

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DIYABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ENJEKSİYONU ÖNCESİ KİST İÇİ
VE RETİNA KATLARINDAKİ REFLEKTİVİTE İLE GÖRME
KESKİNLİĞİ,SANTRAL MAKULA KALINLIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.M.Furkan BALCI

Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

2017

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ OLAN HASTALARDA
İNTRAVİTREAL RANİBİZUMAB ENJEKSİYONU ÖNCESİ KİST İÇİ
VE RETİNA KATLARINDAKİ REFLEKTİVİTE İLE GÖRME
KESKİNLİĞİ,SANTRAL MAKULA KALINLIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.M.Furkan BALCI

Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof.Dr.V.Levent KARABAŞ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nurşen YÜKSEL

Etik Kurul Onayı : KOU KA EK 2016/244

ÖNSÖZ

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimime başlarken var olan heyecan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan ayrılıyorken bir burukluğa dönüştü. Eğitimime verilen emekler ise bu burukluğun bir tesellisi oldu.

Asistanlık hayatım boyunca her ne kadar çok çalışma fırsatı bulamasam da kliniğimize verdiği emek ve oluşturduğu disiplin sayesinde varlığını ulu bir çınar gibi hissettiğimiz değerli hocamız Prof.Dr.Yusuf Çağlar'a, klinik ve cerrahi açıdan beraber çalışmaktan büyük fayda edindiğim Prof.Dr.Nurşen Yüksel'e, işine olan aşkına hayran kaldığım Prof.Dr.Levent Karabaş'a, benim için erken olan ayrılışına hep üzüldüğüm Prof.Dr.Özgül Altıntaş'a, başından beri üzerimde çok emeği olan bu tezin hazırlanmasında çok katkısını gördüğüm Doç.Dr.Berna Özkan'a, cerrahi pratiğime fedakarca katkılar sunan Yrd.DoçDr.Dilara Pirhan'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Sağlık hizmetinin vazgeçilmezleri hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma,

Bu uzun süreçte başından bugüne her daim desteklerini gördüğüm sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Zahmetli geçen asistanlık hayatım boyunca çok desteğini gördüğüm eşim Semra'ya,

Asistanlık hayatımın ilk günlerinde aramıza katılan ve varlığıyla hep mutluluk kaynağımız olan sevgili oğlum Asım'a sonsuz şükran ve minnetlerimi sunarım.

İÇ KAPAK SAYFASI.....	2
ÖNSÖZ.....	3
SİMGE-KISALTMALAR.....	5
TABLolar-ŞEKİLLER.....	7
ÖZET.....	8
ABSTRACT.....	10
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2-GENEL BİLGİLER.....	14
2.1-Retina Anatomisi.....	14
2.2-Retinanın Kan Dolaşımı:.....	17
2.3-Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Ve Risk Faktörleri:.....	20
2.4-Diyabetik Retinopatinin Patogenezi.....	24
2.5-Diyabetik Makulopati:.....	26
2.6-Diyabetik Makülopatide Tanı.....	28
3-MATERYAL-METOD.....	42
4-BULGULAR.....	48
5-TARTIŞMA.....	56
6-SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
7-KAYNAKLAR.....	64

SİMGE-KISALTMALAR

AGE:Advanced Glycosylation Endproducts

CRP:C Reaktif Protein

DDCT: The Diabetes Control and Complications Trial

DMÖ:Diabetik Makuler Ödem

DR:Diabetik Retinopati

DRCRnet:Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

EİDGK:En iyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ELM:Eksternal Limitan Membran

ETDRS:Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FAZ:Foveal Avasküler Zon

FFA:Fundus floresein anjiyografisi

FGF:Fibroblast Büyüme Faktörü

ICAM-1:Intraselüler Adezyon Molekülü 1

IRMA:İntraretinal mikroanevrizma

ISOS:Inner segment-Outer Segment(Fotoreseptörlerin İç ve Dış Segmentleri)

