık 4/5'inde de VMI bulguları eşlik etmekteydi. ELM ve ISOS hasarı da gözlerin yaklaşık 1/4'inde mevcuttu.

Ödem şiddeti genelde SFK değeri ile ifade edilmektedir. Çalışmamızda görme keskinliği ile SFK arasında orta düzeyde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0.42$). SFK arttıkça görme keskinliği de azalmakta idi. Bu beklediğimiz bir bulgu idi ve nitekim daha önce yapılmış çalışmalarda da SFK ve görme keskinliği arasında 0.28 ile 0.73 arasında değişen derecelerde korelasyon düzeyleri bildirilmiştir (103, 206, 207). Diğer çalışmalar ve çalışmamızdan çıkan orta düzeyde korelasyon varlığı görme keskinliği üzerine başka parametrelerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Özellikle OCT kesitlerinde kronisite belirtisi olabilecek bir bulgu olarak KMD tanımını yapmamıza yardımcı olacağını düşündüğümüz retinal kist varlığı değerlendirildi. OCT’de en sık izlediğimiz (%96.9) bulgu retinal kistlerdi. OCT temelli ilk sınıflandırmayı içeren Otani ve ark. KMÖ’yü intraretinal kistik boşluklar olarak tanımlamış. Yaptıkları çalışmada ise en sık tip süngerimsi retinal kalınlaşma (%88) iken KMÖ gözlerin %47’sinde saptanmıştır (104). Kim ve ark. ise KMÖ’yü yüksek reflektif septa ile ayrılmış düşük reflektivitede intraretinal kistik yapı olarak tanımlamış. Benzer şekilde OCT’de diffüz kalınlaşma tipini daha sık izlemiş ancak genelde KMÖ’nün de içinde bulunduğu 1’den fazla tiple prezentasyonun olduğunu bildirmiştir (109). KMÖ tanımlamaları Spektral OCT öncesi yapılmış tanımlamalardan oluşmakta ve sonraki çalışmalarda da bu tanımlar kullanılmaktadır. Ancak KMÖ harici belirlenen tiplerde de intraretinal küçük kistik boşluklar bulunabilmekte ve KMÖ tanımı için kistin ne kadar büyüklük üzerinde olması gerektiğine dair literatürde veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda KMÖ tanımlanırken belli bir sınır değer olmamasına rağmen görülebilir intraretinal kist izlenen tüm olgular KMÖ olarak isimlendirildi. Bu nedenle ve Spektral OCT’nin yüksek çözünürlüğü ile kistlerin ayrımının daha net yapılabilmesi nedeniyle daha yüksek oranda KMÖ tespit ettiğimizi düşünmekteyiz.

DMÖ’nün sınıflandırılmasında yer alan parametrelerden bir tanesi de SFD’dir. SFD varlığının ve şiddetinin görme keskinliği ve ödem şiddeti ile ilişkisi tartışmalıdır. SFD’nin akut ve yoğun ödemli gözlerde daha sık karşımıza çıkan bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmadaki gözlerin %19.7 sinde SFD görüldü. Otani ve Kang çalışmalarında SFD oranını %14-15 olarak bildirmişken (89, 104), Karaçorlu ve ark. daha yüksek oranda (%31) SFD bildirmiştir (9). Çalışmamızda

SFD olan gözlerdeki görme keskinliği SFD olmayan gözlerle göre belirgin bir azalma göstermezken (0.51 e karşı 0.49 LogMAR), SFK'ları anlamlı derecede daha fazla idi (555±127 µm e karşı 454±124µm p<0.05). Bu bulgu SFD oluşumunun daha ziyade ödemin şiddeti ile paralel olduğunu, ama görsel anlamda SFD varlığının olumsuz bir katkıda bulunmadığını düşündürmektedir. SFD oluşumunda ana mekanizma, retinal ve koroidal dolaşımdan drenaj kapasitesinden daha fazla olan sıvının subretinal aralığa sızması olarak tanımlanmış ve RPE fonksiyonlarının bozulmasının da SFD oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (208, 209). Bu da daha şiddetli ödemlerle birlikteliğini destekleyen bir açıklamadır. SFD'nin IL-6 ile ilişkisini ve SFD patogenezinde inflamasyonun rol oynadığını gösteren bir çalışmada da ödem miktarı SFD olan gözlerde olmayanlara göre daha yüksek olarak bulunmuş (210). Bazı çalışmalar SFD varlığını daha kötü görme düzeyi ile ilişkili bulmuştur (110, 111). Ancak bizim çalışmamız gibi SFD varlığı ile görme keskinliğini ilişkili bulmayan çalışmalar da mevcuttur (104, 109). Yapılan çalışmalarda SFD olan grupta diffüz ya da diffüz kistoid ödemin daha fazla görüldüğü bulunmuş (89, 211). Biz çalışmamızda ise ödem tipleri arasında SFD'nin bulunma oranı açısından fark saptamadık. Ayrıca, maküler iskemi, ELM ve ISOS durumu da SFD varlığından etkilenmemekteydi. Çalışmamızdaki bu bulgular da SFD varlığının görsel açıdan olumsuz bir katkısı olmayabileceği düşüncesini ve SFD'nin kronik sürecin bir parçası olmadığı hipotezimizi desteklemektedir.

VMI anormalliklerinin DMÖ üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili çalışmalarda kısmi perifoveolar AVD'nin DMÖ patogenezinde rol oynayabileceği, tam AVD varlığının makulada ödem riskini azalttığı ve gergin arka hyaloid varlığında vitrektomi gerekliliği olduğu savunulmuştur (114, 171, 212) .

Çalışmamızda VMI bulguları; %78.4 gibi oldukça yüksek bir oranda izlendi DMÖ'de VMI bulguları görülme oranı farklı sınıflandırma ve kriterler kullanılan çalışmalarda %7-64.6 arasında bildirilmiştir (107, 213-215). Kim ve ark. ERM, VMT ve her ikisini bulunduran durumları VMI anormallikleri olarak tanımlamış (107). Diğer çalışmalar ise; Ghazi ve ark. yaptıkları ERM, anormal VMA ve her ikisini bulunduran durumları VMI anormallikleri olarak adlandırdığı sınıflandırmayı kullanmıştır (213, 216). Bu çalışmada tanımlanan adezyon; retina yüzeyi ile belli noktalarda yapışma gösteren hiperreflektif bandın herhangi bir yerden eleve olarak arka hyaloid yüzeyi olarak devam etmesi olarak tanımlanmış (215). Biz ise çalışmamızda VMI bulgularının DMÖ ile ilişkisini incelerken kullandığımız yeni tanımlama ve daha detaylı sınıflandırma nedeniyle bu yüksek oranda VMI bulgularını izlemiş olabiliriz. Ghazi ve ark. çalışmalarında persistan DMÖ'de VMI anormalliklerini %64.6 oranında bulmuşlardır (215). Persistan makula ödemi 3 yıllık tedaviye rağmen makula ödeminin gerilemediği olgular olarak tanımlanmış ve VMI anormallikleri cevapsızlığın bir nedeni olarak belirtilmiştir (123).

Çalışmamızdaki olgularda en sık izlenen (%48) VMI bulgusu geniş tabanlı VMA idi. Çalışmalarda genelde; VMI anormallikleri olarak ERM ile tam olmayan AVD birlikteliği ve ilişkisi değerlendirilmiştir (214, 217). DMÖ olan gözlerde OCT ile saptanan ERM sıklığı %27-34.5 arasında bildirilmiştir (170, 218). Bizim çalışmamızda bu oran literatürden daha düşük oranda (%18.5) saptandı. Çalışmamızda toplam 15 gözde (%5.7) VMT görüldü. Bunlardan %3.8' inde dar tabanlı, %1.9'unda ise geniş tabanlı VMT mevcuttu. Daha önceki çalışmalarda DMÖ de VMT oranları %4-25 arasında bildirilmiştir. (215, 218-220).

Çalışmamızda VMI bulgularının DMÖ şiddeti ve EİDGK'ne etkisi de araştırılmıştır. VMA'nın ne ödem miktarı ne de görme keskinliği üzerine etkisinin olmadığı görüldü. VMT'nin özellikle geniş tabanlı VMT'nin görme keskinliğini net şekilde azalttığı ancak ödem miktarı üzerine etkili olmadığı bulundu. ERM de ödemi arttırmamasına rağmen görme keskinliği üzerine belirgin şekilde olumsuz etkisi olduğu izlendi.

ERM ve geniş tabanlı VMT'nin görme keskinliği üzerine olumsuz etkileri benzerdi. Literatürde ERM veya anormal VMA bulunan gözlerde Bevacizumab'ın terapötik etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir (108, 216). Belirgin VMT varlığında DMÖ rezolüsyonu için vitrektomi önerilmektedir (171). Yine fokal lazer tedavisine cevap vermeyen hastaların %52'sinde posterior hyaloidal traksiyon olduğu gösterilmiştir (221). Sadece anteroposterior traksiyon gücünün izlendiği idiyopatik VMT'ye karşılık retinal vasküler hastalıklarda izlenen VMT'de daha çok tanjansiyel traksiyonun etkili olduğu söylenmiş (222). Yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında ödem miktarı açısından fark bulunmamış ve traksiyonun eksudasyona göre görme üzerine kötüleştirici etkisinin daha fazla olduğu şeklinde yorum yapılmış (214). ERM ve geniş tabanlı VMT'ye kıyasla VMA'nın retina üzerine uyguladığı etkinin sınırlı kaldığı ve bu nedenle görme fonksiyonunu kötüleştirici etkisinin daha az olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde foveal kontürün görme keskinliği üzerine etkisine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda DMÖ'lü olgularda foveal kontürün korunması oranını %8.9 olarak belirledik. Foveal kontürün korunduğu ve hafif etkilendiği olgular görme keskinliği açısından foveal kontürün ciddi etkilendiği olgulara göre daha iyi bir görme keskinliğine sahipti. Jun ve ark. tarafından KMÖ

yapan çeşitli oküler hastalıkların dahil edildiği bir çalışmada normal foveal kalınlık (< 252 µm) düzeyinde olan ve foveal kontürün korunduğu olgular ele alınmış (223). Farklı retinal hastalıklar arasında bu tanıma uygun KMÖ'lü olgular %4.9 oranında bulunmuş. Ancak DMÖ'de ne kadar sıklıkta karşılaştığı bildirilmemiştir. Literatürde daha önce DMÖ'de hep SFK üzerinde durulmuş ama foveal kontür korunması üzerinde durulmamıştır. Oysa bazı gözlerde belirgin ödem ve buna bağlı SFK artışı olmasına rağmen foveal depresyonun korunması söz konusu olabilmekte ve bu gözlerde görme düzeyi nisbeten daha iyi olarak korunabilmektedir. Foveal kontürün hafif etkilenmesi ve korunması durumunda ciddi etkilenmeye kıyasla görme daha iyi korunmuştur. Foveal kontürün ciddi etkilenmesi hafif etkilenme ve foveal kontürün korunması durumlarına göre daha yüksek SFK düzeyi ile birlikteydi. Bu bulgular ışığında foveal kontür genellikle ödemin az olduğu grupta korunmaktadır. Diğer taraftan bu durum, foveal kontürün bozulmasının ödem artışının bir sonucu olduğu şeklinde de yorumlanabilir. Ancak SFK<500 olup foveal kontürü bozulan gözlerle, bozulmayan gözleri karşılaştırdığımızda kontürün bozulması durumunda görme keskinliği daha düşük seyretmekteydi. Ödem miktarı etkili bir parametre ancak foveal kontür korunması da görme keskinliği açısından anlam ifade eden bir parametre olarak bulundu.

Dış retinal hasar durumu; görsel prognoz üzerine olan etkisi oldukça çalışılmış bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır (187, 224-228). Dış retinal tabakalarda hasar varlığı tedavi sonrası görsel prognozu tahmin etmekte bir göstere olarak kullanılmaktadır (187, 225, 226). Bazı çalışmalarda ELM ve ISOS bandlarının devamlılığı, hasarın uzunluğu ve miktarı (187) değerlendirmeye alınırken bazılarında fotoreseptör tabakası kalınlığının ölçümü ile değerlendirilmiştir (228). Çalışmamızda

ELM hasarı %25.5 oranında, ISOS hasarı ise %29.3 oranında izlendi. Hastaların çoğunluğunda ELM ve ISOS hasarı birlikte idi. Sadece 2 hastada ELM hasarlı olmasına rağmen ISOS tabakası intakt izlendi. 12 hastada ise ISOS bozuk iken ELM intakt saptandı. Bu bulgu ISOS tabakasının devamlılığın sağlanmasında ELM dışında başka faktörlerin etkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada bu iki hasarın beraber görülme sıklığı üzerinde çalışılmış ve ELM hasarı olan hiçbir hastada ISOS intakt izlenmemiş ve başlangıç ELM durumunun son ISOS durumunu gösterdiği bildirilmiştir (224). Yapılan bir çalışmada ciddi maküler ödemli olgular hariç tutulduğunda ELM ve ISOS durumu görme keskinliğiyle güçlü bir şekilde korele bulunmuştur (227). Çalışmamızda da dış retinal hasarlanma olan gözlerde görmenin daha düşük olduğu görülmüştür. Dış retinal hasarlı olgular FFA'da maküler perfüzyon durumuna göre irdelendiğinde de maküler iskeminin bu grupta daha sık karşımıza çıktığı görülmüştür. Bu durum; foveadaki perfüzyon bozukluğunun fotoreseptör tabakanın integritesini sağlayan faktörlerden biri olan ELM'nin de bozulmasına yol açarak görmenin bozulmasına katkı sağladığı şeklinde yorumlanabilir.

Dış retinal tabakalarda görülen hasar ödem tipleri arasında difüz tipte (%48.7) daha sık, fokal tipte (%17.9) ise en az sıklıkta izlendi. Aynı zamanda dış retinal hasar varlığında; en büyük kistin horizontal ve vertikal çapları daha yüksek seyretmekteydi. Yine KMD gruplarında KMÖ gruplarına kıyasla daha yüksek oranda dış retinal hasar durumu karşımıza çıktı. Tüm bu bulgular dış retinal hasar varlığının; ödemin kronikleşmesi ve kistin dejenere olmasının bir belirtisi veya sonucu olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda yeni bir konu olarak kist içeriği de irdelendi. Çalışma gözlerinde en sık izlenen ve bizim heterojen reflektivite grubu olarak adlandırdığımız bulgu; daha önce DMÖ'lü 4 vaka üzerinden yapılan bir vaka serisinde solid-görünümlü kist olarak tanımlanmış (188). Kist içerisinde pleksiform tabakalarla izoreflektif olacak şekilde yer alan birikimler fibrin ve/veya inflamatuvar debrisle ilişkili olarak yorumlanmış (188). Hiporeflektif kistoid boşlukların incelendiği bir çalışmada ışık reflektivite profilleri analiz edilmiş ve DMÖ gibi eksudatif zemini olan retinal hastalıklarda; dejeneratif hastalıklardaki kistoid boşluklara ve vitreusa kıyasla daha yüksek reflektivite saptanmıştır (229). DMÖ'de yapılan ve kist reflektivitelerini bilgisayar yazılımı ile inceleyen bir çalışmada kist reflektiviteleri floresein göllenmesinin dansitesi ile negatif bir korrelasyon göstermiş ve bu durum değişen derecelerde kan-retina bariyerinin etkilenmesiyle ilişkilendirilmiştir (230).

Çalışmamız DMÖ'de kist içerisinde izlenen farklı reflektiviteleri gruplandırarak (hiporeflektif, izoreflektif ve heterojen reflektivite) görme keskinliği ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olmakla birlikte, görme keskinliği ile bu reflektivitelerin bir ilişkisi olmadığını göstermiştir. Her ne kadar çalışmamızda bunu destekleyen bir bulguya rastlamadıysak da; bu farklı reflektiviteler kistin kronikliği ve dejenerasyonu ile ilişkili olabilir. Yani akut dönemde kistler izoreflektifken önce dejenerasyon sonucu debrisle olarak içinde materyal birikimi olup kist heterojen reflektivite gösteriyor, kronikleştikçe tamamıyla dejenere olduğunda ise reflektivite gösterecek içerik kalmıyor ve hiporeflektif hale geliyor olabilir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da hiporeflektif kistlerin dejeneratif sürecin bir göstergesi olarak KMD ile ilişkili olabileceği hipotezimiz açısından görme

keskinliğinin bu grupta daha düşük çıkması bu görüşümüz açısından önemli olarak değerlendirildi.

Kist oluşum mekanizmasına bakıldığında; erken dönemde Müller hücreleri arasında sıvı birikimi olmaktadır. Süreç ilerleyip kronikleştikçe intrasellüler sıvı birikimi, Müller hücre ve nöroglia hücre ölümü ile geniş kistoid kaviteler oluşmaktadır (199). Yapılan bir çalışmada da KMÖ'de diğer OCT tiplerine kıyasla görme keskinliği daha düşük düzeyde bulunmuş ve bu patogenez ile açıklama getirilmiştir (231). Otani ve ark. çalışmasında yeni gelişen ve uzun süreli kistlerin morfolojik olarak farklılıklarını belirtmiş. Uzun süreli kistlerde septalar kaybolmakta, geniş, konfluen ve retinanın tüm tabakalarını doldurabilecek kistler oluşmaktadır. Kist haricindeki kalan dokunun ise atrofik olduğu belirtilmiştir(104).