IVH: İntravitreal hemoraji

IVTA:İntravitreal triamsinolon asetonid

KMÖ:Kistoid maküler ödem

KRB:Kan Retina Bariyeri

LFK:Laser Fotokoagulasyon

MA:Mikroanevrizma

MH:Mikrohemoraji

NPDR:Non Proliferatif Diabetik Retinopati

NV:Neovaskülarizasyon

NVD: Neovascularization of the disc

OCT:Optik Koherens Tomografi

PANFK:panretinal fotokoagulasyon

PDR:Proliferatif Diabetik Retinopati

RAS:Renin Anjiotensin Aldosteron

RPE:Retina Pigment Epiteli

SMK:Santral Makula Kalınlığı

TGF β :Transforming Growth Faktör β

TNF- α :Tümör Nekrozis Faktör α

UKPDS: The United Kingdom Prospective Diabetes Study

VEGF:Vasküler Endotelyal Growth Faktör

vWF:von Willebrand Faktör

YBMD:Yaşa bağlı Makula Dejeneresansı

ZO:Zonula Okludens

TABLolar-ŞEKİLLER

Şekil 1:Retina Katları	15
Şekil 2:Major Vasküler Arkadlarla Çevrelenmiş Makula ve Bölümleri(12).....	16
Şekil 5:OKT'de Retina Katları	31
Şekil 6:Kistoid Makula Ödemi.....	33
Şekil 7:Subretinal Sıvı İle Birlikte Kistoid Makula Ödemi.....	33
Şekil 8: Reflektivite Ölçümü(1:Kist İçi,2:Vitreus,3:Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümü).....	44
Şekil 9: Plot Profile yöntemi ile Retina Katları Reflektivite Ölçümü.....	45
Şekil 10: 1. ayında makula ödemi gerilemiş hasta.....	46
Şekil 11: 1. ayında ödemi gerilemiş subretinal sıvısı sebat eden hasta.....	46
Şekil 12:Enjeksiyon Tekniği.....	47
Şekil 13:Santral Makula Kalınlığı Ortalaması.....	50
Şekil 14:Retina Pigment Epitel Reflektivitesi Değişimi	51
Şekil 15:ELM Reflektivitesi Değişimi	53
Şekil 16:Elipsoid Zon Reflektivitesi Değişimi	54
Tablo 1:Demografik Veriler	48
Tablo 2:Enjeksiyon Öncesi Görme Keskinliği-Santral Makula Kalınlığı İlişkisi	49
Tablo 3:Aylara göre bulgular.....	49
Tablo 4:Reflektiviteler ile Aylara Göre Bulgular	52
Tablo 5:Görme Keskinliği-SMK ile Reflektivite İlişkisi(Aylara Göre).....	52
Tablo 6:Toplam Enjeksiyon Sayısı ile Enjeksiyon Öncesi Değerlerin İlişkisi.....	55

ÖZET

Amaç: Ciddi ve yaygın bir körlük nedeni olabilen diabetik makuler ödemin tedavisinde yaygın kullanılan anti VEGF ajanlardan ranibizumab ile tedavisinin görme keskinliği ve makula kalınlığı üzerine etkisinin kist içi ve retina katları reflektivitesi arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Metod: Toplam 22 hastanın 35 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ön segment muayenesi, göz içi basınç ölçümü ve dilate fundus muayeneleri yapıldı. Kistoid makula ödemi tanısı OKT ve FFA ile desteklendi. FFA bulgularında proliferatif retinopati bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Daha önce intravitreal ranibizumab tedavisi almış olan, vitrektomi cerrahisi geçirmiş olan, son altı ay içerisinde laser fotokoagülasyon tedavisi almış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara steril şartlarda intravitreal ranibizumab tedavisi uygulandı.

Görüntüler JPEG formatında, gri skalada olacak şekilde OKT cihazından alındı. Görüntü işleme yazılımı olarak Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD) kullanıldı. Enjeksiyon öncesi kist içi, RPE, ELM, elipsoid zon reflektiviteleri ölçüldü. RPE, ELM, elipsoid zon reflektiviteleri enjeksiyon sonrası 1, 3 ve 6 aylarda tekrar ölçüldü.