Fovea merkezinin iç tabakalardan yoksunluğu retinanın bu bölümünde büyük kist oluşumuna yatkınlık oluşturmakta ve yine aynı durum sebebiyle kistin aksiyel planda büyümesi foveada artan volümü karşılamaya yetmeyecek şekilde mekanik stresi arttırmaktadır (77, 232). Biz de benzer mekanizmayla yükselen kist boyutuna maruz kalan foveada genişlemenin RPE'ye paralel yani horizontal planda devam ettiğini düşünmekteyiz. Yani kist vertikal planda büyürken retinanın bunu dengeleyecek kapasitesi aşıldığında kist artık retina tabakaları içine doğru tabakaları dejenere edecek şekilde horizontal planda büyümeye devam etmekte olabilir. Bunu destekleyecek şekilde çeşitli yayınlarda kistlerin sıklıkla iç nükleer ve dış pleksiform tabakada yer alarak bipolar ve ganglion hücreleri üzerine olan hasarlayıcı etkileri olduğu hipotezi öne sürülmüştür (199, 233, 234). Kistlerin varlığı; retina kalınlık artışı ve ISOS hasarından bağımsız şekilde DMÖ'de azalmış retinal sensitivite ile ilişkilendirilmiştir (235). Biz bu amaçla foveadaki en büyük kistin vertikal ve

horizontal en büyük çapının prognostik olarak belirleyici bir faktör olma ihtimali açısından ölçümlerini analiz ederek KMD tanımını yapmayı hedefledik. Bu ölçümlerde görme keskinliği ile foveada izlenen en büyük kistin horizontal ve vertikal çapları arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (korelasyon katsayıları sırasıyla; $r_s = 0.35$, $r = 0.42$). Yani foveal kistlerin hem vertikal hem de horizontal planda büyümesi görme keskinliğini azaltmaktadır.

KMD tanımı; daha önce SSKR ve YBMD'de tanımlanmış (11, 12). YBMD'de KMD'nin KMÖ ile ayırıcı tanısının yapılmasının dejeneratif kistlerin koroidal neovasküler membran aktivitesi ile ilişkili olmadığını gösterilmesi açısından önemli olduğu söylenmiş. SSKR'de de düşük görme keskinliği ile ilişkili bulunmuş (11, 236). Retinal vasküler hastalıklardan ise kronik retina ven dal tıkanıklığında yapılan deneysel bir çalışmada KMÖ'yü takiben KMD ve fotoreseptör kaybı olduğu histopatolojik olarak gösterilmiş (237). KMD tüm bu bilgiler ışığında kronik bir ödem tanımı içermektedir. Uzun süreli olan kistler Müller ve nöroglia hücrelerinin hasarlanmasıyla oluşmakta hem de kistlerin hasarlayıcı etkileri bulunmaktadır. Bu durumda daha büyük kistler daha çok hasar sonucu oluşmuş ya da hasarlayıcı etkileri daha fazla olabilir. Kronik ödem retinanın anatomik yapısının bozulmasıyla beraber fonksiyon kaybını da beraberinde getirmekte olabilir. DMÖ'de KMD tanımı; makulanın irreversibl hasarı olup görsel beklentisi az olan hastaların ayırt edilmesinde faydalı olabilecek bir tanımlama gibi görünmektedir. Fakat daha önce KMÖ ile KMD'yi birbirinden ayırt ettiren herhangi bir sınır çizilmemiş ve net bir tanım yapılmamıştır. Biz bu amaçla en büyük kistin horizontal çap ve vertikal çap düzeyleriyle ilişkili faktörleri irdeleyerek ve oluşturduğumuz grupların analizi ile KMD tanımını destekleyecek ipuçlarına ulaşmaya çalıştık.

Kistlerin horizontal ve vertikal planda büyümesi ile orantısal şekilde görme keskinliği azalmaktaydı. Bu durum kistin büyüdükçe retinaya olan hasarlayıcı etkisinin artıyor olabileceği hipotezini destekliyor şeklinde yorumlanabilir. Özellikle kronikleşmiş kistlerde tanımlanan septaların yok olması ile konfluen kist oluşumu; hasarlayıcı etkinin horizontal planda ortaya çıkmakta olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla KMD'de sadece ödem şiddetinin fazla olması değil (ki bu genellikle SFK'nın yüksek olmasıyla değerlendirilir) kistlerin geniş olmasının da etkisi önemli görünmektedir. Bu anlamda incelediğimiz en büyük kistin horizontal çap ve vertikal çapı ödemin şiddeti ile artmaktaydı. Yani genişleme her 2 planda olmaktaydı. Dış retinal hasar bulunan olgularda en büyük kistin horizontal ve vertikal çapları daha yüksek idi. Daha büyük kist olan gözlerde hasarlayıcı etki retinanın dış tabakaları üzerine de daha fazla etki ediyor olabilir. Maküler iskemi saptanan olgularda en büyük kistin horizontal ve vertikal çapları da daha yüksekti. Kronik bir olay olarak iskemik süreç de kist yapılarının büyümesine katkı sağlıyor olabilir. Difüz ve karma ödemde de belirlenen bu çaplar daha yüksek bulundu. Bu bulgu da dejenerasyon sürecinin kronik bir süreç olduğunu desteklemektedir. Tüm bu bulgular en büyük kistin horizontal ve vertikal çaplarını kullanarak KMD ve KMÖ gruplarını tanımlamanın mümkün olabileceğini düşündürmüştü ve ileri analizimizde bizi cesaretlendirmiştir.

En büyük kistin horizontal çapı için ROC analizinden saptadığımız 450 µm değeri için sensitivite değeri ile KMD grubunda ciddi görme kaybını tahmin etme oranımız %58 olarak bulundu. Eğer hastada en büyük kistin horizontal çapı 450 mikron ve üzerindeyse, %58 ihtimalle, bu hastada dejenerasyon olup görmesinin 0.32'ün altında olduğunu söyleyebiliriz. Spesifite değerimiz ise daha yüksek

bulundu. Yani KMÖ olarak adlandırdığımız grupta ciddi görme kaybı olmama ihtimali %73 olarak bulundu. Buna göre eğer hastada ölçülen en büyük kistin horizontal çapı 450 mikronun altında ise bu hastanın %73 ihtimalle görmesinin 0.32 veya üstünde olduğunu öngörebiliriz. Yine ROC analizi en büyük kistin vertikal çapı için 300 µm değerinin %62 sensitivite, %69 spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir.

KMD tanımını yapabilmek amacıyla oluşturduğumuz grup analizine baktığımızda; KMD grubunda KMÖ grubuna kıyasla daha şiddetli bir ödem karşımıza çıktı. Yine dış segment hasarı da KMD olarak tanımladığımız olgularda daha sık karşımıza çıktı. Maküler iskemi vertikal çap için belirlenen KMD grubunda KMÖ grubuna kıyasla daha sıkı. Dejenerasyon ve iskemi birbirini etkileyen iki faktör olarak düşünülebilir. Bunu destekleyen bir çalışmada; vasküler hiperpermeabilite ve iskeminin neroglia hücrelerinde nekroz ve apoptozise neden olarak kistoid boşluklar oluşturduğu düşünülmüştür. Bir kısır döngü halinde kistoid boşluk genişlemesinin de genişlemiş FAZ'a sebep olarak foveada iskemiye arttırdığı savunulmuştur (238). Yine bu çalışmada SFD ve süngerimsi retinal kalınlaşma tipleriyle kıyaslandığında KMÖ'nün daha geniş faz alanına sahip olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu bulguları destekler nitelikte maküler iskeminin KMD sürecinde etkili bir faktör olduğu düşüncesine ulaşılmıştır. KMD grubunda foveal kontürün ciddi etkilenmesinin daha sık görülmesi bu dejeneratif olayın beraberinde foveanın normal anatomik yapısını devam ettirememesini de beraberinde getirdiği şeklinde yorumlanabilir. Vertikal çap için belirlenen KMD grubunda KMÖ grubuna kıyasla daha sık bulunan difüz ve karma ödem hem olayın kronisitesini hem de görsel açıdan daha düşük görme ile ilişkili bir tablo ile karşı karşıya olduğumuzu desteklemektedir.

Dış retinal hasarlanma, maküler iskemi, foveal kontür bozukluğu ve difüz, karma ödem bulgularının eklenmesiyle KMD tanımı daha da desteklenmektedir. Tüm bu bulgular ışığında görsel prognozun bu grupta düşük olacağını öngörmek mümkün olabilir.