Sonuç: Enjeksiyon öncesi görme keskinliği ile 1. ay görme keskinliği ($p < 0,001$), 3. ay görme keskinliği ($p = 0,014$), 6. ay görme keskinliği ($p = 0,030$) arasında anlamlı artış gözlemlendi. Enjeksiyon öncesi santral makula kalınlığı ile 1. ay santral makula kalınlığı ($p = 0,048$), 3. ay santral makula kalınlığı ($p < 0,001$), 6. ay santral makula kalınlığı ($p = 0,015$) arasında anlamlı farklılık bulundu. Enjeksiyon öncesi kist içi reflektivite ile 1. ay santral makula kalınlığı ($p = 0,003$) arasındaki korelasyon anlamlı bulundu. Enjeksiyon öncesi retina pigment epitel reflektivitesi ile enjeksiyon öncesi santral makula kalınlığı ($p = 0,024$), 3. ay santral makula kalınlığı ($p = 0,015$) ve 6. ay santral makula kalınlığı ($p = 0,037$) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Enjeksiyon öncesi eksternal limitan membran reflektivitesi ile 1. ay görme keskinliği ($p = 0,046$) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Elipsoid zon reflektivitesi ile enjeksiyon öncesi SMK ($p = 0,011$) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Elipsoid zon reflektivitesi ile enjeksiyon öncesi SMK ($p = 0,011$) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.

Tartışma: Ranibizumab DMÖ tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Reflektivite ile tedaviye cevap arasında daha kuvvetli ilişkiler daha geniş hasta popülasyonunun olduğu çalışmalarda edinilebilir.

Anahtar Kelimeler:Ranibizumab,Diabet,Makuler Ödem,Reflektivite



ABSTRACT

Discussion: Ranibizumab is commonly used in the treatment of diabetic macular edema. Stronger associations between reflectivity and response to treatment may be acquired by researches including larger patient populations.

Results: There was a statistically significant increase between the best corrected visual acuity(BCVA) before injection and BCVA at the first month ($p<0,001$), BCVA at the third month ($p:0,014$), BCVA at the sixth month ($p:0,030$). There was a statistically significant difference between central macular thickness(CMT) before injection and CMTs at the first month($p:0,048$), the third month($p<0,001$), at the sixth month($p:0,015$). It was found that there was a statistically significant correlation between the reflectivity within the cyst before injection and the CMT at the first month($p:0,003$). On the other hand, between the reflectivity of retinal pigment epithelium before injection and the CMTs before injection($p:0,024$), at the third month($p:0,015$), at the sixth month($p:0,037$) was found a statistically significant negative correlation. Moreover, there was a statistically negative correlation between the reflectivity of the external limiting membrane before injection and the BCVA at the first month($p:0,046$). There was a statistically significant negative correlation between reflectivity of ellipsoidal zone and the values of the CMT before injection($p:0,011$)

Method: 22 patients, 35 eyes of them, were included. The best corrected visual acuity determination, anterior segment examination, intraocular pressure measurement and dilated fundus examination were performed. OCT and FFA were used to diagnose the cystoid macular edema. Patients with the signs of proliferative retinopathy in the fundus fluorescein angiography were excluded from the study. Patients with the history of previous intravitreal ranibizumab injection, previous vitreoretinal surgery and treatment with laser photocoagulation within the last six months were not included in the study. Under sterile conditions, intravitreal injections were performed. The images were taken by the Oct machine in the JPEG format on the grey scale. IMAGE J(National Institutes of Health, Bethesda, MD), an image printing software, was used. The reflectivities of rpe, elm, ellipsoidal zone and the reflectivity within cyst were measured before injection. The reflectivities of the rpe, elm and ellipsoidal zone were measured again at the first, third and sixth months after the injection was done.

Purpose: To evaluate the relationship between the effect of Ranibizumab treatment, one of the anti VEGF agents used widely in the treatment of diabetic macular edema, a serious and common reason of the blindness worldwide, on the best corrected visual acuity and the central macular thickness, and the reflectivities within cyst and intraretinal layers.

Key Words:Ranibizumab,Diabetes,Macular Edema,Reflectivity



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus insülin hormonunun yetersizliği, etkisizliği ya da doku cevapsızlığı nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Dünya çapında yaygın prevalansı ve neden olabileceği ciddi komplikasyonları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. 2013 yılında dünya çapında 382 milyon insanın diabetli olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının 2035'te iki katına çıkacağı öngörülmektedir. (1)

Diabetik Retinopati ise yaygın bir mikrovasküler komplikasyonu olup çalışan yaş grubunda körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. (2) Diabetli hastaların üçte birini etkilediği bilinmektedir. Görmeyi tehdit edici bir komplikasyonu olan diabetik maküler ödem ise tüm diabetlilerin %7'sinde görülmektedir. (3) Aşağıda bahsedileceği üzere hiperglisemi, hipertansiyon gibi sistemik faktörlerin kontrolü ve düzenli dilate fundus muayeneleri diabetik retinopatinin ve buna bağlı görme kaybının azaltılmasına dair açık kanıtlar vardır.

Ülkemizde 1998'den 2010 yılına kadar olan dönemde diabetin sıklığı %90 artmış olup %13.7 ye yükselmiştir. (4)

Uzun süreli diabet tanısı, kan şekerinin kötü regülasyonu ve hipertansiyon gibi ek hastalıklar diabetik retinopatinin başlangıcında ve ilerlemesinde önemli olduğu gibi görülme sıklığını da artırmaktadır. (3,5,6) Bu nedenle ülkemiz için de önlenabilir görme kaybı nedenleri açısından dikkate değer bir risk oluşturmaktadır. Çalışma konumuz olan diabetik maküler ödem ise diabete bağlı görme kaybının en önemli nedenidir. (7)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ne göre dünyada yaklaşık 200 milyon diyabetik hasta bulunmaktadır. WHO, diyabetlilerde klinik olarak anlamlı maküla ödemi (KAMÖ) saptanma oranında % 25-30 olarak vermektedir. (8) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grubu tarafından diabetik maküler ödemin tedavisi için önerilen lazer fotokoagülasyon (LFK) yerini son yıllarda artan göz içi kortikosteroid ve anti VEGF enjeksiyonlarına bırakmıştır. Yapılan çalışmalar ranibizumabın görme keskinliğinin korunması ve artırılmasında daha üstün olduğunu göstermiştir. (9)

VEGF diabetik maküler ödem patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. DMÖ'lü hastalarda hem vitreus hem de ön kamarada artmış olmakla birlikte düzeyi DMÖ ciddiyetiyle korele bulunmuştur. (10)(11)

Diabetik makuler ödemde doku içine sızan sıvı ve proteinler nedeniyle kistler içinde reflektivite değişebilmektedir. Bu tez çalışmasında ciddi ve yaygın bir körlük nedeni olabilen kistoid tipte diabetik makuler ödemin yaygın kullanılan anti VEGF ajanlardan ranibizumab ile tedavisinin görme keskinliği ve makula kalınlığı üzerine etkisinin kist içi ve retina katları reflektivitesi arasındaki ilişkisini araştırdık.



2-GENEL BİLGİLER

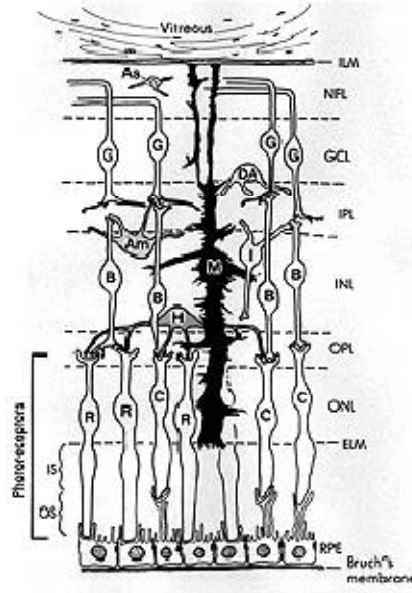
2.1-Retina Anatomisi

Gözün en iç tabakası olan retina nöroektoderm kökenlidir. Dışta retina pigment epiteli (RPE) ve içte nörosensoryal retina olmak üzere iki katmanı vardır. Bunların arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Sensoryal tabaka ile RPE arasındaki bu potansiyel fizyolojik boşluğa, "subretinal alan" denir. Nörosensoryal retina ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata haricinde anatomik bir yapışıklık yoktur.

Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşmaktadır..

İçten dışa doğru şu şekildedir:

- 1-İç limitan membran
- 2-Sinir lifleri tabakası
- 3-Ganglion hücreleri tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka
- 6-Dış pleksiform tabaka
- 7-Dış nükleer tabaka
- 8-Dış limitan membran
- 9-Koni ve basiller
- 10-Retina pigment epiteli.