Sonuç olarak;

Kistoid dejenerasyon;

1. Fovea merkezli 1000µm alan içinde yer alan en büyük kistin horizontal çapının 450µm üzerinde ve en büyük kistin vertikal çapının 300µm üzerinde olması
2. Maküler iskeminin eşlik etmesi
3. Dış retinal hasarın bulunması
4. Foveal kontürün bozulması
5. Difüz ve karma tip ödemin eşlik etmesi

ile tanımlanabilir. Bu tanım görsel prognoz ve tedaviden beklenti anlamında bize yol gösterici olabilir. Ancak hasta grubunun uzun süreli izlemi ve tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarla bu yorum güçlendirilebilir.

Çalışmamızda DMÖ'yü tarif ederken kullanılması gereken kriterler olarak ödem şiddeti ve görme keskinliği ile anlamlı ilişki gösteren aşağıdaki parametreler belirlenmiştir:

1. FFA da maküler iskemi durumu, fokal-difüz ödem tipi
2. SFK
3. SFD varlığı
4. VMI bulgularından ERM ve VMT varlığı
5. Dış retinal (ELM, ISOS) hasar durumu
6. Ödemin foveal kontürü etkileme durumu
7. En büyük kistin horizontal ve vertikal çapları

Mevcut veriler bunların ötesinde bir sınıflama yapmanın tanımsal açıdan bir önemi olmadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- Görme keskinliği (LogMAR) SFK, horizontal çap ve vertikal çap ile pozitif korelasyon göstermektedir.
- En sık görülen OCT bulgusu %96.9 oranıyla retinal kistlerdir.
- SFD oluşumu ödemin şiddeti ile paralellik göstermekte ancak görsel anlamda SFD varlığının olumsuz bir katkısı bulunmamaktadır.
- En sık görülen VMI bulgusu (%41.4) geniş tabanlı VMA'dır.
- VMI bulgularının ödemin şiddeti üzerine etkisi bulunmamasına rağmen görme keskinliği üzerine etkisi bulunmaktadır. Bu etki en fazla geniş tabanlı VMT ve ERM'de izlenmiştir.
- Foveal kontürün kayıp olması durumu daha kötü görme keskinliği ile ilişkilidir.
- OCT'de dış retinal hasar durumunda görme keskinliği azalmaktadır. Maküler iskemi ve dış segment hasarı birbiri ile ilişkili görünmektedir.
- Farklı kist reflektivitelerinin görme keskinliği ile ilişkisi bulunmamaktadır.
- Maküler iskemi varlığında görme keskinliği daha düşük seyrederken ödem miktarı daha yüksek seyretmektedir.
- Periferik iskemi varlığı ve derecesiyle makula ödeminin miktarı ve görme keskinliği arasında ilişki bulunmamaktadır.
- En sık görülen, en iyi görme keskinliğine sahip ödem tipi fokal tip sızıntı olarak bulunmuştur.
- Difüz tip sızıntıya dış segment hasarı ve maküler iskeminin eşlik etme oranı diğer ödem tiplerine kıyasla daha fazladır.
- Dış segment hasarı, maküler iskemi ve foveal kontürün bozulması durumlarında horizontal ve vertikal çap daha yüksek seyretmektedir.
- KMD-H grubu horizontal çap 450µm üzerindeki kistoid makula dejenerasyon vakalarının oluşturduğu grup olarak tanımlanmaktadır.
- KMD-V grubu ise vertikal çap 300µm üzerindeki kistoid makula dejenerasyon vakalarının oluşturduğu grup olarak tanımlanmaktadır.

- KMD grubunda KMÖ grubuna kıyasla dış retinal hasar, maküler iskemi, foveal kontür bozukluğu, diffüz ve karma tip ödem daha sık eşlik etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bhagat N, Grigorian R, Tutela A, Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-31.
2. Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, DeMets D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-74.
3. Klein R, Knudtson M, Lee K, Gangnon R, Klein B. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy xxiii: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116:497-503.
4. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies M. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014;14:4:27.
5. Kanski J, Bowling B. Retinal vascular disease In: Gabbedy R, Cook L, editors. *Clinical ophthalmology A systematic approach 7 th ed*: Elsevier Saunders; 2011. p. 537-42.
6. Browning D, Altaweel M, Bressler N, Bressler S, Scott I. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: What is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*. 2008;146:649-55.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Writing Committee, Aiello LB, RW, Bressler N, Browning D, Chalam K, Davis M, et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:e5-e14.
8. Bandello F, Pognuz R, Polito A, Pirracchio A, Menchini F, Ambesi M. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol*. 2003;18:251-8.
9. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:63-6.
10. Deák G, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:6710-4.
11. Iida T, Yannuzzi L, Spaide R, Borodoker N, Carvalho C, Negro S. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003;23:1-7.
12. Querques G, Coscas F, Forte R, Massamba N, Sterkers M, Souied E. Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:100-7.

13. Hildebrand G, Fielder A. Anatomy and Physiology of the Retina. In: Reynolds J, Olitsky S, editors. *Pediatric Retina*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. p. 39-49.
14. Gregg R, McCall M, Massey S. Function and Anatomy of the Mammalian Retina. In: Ryan S, editor. *Retina 5th ed*: Elsevier; 2013. p. 362-92.
15. Saude T. The Retina. In: Saude T, editor. *Ocular Anatomy and Physiology*: Blackwell Scientific Publications; 1993. p. 53-65.
16. Yalçınbayır Ö. Makula Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2013;6:1-4.
17. Archer D, Gardiner T, Stitt A. Functional Anatomy, Fine Structure and Basic Pathology of the Retinal Vasculature. In: Jousseaume A, Gardner T, Kirchhof B, Ryan S, editors. *Retinal Vascular Disease*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007. p. 3-6.
18. Bürümcek E. Diyabetik Retinopati Kliniği. *Ret-Vit*. 2015;23:28-31.
19. Yau J, Rogers S, Kawasaki R, Lamoureaux E, Kowalski J, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-64.
20. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2004;18:963-83.
21. Kadayıfçılar S. Diyabetik Retinopati: Etiopatogenez. *Ret-Vit*. 2012;20:39-44.
22. Zhang K, Ferreyra H, Grob S, Bedell M, Zhang J. Diabetic Retinopathy: Genetics and Etiologic Mechanisms. In: Ryan S, editor. *Retina 5th ed*: Elsevier; 2013. p. 927-30.
23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
24. Nasr C, Hoogwerf B, Faiman C, Reddy S. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med*. 1999;66:247-53.
25. Chase H, Garg S, Jackson W, Thomas M, Harris S, Marshall G, et al. Blood pressure and retinopathy in type I diabetes. *Ophthalmology*. 1990;97:155-9.
26. Estacio R, Jeffers B, Gifford N, Schrier R. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:B54-64.

27. Keech A, Mitchell P, Summanen P, O'Day J, Davis T, Moffitt M, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;17:1687-97.
28. Wright A, Dodson P. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye (Lond)*. 2011;25:843-9.
29. Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, DeMets D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-6.
30. Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, DeMets D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:527-32.
31. Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, et al. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care*. 2005;28:1954-8.
32. Harris M, Klein R, Cowie C, Rowland M, Byrd-Holt D. Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A U.S. population study. *Diabetes Care*. 1998;21:1230-5.
33. Birinci A, Birinci H, Abidinoglu R, Durupinar B, Oge I. Diabetic retinopathy and HLA antigens in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12:89-93.
34. Wong T, Cruickshank K, Klein R, Klein B, Moss S, Palta M, et al. HLA-DR3 and DR4 and their relation to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109:275-81.
35. O'Dwyer P. Diabetik Retinopati. In: O'Dwyer P, editor. *Retina ve Vitreus: American Academy of Ophthalmology*; 2010. p. 109-32.
36. Karaçorlu S. Diyabetik Makülopatide Klinik ve Tanı. *Ret-Vit*. 2004;12:263-6.
37. Klein R, Moss S, Klein B, Davis M, DeMets D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1989;96:1501-10.
38. Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102:7-16.
39. Hirai F, Knudtson M, Klein B, Klein R. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:700-6.
40. Sander B, Thornit D, Colmorn L, Strøm C, Girach A, Hubbard L, et al. Progression of diabetic macular edema: correlation with blood retinal barrier

permeability, retinal thickness, and retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3983-7.

41. Steward M. Pathophysiology of diabetic retinopathy. In: Browning D, editor. *Diabetic Retinopathy: evidence based management: Springer Science and Business Media, Heidelberg London*; 2010. p. 8-11.
42. Bursell S, Clermont A, Kinsley B, Simonson D, Aiello L, Wolpert H. Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:886-97.
43. Grunwald J, DuPont J, Riva C. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:327-31.
44. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, et al. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. 2007;56:1333-40.
45. Sagaties M, Raviola G, Schaeffer S, Miller C. The structural basis of the inner blood-retina barrier in the eye of *Macaca mulatta*. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:2000-14.
46. Yamagishi S, Hsu C, Taniguchi M, Harada S, Yamamoto Y, Ohsawa K, et al. Receptor-mediated toxicity to pericytes of advanced glycosylation end products: a possible mechanism of pericyte loss in diabetic microangiopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;213:681-7.
47. Ciulla T, Amador A, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* 2003;26:2653-64.
48. Miyajima H, Osanai M, Chiba H, Nishikiori N, Kojima T, Ohtsuka K, et al. Glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products preferentially induce VEGF expression and reduce GDNF expression in human astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;330:361-6.
49. Igarashi Y, Chiba H, Utsumi H, Miyajima H, Ishizaki T, Gotoh T, et al. Expression of receptors for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin in the inner blood-retinal barrier of rats. *Cell Struct Funct.* 2000;5:237-41.
50. Budzynski E, Smith J, Bryar P, Birol G, Linsenmeier R. Effects of photocoagulation on intraretinal PO₂ in cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:380-9.
51. Harbour J, Smiddy W, Flynn HJ, Rubsamen P. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:405-13.

52. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:258-60.
53. Nasrallah FJ, AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe C, McMeel J, Schepens C. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1988;95:1335-9.
54. Otrrock Z, Makarem J, Shamseddine A. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;38:258-68.
55. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond).* 2005;109:227-41.
56. Kennedy A, Frank R. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res.* 2011;36:168-77.
57. Şatırtav G. Diabetik maküler ödemin patofizyolojisi. *Ret-Vit.* 2014;22:25-30.
58. Meleth A, Agrón E, Chan C, Reed G, Arora K, Byrnes G, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:4295-301.
59. Miyamoto K, Hiroshiba N, Tsujikawa A, Ogura Y. In vivo demonstration of increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2190-4.
60. Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein G. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol.* 1991;139:81-100.
61. Dvorak A, Feng D. The vesiculo-vacuolar organelle (VVO). A new endothelial cell permeability organelle. *J Histochem Cytochem.* 2001;49:419-32.
62. Hofman P, Blaauwgeers H, Tolentino M, Adamis A, Nunes Cardozo B, Vrensen G, et al. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. *Vascular endothelial growth factor-A. Curr Eye Res.* 2000;21:637-45.
63. Petrovic M, Korosec P, Kosnik M, Hawlina M. Association of preoperative vitreous IL-8 and VEGF levels with visual acuity after vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:311-6.
64. Clermont A, Bursell S, Feener E. Role of the angiotensin II type 1 receptor in the pathogenesis of diabetic retinopathy: effects of blood pressure control and beyond. *J Hypertens Suppl.* 2006;24:73-80.
65. Kocak N, Alacacioglu I, Kaynak S, Ozcan M, Celik O, Yuksel F, et al. Comparison of vitreous and plasma levels of vascular endothelial growth

- factor, interleukin-6 and hepatocyte growth factor in diabetic and non-diabetic retinal detachment cases. *Ann Ophthalmol.* 2010;42:10-4.
66. Penfold P, Wen L, Madigan M, King N, Provis J. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:3125-30.
 67. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2003;110:1690-6.
 68. Giebel S, Menicucci G, McGuire P, Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest.* 2005;85:597-607.
 69. Wistrand P, Schenholm M, Lönnerholm G. Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:419-28.
 70. Gao B, Clermont A, Rook S, Fonda S, Srinivasan V, Wojtkowski M, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med.* 2007;13:181-8.
 71. Marmor M. Hypothesis concerning carbonic anhydrase treatment of cystoid macular edema: example with epiretinal membrane. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1524-5.
 72. Moravski CS, SL , Stubbs A, Sarlos S, Kelly D, Cooper M, Gilbert R, et al. The renin-angiotensin system influences ocular endothelial cell proliferation in diabetes: transgenic and interventional studies. *Am J Pathol.* 2003;162:151-60.
 73. Sjølie A, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving H, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 1998;18:1385-93.
 74. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving H, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008;18:1394-402.
 75. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98:766-85.
 76. Wilkinson C, Ferris Fr, Klein R, Lee P, Agardh C, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110:1677-82.

77. Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:200-6.
78. Schatz H, Patz A. Cystoid maculopathy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1976;94:761-8.
79. Ciardella A, Klanchnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1131-6.
80. Browning D. Diabetic macular edema: a critical review of the early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) series and subsequent studies. *Comp Ophthalmol Update* 2000;1:69-83.
81. Gibran S, Cullinane A, Jungkim S, Cleary P. Intravitreal triamcinolone for diffuse diabetic macular oedema. *Eye.* 2006;20:720-4.
82. Abu El Asrar A, Morse P. Laser photocoagulation control of diabetic macular oedema without fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:97-9.
83. Lovestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema-complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78:667-71.
84. Bresnick G. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology.* 1983;90:1301-17.
85. Gandorfer A, Messmer E, Ulbig M, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina.* 2000;20:126-33.
86. Jensen D, Knudsen L. Stereoscopic fluorescein angiography in diabetic maculopathy. *Retina.* 2006;26:153-8.
87. Jeppesen P, Bek T. Impaired retinal autoregulation in small retinal arterioles before and after focal laser treatment for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:198-201.
88. Laursen M, Moeller F, Sander B, Sjoelie A. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1173-9.
89. Kang S, Park C, Ham D. The Correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:313-22.
90. Chun D, Heier J, Topping T, Duker J, Bankert J. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2006;113:1706-12.

91. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Danis R, Glassman A, Aiello LP, Antoszyk A, Beck R, et al. Diurnal variation in retinal thickening measurement by optical coherence tomography in center-involved diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1701-7.
92. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton R, Esposti S, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:972-9.
93. Chalam K, Bressler S, Edwards A, Berger B, Bressler N, Glassman A, et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:8154-61.
94. Sun J, Lin M, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva P, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1309-16.
95. Hirano T, Iesato Y, Toriyama Y, Imai A, Murata T. Detection of fovea-threatening diabetic macular edema by optical coherence tomography to maintain good vision by prophylactic treatment. *Ophthalmic Res*. 2014;52:65-73.
96. Scott I, Danis R, Bressler S, Bressler N, Browning D, H Q, et al. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. *Retina*. 2009;29:613-7.
97. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1144-55.
98. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1991;98:807*22.
99. Blankenship G. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study. *Ophthalmology*. 1979;86:69-78.
100. Baskin D. Optical coherence tomography in diabetic macular edema *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:172-7.
101. Hee M, Puliafito C, Duker J, Reichel E, Coker J, Wilkins J, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105:360-70.
102. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning D, Glassman A, Aiello L, Beck R, Brown D, et al. Relationship between optical coherence

- tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:525-36.
103. Özdek Ş, Erdiñç A, Gürelik G, Hasanreisoğlu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*. 2005;219:86-92.
 104. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:688-93.
 105. Kim M, Lee P, Kim Y, Yu S, Kwak H. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2011;226:138-44.
 106. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Hirano Y, Sakamoto T, Ogura Y, et al. Visual outcome after intravitreal triamcinolone acetate depends on optical coherence tomographic patterns in patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2011;31:748-54.
 107. Kim N, Kim Y, Chin H, Moon Y. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema: prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:901-5.
 108. Wu P, Lai C, Chen C, Kuo C. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28:59-64.
 109. Kim B, Smith S, Kaiser P. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:405-12.
 110. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar A. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2005;26:93-9.
 111. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1461-9.
 112. Brasil O, Smith S, Galor A, Lowder C, Sears J, Kaiser P. Predictive factors for short-term visual outcome after intravitreal triamcinolone acetate injection for diabetic macular oedema: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:761-5.
 113. Koleva-Georgieva D. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema. In: Ola M, editor. *Diabetic Retinopathy: InTech, Vienne, Austria; 2012.*

114. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:807-13.
115. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:1687-8.
116. Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond)*. 2005;19:322-6.
117. Byeon S, Chu Y, Lee H, Lee S, Kwon O. Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy: correlation of optical coherence tomographic and anatomic changes. *Ophthalmology*. 2009;116:1949-59.
118. Sim D, Keane P, Fung S, Karampelas M, Sadda S, Fruttiger M, et al. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:417-23.
119. Wessel M, Nair N, Aaker G, Ehrlich J, D'Amico D, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:694-8.
120. Ozdek S, Yalcin N. New Classification and Mnemonic for Diabetic Macular Edema *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2013;6:43-50.
121. Ozdek S, Yalcin N. Diabetik Makülopatide Yeni Yaklaşımlar. *Ret-Vit*. 2015;Özel Sayı:032-42.
122. Cunha-vaz J. Medical treatment of retinopathy of type II diabetes. *Ophthalmologica*. 2004;218:291-6.
123. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.
124. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115:1447-9.
125. Blumenkranz M, Yellachich D, Andersen D, Wiltberger M, Mordaunt D, Marcellino G, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*. 2006;26:370-6.
126. Velez-Montoya R, Guerrero-Naranjo J, Gonzalez-Mijares C, Fromow-Guerra J, Marcellino G, Quiroz-Mercado H, et al. Pattern scan laser photocoagulation: safety and complications, experience after 1301 consecutive cases. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:720-4.