Şekil 1:Retina Katları

İç limitan membran(ILM), Sinir lifi tabakası(NFL), Ganglion hücre tabakası(GCL), İç plexiform tabaka(IPL), İç nükleer tabaka(INL), Dış plexiform tabaka(OPL), Dış nükleer tabaka(ONL), Dış limitan membran(ELM), Koniler(C), Basiller(R), Retina pigment epiteli(RPE),

Makula :

Santral görmenin %90'ını sağlayan makula topografik olarak 4 kısımda incelenir:

1-Fovea:

Fovea, santral retinanın vitreusa bakan iç yüzünde hafif bir çöküklüktür.Yaklaşık 1,5mm çaplı alandır. Foveada sinir lifleri,ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları yoktur.Fotoreseptör olarak sadece koniler bulunur.

2-Foveola:

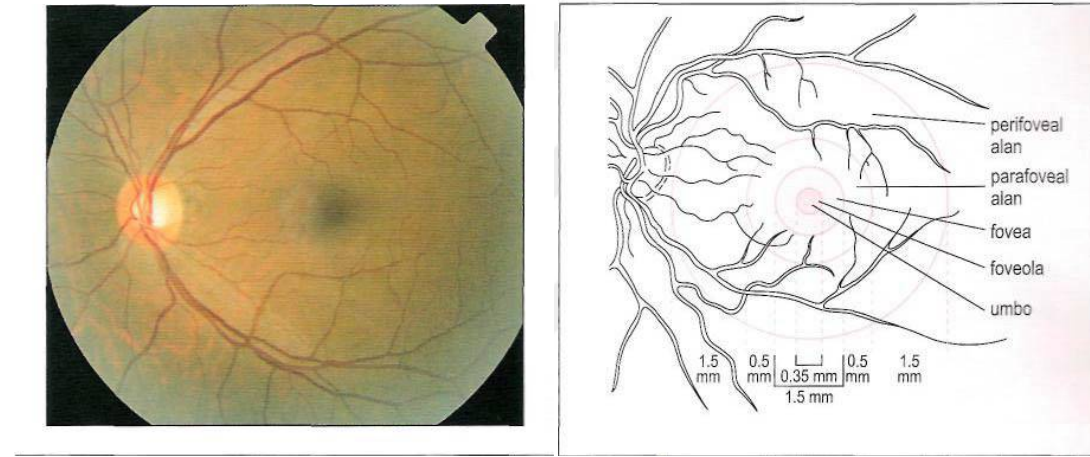
350 mikron çapında,150 mikron kalınlığında olan foveola sadece konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur.Avaskülerdir.Kapillerlerin oluşturduğu halka ile çevrilidir.Bu nedenle 250-600 mikron genişliğindeki foveal avasküler zon oluşmuştur.Foveolanın merkezinde çapı 150-200 mikron olan ve en keskin görüşü sağlayan umbo bulunur.

3-Parafovea:

Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki bölgedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar regülerdir.4-6 tabaka ganglion hücresi,7-11 tabaka bipolar hücre içerir.hücreler bu bölgenin periferinde sayı bakımından azalma gösterir.

4-Perifovea:

Foveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğindeki bölgedir. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve bipolar hücre tabakası içerir.



Şekil 2:Major Vasküler Arkadlarla Çevrelenmiş Makula ve Bölümleri(12)

Periferik Retina

Ekvator:

Yaklaşık 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında yer alan yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir. Vorteks venleri ekvatorunda, saat 1,5, 7 ve 11 kadrantları hizasında yer almaktadır. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serrata da 60 mm'dir.

Ora Serrata:

Ekvator ile pars plana arasındaki bölgedir. Nöral retina ora serratada sonlanıp siliyer cisim ile birleşmektedir. Ora serratada fotoreseptör bulunmamaktadır. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli birleşmektedir ve bu birleşim sayesinde retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenir. Retina, ora serratada 20-30 adet parmaksı uzantılar ile testere dişi görünümü oluşturur.

Pars plana:

Pars plana, retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasındaki alandır. Siliyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki bölgedir. Pars plana siliyaris, siliyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

Vitreus:

Arka kamara arkasındaki boşluğu dolduran saydam, jel kıvamında yaklaşık 4 mililitre hacminde bir maddedir. %99'u sudur. Sudan daha visköz bir yapıdadır. Yaşlandıkça sıvı içeriği artar. Önde siliyer cismin pigmentsiz epiteline sıkıca bağlanmıştır. Arkada optik disk çevresine yapışmıştır.