127. Lavinsky D, Cardillo J, Melo LJ, Dare A, Farah M, Belfort RJ. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:4314-23.
128. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices.* 2012;9:189-97.
129. Lee C, Olk R. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology.* 1991;98:1594-602.
130. Bresnick G. Diabetic Macular Edema: a review. *Ophthalmology.* 1986;93:989-97.
131. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-80.
132. Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferation with intravitreal corticosteroid. *Am J Ophthalmol.* 1980;89:131-6.
133. Loewenstein A. Update on corticosteroids for treatment of DME. *Retina Today.* 2011;6:68-71.
134. Jonas J, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:425-7.
135. Bonini-Filho M, Jorge R, Barbosa J, Calucci D, Cardillo J, Costa R. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3845-9.
136. Özdek S, Bahçeci U, Gürelik G, Hasanreisoglu B. Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications.* 2006;20:246-51.
137. Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann J, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:624-30.
138. Gillies M, Sutter F, Simpson J, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2006;113:1533-8.
139. Bitter C, Suter K, Figueiredo V, Prunte C, Hatz K, Surber C. Preservative-free triamcinolone acetonide suspension developed for intravitreal injection. *Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics* 2008;24:62-9.

140. Pearson P, Levy B, Comstock T, Group FAIS. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical trial. *Annu Meet Assoc Res Vis Ophthalmol*, Fort Lauderdale FL 2006.
141. Hsu J. Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:235-9.
142. Kuppermann B, Blumenkranz M, Haller J, Williams G, Weinberg D, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:309-17.
143. Kwak H, D'Amico D. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:259-66.
144. Boyer D, Faber D, Gupta S, Patel S, Tabandeh H, Li X, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;9.
145. Adamis AA, M , Bressler N, Cunningham EJ, Davis M, Goldbaum M, Gonzales C, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*. 2006;113:23-8.
146. Gonzalez V, Giuliari G, Banda R, Guel D. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1474-8.
147. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott I, Edwards A, Beck R, Bressler N, Chan C, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-7.
148. Lam D, Lai T, Lee V, Chan C, Liu D, Mohamed S, et al. Efficacy of 1.25 vs. 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina*. 2009;29:292-9.
149. Arevalo J, Sanchez J, Wu L, Maia M, Alezzandrini A, Brito M, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009;116:1488-97.
150. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008;28:1053-60.
151. Paccola L, Costa R, Folgosa M, Barbosa J, Scott I, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008;92:76-80.

152. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:854-81.
153. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116:1142-50.
154. Nguyen Q, Tatlipinar S, Shah S, Haller J, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:961-9.
155. Nguyen Q, Shah S, Heier J, Do D, Lim J, Boyer D, et al. Primary endpoint (6 months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2009;116:2175-8.
156. Massin P, Bandello F, Garweg J, Hansen L, Harding S, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010;33:2399-405.
157. Elman M, Aiello L, Beck R, Bressler N, Bressler S, Edwards A, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117:1064-77.
158. Elman M, Bressler N, Qin H, Beck R, Ferris Fr, Friedman S, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:609-14.
159. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang G, Massin P, Schlingemann R, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:615-25.
160. Nguyen Q, Brown D, Marcus D, Boyer D, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119:789-801.
161. Economides A, Carpenter L, Rudge J, Wong V, Koehler-Stec E, Hartnett C, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med.* 2003;9:47-52.
162. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll S, Ho L, Russell M, et al. VEGF Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sei USA.* 2002;99:11393-8.

163. Stewart M, Rosenfeld P. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:667-8.
164. Do D, Nguyen Q, Shah S, Browning D, Haller J, Chu K, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:144-9.
165. Do D, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez V, Gordon C, Tolentino M, Berliner A, et al. The DA-VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:1819-26.
166. Lewis H, Abrams G, Blumenkranz M, Campo R. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology.* 1992;99:753-9.
167. Stolba UB, S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:295-301.
168. Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw D. A randomised controlled feasibility trial of vitrectomy vs laser for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:81-6.
169. Yanyali A, Horozoglu F, Celik E, Nohutcu A. Long-term outcomes of pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Retina.* 2007;55:7-66.
170. Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:369-77.
171. Laidlaw D. Vitrectomy for diabetic macular oedema. *Eye (Lond).* 2008;22:1337-41.
172. Swanson E, Izatt J, Hee H. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett.* 1993;18:1864-6.
173. Hee M, Izatt J, Swanson E, Huang D, Schuman J, Lin C, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:325-32.
174. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan A. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T Oft Gaz.* 2008;38:168-75.
175. Filho C, Yehoshua Z, Gregori G, Puliafito C, Rosenfeld P. Optical Coherence Tomography. In: Ryan S, editor. *Retina* 5th ed: Elsevier; 2013. p. 82-91.
176. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J, Stinson W, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178-81.

177. Drexler W, Morgner U, Kartner F, Pitris C, Boppart S, Li X, et al. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1999;24:1221-3.
178. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko T, Stur M, Unterhuber A, et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:695-706.
179. Fujimoto J. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol*. 2003;21:1361-7.
180. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher A. In vivo human retinal imaging by fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002;7:457-63.
181. Huang Y, Cideciyan A, Papastergiou G, Banin E, Semple-Rowland S, Milam A, et al. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2405-16.
182. Kohner E, Dollery C, Paterson J, Oakley N. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1967;16:1-10.
183. Smith R, Lee C. Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:218-22.
184. Chung E, Roh M, Kwon O, Koh H. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:957-63.
185. Gaucher D, Sebah C, Erginay A, Haouchine B, Tadayoni R, Gaudric A, et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:289-96.
186. Duker J, Kaiser P, Binder S, de Smet M, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120:2611-9.
187. Maheshwary A, Oster S, Yuson R, Cheng L, Mojana F, Freeman W. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:63-7.
188. Liang M, Vora R, Duker J, Reichel E. Solid-appearing retinal cysts in diabetic macular edema: a novel optical coherence tomography finding. *Retin Cases Brief Rep*. 2013;7:255-8.
189. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of

- lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:914-20.
190. Colenbrander A, editor *Visual Standards— Aspects and Ranges of Vision Loss International Congress of Ophthalmology*; 2002; Sydney, Australia: International Council of Ophthalmology.
 191. Sim D, Keane P, Zarranz-Ventura J, Fung S, Powner M, Platteau E, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:2353-60.
 192. Ticho U, Patz A. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1973;76:880-6.
 193. Jonas J, Martus P, Degenring R, Kreissig I, Akkoyun I. Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1338-43.
 194. Arend O, Wolf S, Jung F, Bertram B, Postgens H, Toonen H, et al. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus : Dynamic and morphological analysis of perfoveal capillary network. *Br J Ophthalmol*. 1991;75:514-8.
 195. Sander B, Larsen M, Engler C, Lund-Andersen H, Parving H. Early changes in diabetic retinopathy : capillary loss and blood-retina barrier permeability in relation to metabolic control. *Acta Ophthalmol*. 1994;72:553-9.
 196. Dmuchowska D, Krasnicki P, Mariak Z. Can optical coherence tomography replace fluorescein angiography in detection of ischemic diabetic maculopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:731-8.
 197. Reznicek L, Kernt M, Haritoglou C, Kampik A, Ulbig M, Neubauer A. In vivo characterization of ischemic retina in diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:31-5.
 198. Fine B, Brucker A. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1981;92:466-81.
 199. Yanoff M, Fine B, Brucker A, Eagle RJ. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:505-11.
 200. Lee D, Kim J, Jung D, Joe S, Yoon Y. The relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:1080-5.
 201. Yeung L, Lima V, Garcia P, Landa G, Rosen R. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:1158-67.

202. Benitez-Herreros J, Lopez-Guajardo L, Camara-Gonzalez C, Vazquez-Blanco M, Castro-Rebollo M. Association between macular perfusion and photoreceptor layer status in diabetic macular edema. *Retina*. 2015;35:288-93.
203. Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, et al. The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4741-6.
204. Brown D, Wykoff C, Wang R, Croft D, Group ftD-S, editors. DAVE Trial (Diabetic Anti-VEGF): Widefield Guided Panretinal Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Eighteen-Month Results Prospective Trial of 0.3 mg Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Monotherapy vs. Combination Therapy With Ultrawide Field 200° Angiography Guided Targeted-Retinal Photocoagulation. American Academy of Ophthalmology Meeting 2015 Subspecialty Day I Retina; 2015; Sands Expo/Venetian Las Vegas, Nevada.
205. Gandorfer A. Diffuse diabetic macular edema: pathology and implications for surgery. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:88-95.
206. Blumenkranz M, Haller J, Kuppermann B, Williams G, Ip M, Davis M, et al. Correlation of visual acuity and macular thickness measured by optical coherence tomography in patients with persistent macular edema. *Retina*. 2010;30:1090-4.
207. Browning D, Glassman A, Aiello L, Beck R, Brown D, Fong D, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:525-36.
208. Ravalico G, Battaglia P. Exudative retinal detachment subsequent to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 1992;205:77-82.
209. Weinberg D, Jampol L, Schatz H, Brady K. Exudative retinal detachment following central and hemicentral retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:271-5.
210. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Otsuka H, Sonoda Y. Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema. *Retina*. 2014;34:741-8.
211. Gungel H, Altan C. The relationship between fundus fluorescein angiographic findings and serous macular detachment in diabetic macular edema. *Retina*. 2013;33:1895-901.
212. de Smet M, Gad Elkareem A, Zwinderman A. The vitreous, the retinal interface in ocular health and disease. *Ophthalmologica*. 2013;230:165-78.

213. Chang C, Cheng C, Bai C, Peng C, Hu C. Development of vitreomacular interface abnormality in patients with diabetic macular edema. *Taiwan J Ophthalmol.* 2012;2:93-8.
214. Akbar Khan I, Mohamed M, Mann S, Hysi P, Laidlaw D. Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:1078-81.
215. Ghazi N, Ciralsky J, Shah S, Campochiaro P, Haller J. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:747-54.
216. Yoon D, Rusu I, Barbazetto I. Reduced effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on diabetics with vitreomacular interface abnormalities. *Int Ophthalmol.* 2014;34:817-23.
217. Ophir A, Martinez M. Epiretinal membranes and incomplete posterior vitreous detachment in diabetic macular edema, detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:6414-20.
218. Ophir A, Martinez M, Mosqueda P, Trevino A. Vitreous traction and epiretinal membranes in diabetic macular edema using spectral-domain optical coherence tomography. *Eye.* 2010;24:1545-53.
219. Ophir A, Trevino A, Fatum S. Extrafoveal vitreous traction associated with diabetic diffuse macular oedema. *Eye.* 2010;24:347-53.
220. Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw A. Frequency and associations of a taut thickened posterior hyaloid, partial vitreomacular separation and subretinal fluid in patients with diabetic macular edema. *Retina.* 2005;25:883-8.
221. Kaiser P, Riemann C, Sears J, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:44-9.
222. Asami T, Terasaki H, Hirose H, Suzuki T, Horio N, Miyake Y. Vitreoretinal traction maculopathy caused by retinal diseases. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:134-6.
223. Jun J, Duker J, Bauman C, McCabe F, Reichel E, Rogers A, et al. Cystoid macular edema without macular thickening: a retrospective optical coherence tomographic study. *Retina.* 2010;30:917-23.
224. Shin H, Lee S, Chung H, Kim H. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:61-70.
225. Sakamoto A, Nishijima K, Kita M, Oh H, Tsujikawa A, Yoshimura N. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after

- resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1325-30.
226. Chhablani J, Kim J, Cheng L, Kozak I, Freeman W. External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:1415-20.
 227. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina.* 2010;30:774-80.
 228. Forooghian F, Stetson P, Meyer S, Chew E, Wong W, Cukras C, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina.* 2010;30:63-70.
 229. Barthelmes D, Sutter F, Gillies M. Differential optical densities of intraretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3529-34.
 230. Horii T, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Arakawa N, et al. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;119:1047-55.
 231. 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 Ophthalmol.* 2001;239:96-101.
 232. Bolz M, Ritter M, Schneider M, Simader C, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. A systematic correlation of angiography and high-resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116:66-72.
 233. Tso M. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 1982;89:902-15.
 234. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:310-7.
 235. Yohannan J, Bittencourt M, Sepah Y, Hatef E, Sophie R, Moradi A, et al. Association of retinal sensitivity to integrity of photoreceptor inner/outer segment junction in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2013;120:1254-61.
 236. Piccolino F, De La Longrais R, Manea M, Cicinelli S. Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2008;28:1008-12.
 237. Wallow I, Danis R, Bindley C, Neider M, 1988;95:1371–1379. Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1988;95:1371-9.

238. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Foveal cystoid spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:359-67.

8. ÖZET

DİABETİK MAKULA ÖDEMİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ TEMELLİ TANIMLANMASI

DMÖ, DR hastalarında görme kaybının en sık sebebidir. DMÖ tipleri konusunda literatürde çok çeşitli tanımlama ve sınıflandırmalar vardır. DMÖ karakterlerinin öneminin belirlenmesi; görme keskinliği tahmini ve uygulanacak tedavi seçimi açısından gereklidir. Biz çalışmamızda DMÖ'de bu parametreleri belirleyerek DMÖ'nün OCT temelli tanımlanmasını amaçladık. KMD'nin ödem kronikleşmesi sonucunda ortaya çıkan ve olumsuz görsel sonuçla ilişkili bir tablo olduğunu düşünmekteyiz. Bu amaçla çalışmamızda DMÖ'de tam tanımı olmayan KMD'nin tanımını yapmayı ve özelliklerini irdelemeyi amaçladık.

Çalışmamız retrospektif olarak Kasım 2011-Mart 2015 tarihleri arasında kliniğimizde DMÖ tanısı almış ya da takipli olan hastaların OCT görüntülerinin taranmasıyla oluşturuldu. 187 hastanın (92 K / 95 E) 259 gözü çalışmaya dahil edildi. RFF'den sert eksuda varlığı ve lokalizasyonuna bakıldı. FFA'da maküler iskemi, periferik iskemi varlığı ve şiddetleri, ödem tipi belirlendi. OCT görüntüleri KMÖ, VMI bulguları, SFD varlığı, foveal kontür düzgünlüğü, kistlerin iç reflektiviteleri, dış retinal hasar durumu, hiperreflektif nokta varlığı gibi parametreler açısından değerlendirildi. Kistoid dejenerasyon tanımı için fovea merkezine 1000µm mesafe içindeki en büyük kistin horizontal ve vertikal çap düzeyleri ölçüldü. Bu değerlerden sınır değer belirlemek adına ROC analizi yapıldı ve KMD grupları ve özellikleri tanımlandı.

Görme keskinliği ortalama 0.5 ± 0.02 LogMAR, ortalama SFK değeri $474\pm 131\mu\text{m}$ idi. Maküler iskemi varlığı ve şiddetinin artması ile görme keskinliği azalma göstermekteydi. Ödem miktarı maküler iskemi varlığında daha yüksekti. Periferik iskemi varlığı ve şiddeti görme keskinliği ve ödem miktarı üzerine etkili bulunmadı. En sık izlenen ödem tipi (%36.3) fokal tip sızıntıydı. Difüz tip sızıntı görme keskinliğinin en düşük (0.63 ± 0.42 LogMAR), SFK'nın en yüksek ($510 \pm 135\mu\text{m}$) izlendiği ödem tipi idi. Dış retinal hasar, maküler iskemi %48 oranıyla en fazla difüz ödeme eşlik etmekteydi. Gözlerin büyük çoğunluğunda (%96.9) kistik değişiklikler izlendi. SFK görme keskinliği ile orta düzeyde pozitif korreleydi ($r=0.417$). VMI bulguları %79.4 oranında izlendi. VMI bulguları ödem şiddeti ile ilişkisiz, görme keskinliğini etkileyen bir bulgu olarak karşımıza çıktı. En düşük görme keskinliği geniş tabanlı VMT (ortanca 1.10 LogMAR) grubunda sonra ERM (ortanca 0.70 LogMAR) grubunda saptandı. SFD olan gözlerdeki görme keskinliği SFD olmayan gözlerle göre fark göstermezken SFK'ları anlamlı derecede daha fazla idi ($555\pm 127 \mu\text{m} / 454\pm 124\mu\text{m}$). Foveal kontürde ciddi etkilenmenin olduğu grubun görme keskinliği (0.58 ± 0.4 LogMAR) diğer gruplara kıyasla daha düşüktü ($p=0,0001$). Kist iç reflektivitesi ile görme keskinliği arasında ilişki bulunmadı.

En büyük kistin horizontal çapı ve vertikal çapı görme keskinliği ile orta düzeyde pozitif korele bulundu (sırasıyla; $r_s=0,349$, $r=0.419$). En büyük kistin horizontal çapı ve vertikal çapı; dış segment hasarında, maküler iskemi varlığında, ciddi foveal kontür etkilenmesinde ve diffüz ödemde daha yüksek bulundu. En büyük kistin horizontal çapı 450 mikron ve üzerinde olduğunda KMD olarak adlandırdığımız grupta görme keskinliğinin 0.32 altında olduğunun tahmin edilme oranı yani sensitivite %58, en büyük kistin horizontal çapı 450 mikron ve altında olduğunda KMÖ olarak

adlandırdığımız grupta görme keskinliğinin 0.32 ve üzerinde olma olasılığı %73 olarak belirlendi. Vertikal çapta belirlenen 300µm için sensitivite %62, spesifite değeri ise %69'du. Bu sınır değerlere göre KMD ve KMÖ grupları oluşturuldu. KMD gruplarında KMÖ gruplarına kıyasla daha yüksek SFK, dış segment hasarı, foveal kontürün ciddi etkilenmesi, maküler iskemi ve difüz ve karma tipin görülme sıklığı daha fazlaydı.

Kistoid dejenerasyon; fovea merkezinin 1000µm çevresinde yer alan en büyük kistin horizontal çapının 450µm, vertikal çapının 300µm üzerinde olduğu maküler iskeminin, dış retinal hasarın, foveal kontür bozukluğunun, difüz ve karma tip sızıntının daha sık bulunduğu tablo olarak tanımlanabilir. Bu tanım görme keskinliği ve tedaviden beklentiyi tahmin etme konusunda bize yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda DMÖ'yü tarif ederken kullanılması gereken kriterler olarak ödem şiddeti ve görme keskinliği ile anlamlı ilişki gösteren aşağıdaki parametreler kullanılmalıdır:

1. FFA da maküler iskemi durumu, fokal-difüz ödem tipi
2. SFK
3. SFD varlığı
4. VMI bulgularından ERM ve VMT varlığı
5. Dış retinal (ELM, ISOS) hasar durumu
6. Ödemin foveal kontürü etkileme durumu
7. En büyük kistin horizontal ve vertikal çapları

Mevcut veriler bunların ötesinde bir sınıflama yapmanın tanımsal açıdan bir önemi olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: diabetik makula ödemi, kistoid dejenerasyon, optik koherens tomografi

9. SUMMARY

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY BASED DEFINITION OF DIABETIC MACULAR EDEMA

DME is the most common cause of visual deterioration in diabetic retinopathy. There is a lot of definition and classification about the types of DME. To determine the importance of DME characteristics is necessary for predicting visual acuity and choosing appropriate treatment. We aimed to determine these parameters and to be defined DME via optic coherence tomography. We believe that CMD is a result of chronic oedema and may be connected with unfavorable visual outcome. We aimed to define CMD which had no clear definition in DME and to investigate its features.

Our study was designed retrospectively. OCT scans who were diagnosed DME and had been followed up in our department between November 2011 and March 2015 were scanned. Two hundred fifty nine eyes of 187 patients (92 female/ 95 male) were included to the study. The presence and localisation of hard exudates was determined from colour fundus photographs. The presence and intensity of macular ischemia, peripheral ischemia and the type of the edema was evaluated from fundus fluorescein angiography. OCT scans were evaluated in terms of parameters such as cystoid macular edema, vitreomacular interface abnormalities, serous foveal detachment, presence of foveal contour, internal reflectivities of the cysts, disruption of the outer layer bands and presence of hyperreflective dots. The horizontal and vertical diameters of the biggest cyst in the area of 1000 μ m from the center of the fovea were measured for the definition of CMD. The analysis of ROC curve was made to define a cut-off

value from these measurements. The groups of CMD were created with these values and features of CMD were put forward.

The mean visual acuity was 0.5 ± 0.02 LogMAR. The mean central foveal thickness was $474 \pm 131 \mu\text{m}$. The visual acuity was shown as decreasing with the presence and severity of the macular ischemia. Whereas the central foveal thickness was higher when there was macular ischemia. The presence and the severity of the peripheral ischemia had no effect on the visual acuity and the severity of the oedema. The focal leakage (36.3%) was the highest type of the oedema. The visual acuity was the worst (0.63 ± 0.42 LogMAR) and the oedema was the highest ($510 \pm 135 \mu\text{m}$) in the diffuse leakage type. The macular ischemia and the disruption of the outer layer was seen most frequently (both of them, 48%) in the diffuse oedema. Cystic changes were observed almost in all cases (96.9%). The correlation between the central foveal thickness and visual acuity showed medium degree positive correlation ($r=0.417$). Vitreomacular interface abnormalities were found at a rate of 79.4%. These abnormalities was unrelated with the severity of DME but related with the visual acuity. The broad base VMT had the worst visual acuity (median 1.10 LogMAR) after than ERM had the second worse visual acuity (median 0.70 LogMAR). The visual acuity was showed no difference between the eyes which had subfoveal detachment and the eyes which had no detachment. Unlike visual acuity, the central foveal thickness was higher in the eyes which had SFD ($555 \pm 127 \mu\text{m}$) than in the eyes which had no detachment ($454 \pm 124 \mu\text{m}$). The visual acuity when the absence of foveal contour (0.58 ± 0.4 LogMAR) was lower than groups of the protection of the contour and mild affected ones. There was no relationship between the internal reflectivity of the cyst and the visual acuity.

The correlation between the horizontal, vertical diameters of the biggest cyst and visual acuity showed medium degree positive correlation ($r_s=0,349$, $r=0.419$). The horizontal and vertical diameters of the biggest cyst was higher when there was macular ischemia, disruption of outer retinal layer, loss of foveal contour and diffuse oedema. When the horizontal diameter was and above $450\mu\text{m}$ we defined this group as CMD. In this group the predictability of visual acuity as lower than 0.32 namely sensitivity was 58%. When the horizontal diameter was lower than $450\mu\text{m}$ we defined this group as CME. In this group the predictability of visual acuity as and higher than 0.32 namely specificity was 73%. Sensitivity was 62% and specificity was 69% for the determined $300\mu\text{m}$ value in the vertical diameter. According to this cut-off values CMD and CME groups were formed. Central foveal thickness, outer retinal layer disturbance, loss of foveal contour, macular ischemia, diffuse and mixed oedema was observed higher in the CMD groups than CME groups.

The cystoid degeneration can be defined as when the horizontal diameter of the biggest cyst in the area of $1000\mu\text{m}$ from the center of the fovea was above $450\mu\text{m}$, vertical diameter was above $300\mu\text{m}$ and together with the macular ischemia, the disruption of outer retinal layer, the loss of foveal contour and diffuse, mixed oedema. This definition can be a guide for professionals to predict the visual acuity and expectation of the treatment.

In our study we determined the criterias related with the visual acuity and the severity of oedema needed when describing DME. These parameters are;

1. Macular ischemia, focal-diffuse oedema type in FFA
2. Central foveal thickness
3. Subfoveal detachment
4. ERM and VMT in vitreomacular interface abnormalities

5. Outer retinal layer (ELM /ISOS) disturbance
6. The presence of foveal contour
7. The horizontal and vertical diamaters of the biggest cyst

We thought that there is no importance to classify DME except those parameters according to our datas.

Keywords: cystoid degeneration, diabetic macular edema, optical coherence tomography

10. ÖZGEÇMİŞ

- **Adı-Soyadı:** Nuriye Gökçen YALÇIN
- **Doğum Yeri ve Tarihi:** Ankara / 27.11.1986
- **Eğitimi :** 2010 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
2004 Sivas Selçuk Anadolu Lisesi
1997 Isparta Ülkü İlkokulu
- **Yabancı Dili:** İngilizce
- **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:** Türk Oftalmoloji Derneği
- **Bilimsel Etkinlikleri:**

1. Karaca EE, Özdek Ş, Yalçın NG, Ekici F. Reproducibility of choroidal thickness measurements in healthy Turkish subjects. Eur J Ophthalmol. 2014 Mar-Apr;24(2):202-8
2. Karaca EE, Ekici F, Yalçın NG, Çiftçi TU, Özdek Ş. Macular choroidal thickness measurements in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath.2015 Mar;19(1):335-41
3. Yuksel E, Yalcin NG, Kilic G, Cubuk MO, Ozmen MC, Altay A, Çağlar K, Bilgihan K. Microbiologic Examination of Bandage Contact Lenses Used after Corneal Collagen Cross-linking Treatment. Ocul Immunol Inflamm. 2015 Aug 24:1-6
4. Karaca EE, Özdek Ş, Özmen MC, Dursun A, Yalçın NG. Safety of Polyacrylamide 1.5% Left in Anterior Chamber in Combined Phacoemulsification and Pars Plana Vitrectomy Surgery. Curr Eye Res. 2015 Aug 19:1-6