2.2-Retinanın Kan Dolaşımı:

Retinanın dış pleksiform tabakaya kadar uzanan dış bölgesini koryokapillaris ile koroidal dolaşım, iç kısmını oftalmik arterin ilk dalı olan santral retinal arter ve dalları besler. Oftalmik arterin santral retina arterinden sonraki dalları olan kısa ve uzun arka siliyer arterler globa optik sinir etrafından girerler. Posterior koryokapillaris kısa arka siliyer arterlerden, anterior koryokapillaris ise uzun arka siliyer arterlerden ve ön siliyer arterlerden beslenmektedir.

Santral retinal arterin lamina kribrozayı geçerken damar duvarının kalınlığı %50 oranında azalır, iç elastik lamel katı kaybolur ve orta adale katı inceler. Bu değişiklik sonucunda üst ve alt papiller ana dallar da dahil olmak üzere retinada gözlenen temporal ve nazal tüm dallanmalar arterioldür. Retina kapillerleri çoklu arteriyoler bağlantılar

içermektedir. Böylelikle bir besleyici damarın kapanması ile kapiller yatakta dolaşım durmaz. Kapillerler, sinir lifleri katında yüzeyel ağ ve iç nükleer katta intraretinal ağ olmak üzere birbiriyle ilişkili iki kat oluştururlar. Arteriyel anomaliler daha çok sinir lifleri katındaki yüzeyel ağı etkilediği görülürken, diyabet gibi venöz anomaliler ise iç pleksusu tutmaya eğilimlidirler. Retina kapillerlerinde endotel hücreleri düzenli bir dizilim gösterir ve terminal barlarla birbirine bağlı olup kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisit hücreleri endotel hücrelerinden bazal membranları ile ayrılır ve bu bariyerin korunmasında önemli rolleri vardır. Retina venleri de arterlerin dağılımına benzer bir yol izler. Yapısı az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından ibarettir. Arterlerin çaprazladığı bölgelerde aynı adventisyayı paylaşırlar ve santral retinal ven arterin girdiği yerden optik siniri terk eder.

1-Arterler:

Retinanın nöroserebral katı santral retinal arterden ve eğer varsa, silioretinal arterden beslenir. Santral retinal arter oftalmik arterin dalıdır. Optik sinir içine papilladan 1 cm uzaklıkta girer. Papillanın merkezinde ilk olarak alt ve üst ve sonra da temporal ve nazal dallara ayrılarak retinada yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitan zar katında seyreder.

Silioretinal arter; koroidden, papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papillanın temporal kenarından çıkarak maküla bölgesini besler. FFA'da, retina arterlerinden önce, koroid ile beraber boyanma gösterir. Silioretinal arter, olguların ancak %5- 20'sinde görülür.

2 -Venler :

Ora serratada venler, arterlerin sonlandığı yerin daha periferinden başlarlar. Ekvatordan itibaren ise arterlerle birlikte seyrederler ve papillada toplanarak santral retinal veni oluştururlar. Arterler ve venler sık sık çaprazlaşırlar. Çaprazlaşma bölgelerinde aynı kılıf içinde olduklarından arteriyosklerozda arter vene bası yapar(Gunn belirtisi). Santral retinal ven önce oftalmik vene, sonra da kavernoöz sinüse dökülür. Venlerin çapı arterlere göre daha geniştir. Arter çapının ven çapına oranı 2/3' tür.

3-Kapillerler:

Retina arteriyolları ile venülleri arasında kapillerler bulunur. Koryokapillerlerin duvarlarında geniş pencerelemeler bulunmasına ve geçirgen olmalarına karşılık, retina kapillerlerinin duvarları geçirgen değildir. RPE dış, retina kapillerleri de iç kan-retina bariyerini oluştururlar. Kapillerlerin bazal zarının iç kısmında, birbirlerine zonula okludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Perisit/endotel hücresi oranı 1/1' dir.

Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ağ şeklinde mevcuttur. Yüzeysel kapillerler retina sinir lifleri katında derin kapillerler ise iç nükleer ve dış pleksiform katların birleşme yerinde bulunurlar. Derin kapillerler, yüzeysel kapillerlerinden kaynaklanırlar ve dikine gelen kapillerlerle bağlanırlar. Dış pleksiform kat, retina kapillerleriyle beslenen bölge ile koroidden beslenen katlar arasında kalmaktadır.(13)

Maküladaki retinal damarlar, endotelial hücrelerin bariyer özelliğini koruyan Müller hücrelerinin sonlanmaları ile (ganglion hücre tabakası pleksusunda ise astrosit sonlanmaları ile) çevrenirler. Glial hücreler, vasküler endotel tarafından sağlanan, bariyeri güçlendiren (örneğin glial hücre kökenli nörotrofik faktör) veya zayıflatan TGF- β (transforming growth faktör- β) , FGF (fibroblast growth faktör), TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) gibi faktörleri salgılayabilir. Endotelial hücrelerin bariyer fonksiyonlarını kontrol eden en önemli moleküllerden biri, vasküler endotelial growth faktör (VEGF)'dür.(13)

Kan-Retina Bariyeri (KRB)

Dış KRB, komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri olan zonula okludens ve zonula adherensler aracılığı ile oluşturulmaktadır.

İç KRB ise retinadaki kapiller endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan tarafından oluşturulmaktadır.

2.3-Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Ve Risk Faktörleri:

Diyabetik hasta popülasyonu araştırıldığında, diyabetik makula ödemi prevalansı %10 olarak saptanmıştır. Bu oran diyabetin süresiyle doğrudan ilişkilidir ve 20 yılı aşkın diyabetlilerde prevalans %25'e yükselmektedir.(14)(15) ABD'de yapılan bir çalışmada tip 2 DM da %40, tip 1 DM % 86 oranında diyabetik retinopati geliştiği görülmüştür. (16)

Diyabetik makula ödemi prevalansının, diyabetin başlangıç yaşıyla yakından bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Otuz yaşından önce diyabet tanısı konmuş tip I diyabetli hastalarda, 15 yaşından önce makula ödemi görülmez. Bu olgularda, 10. yıl sonunda makula ödemi prevalansı %0.5 olarak bulunmuştur. Otuz yaşından sonra tanı konmuş ve insülin kullanan hastalarda diyabetik makula ödemi insidansının 10.yıl sonunda %10 olduğu bildirilmiştir (17)

DR'li gözlerde, diyabetik makula ödemi insidansı, retinopatinin şiddeti arttıkça artar. Bir çalışmada,makula ödemi insidansı hafif DR'de %3, orta-şiddetli nonproliferatif DR'de %38 ve proliferatif DR'de %71 olarak bulunmuştur (18)

DMÖ hakkında yapılan tüm epidemiyolojik araştırmaların derlendiği bir çalışmada 10 yıl üzerinde Tip I DM olan hastalarda %90 civarında herhangi bir evrede DR izlenirken yaklaşık %20 oranında DMÖ saptanmaktadır. 10 yıldan daha uzun süredir Tip II DM hastası olanlarda bu oranlar sırasıyla %60 ve %14'tür.(19) Aynı çalışma tüm diyabetli hastalarda yaklaşık %6 oranında klinik anlamlı makula ödemi saptandığı bildirilmektedir. (20)

Türkiye'de ise Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından yapılan çalışmaya göre diyabetik hastalarda DMÖ olan olguların oranı %14,2 dir.(21)Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi, makula ödemi görülme riskini anlamlı olarak yükseltmektedir.

Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışmasında 15 yıldan fazla hastalık süresine sahip tip 2 diyabetli hastalarda düşük olarak değerlendirilen %6,8-9,7 arası HbA1c seviyelerinde %18,1 oranında,yüksek sayılan %13,2-19,2 arası HbA1c seviyelerinde ise %36,4 oranında makula ödemi geliştiği görülmüştür. (22,23)

25 yıllık takip sonuçlarına bakıldığında zaman tip 1 diabetli hastaların hemen hepsi (%97) zaman içinde retinopati geliştirmiştir. Bunların %43'ü proliferatif retinopati,%29'u makuler ödem olmak üzere yaklaşık üçte ikisi görmeyi tehdit edici özelliktedir.(23,24)

Bununla beraber aynı çalışma son 15 yılda diabetik retinopatinin yıllık insidans ve progresyonunda azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun nedeni gelişen diabet tedavi seçenekleri ve kontrolü sağlanmış glukoz düzeyleri olabilir.

Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HbA1c seviyelerinde her %1'lik artış için makular ödem ortaya çıkışında 1,44 kat göreceli risk artışı olduğu bulunmuştur. (25)

Diabetik retinopatinin görmeyi tehdit eden antiteleri makulopati(makuler ödem ve foveal iskemi),neovaskülarizasyon(vitreus kanaması ve retina dekolmanı) ve neovasküler glokom şeklindedir.(26)

Diabetik makulopatinin ortaya çıkışını etkileyebilecek pek çok faktör mevcuttur. Bu faktörler, sistemik ve göze ait faktörler olarak iki grupta incelenebilir.

Sistemik faktörler:

***Diabetin metabolik kontrolü:**

DR ve makulopatinin ortaya çıkışını ve prognozunu etkileyen en önemli sistemik faktördür. Bugün için, kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolünün retinopati ve makulopati oluşumunu geciktirdiği ve mevcut retinopatinin progresyonunu yavaşlattığı kabul edilmektedir.

Birleşik Krallık Prospektif Diabet Çalışması (UKPDS) ve Diabetin Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) gibi iki büyük klinik çalışmada sıkı glisemik kontrolün hem tip 1 hem de tip 2 diabette diabetik retinopati gelişim ve ilerlemesini önlediğine dair güçlü kanıtlar bulunmuştur.(27) Yine DCCT çalışmasında intesif diabet tedavisinin diabetin nefropati(%50), nöropati(%60) komplikasyonlarına nazaran en çok göz komplikasyonlarını (%76) azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada Hba1c düzeyindeki bir puanlık düşüşün(ör:%9'dan %8'e) retinopati riskini %30-40 düşürdüğü görülmüştür.(28)

*** Diyabetin türü, süresi ve hastanın yaşı:**

Diyabetik makulopatinin seyrinin, 30 yaşından sonra diyabet tanısı konmuş ve insülin kullanan tip II diyabetli hastalarda, insülin kullanmayan tip II diyabetli hastalara göre daha ağır olduğu bilinmektedir.

Diyabetik makulopati gelişme riski, diyabetin süresiyle doğrudan ilişkilidir ve diyabetin süresi uzadıkça, diyabetik makulopati gelişme riski de artar. Hastanın yaşı arttıkça, kan-retina bariyerindeki değişiklikler ve retinanın pompa fonksiyonlarının zayıflaması gibi etmenler nedeniyle diyabetik makulopatinin seyri ve prognozu daha da kötüleşmektedir.

*** HT, nefropati ve diğer sistemik faktörler:**

ETDRS ve WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study) raporlarına göre, sistemik HT ve yüksek sistolik kan basıncı DR ve makulopati gelişimi üstüne dolaylı etkide bulunmaktadır. Diyastolik kan basıncı yüksekliği ise, özellikle tip II diyabetli hastalarda, diffuz makula ödemi gelişimini hızlandıran, şiddetini arttıran ve tedavi sonrası prognozu olumsuz etkileyen çok önemli bir etmendir.(5)

UKPDS çalışmasında tip 2 diabetli hastalarda sıkı kan basıncı kontrolünün mikrovasküler hastalık riskinde %37,retinopati riskinde %34,görme keskinliğinin bozulması riskinde %47 lik bir azalma olduğunu göstermiştir.(27)

Bununla beraber Renin Anjiotensin Aldosteron (RAS) sistemini etkileyen ilaçların hipotansif etkilerinden bağımsız olarak retinopati ilerlemesini azaltıcı etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır.(29)

Diüretik kullanımı ve diyaliz de, renal yetmezliği olan hastalarda diyabetik makula ödemi için önemli risk faktörleridir. DCCT çalışması hem tip 1 hem tip 2 diabet hastalarında ciddi retinopati açısından kalıtsal yatkınlık olduğuna dair bulgular sunmuştur.(30)

Bir meta analiz sonucuna göre de diyabetik retinopati ile ilişkili olabilecek birkaç gen(ör:Aldoz Redüktaz geni) tanımlanmıştır.(31)

Bu faktörlerin dışında, kardiyovasküler hastalık, proteinuri, cinsiyet, sigara kullanımı, anemi,hipotiroidizm,obezite gibi faktörler, makulopatinin ortaya çıkışında, zayıf da olsa etkili risk faktörleridir .(5,15,17,32)

***İnflamasyon**

Hayvan modellerinde ve insan çalışmalarında kronik inflamatuvar süreçlerin ve glukoza bağlı arteriolar endotelial disfonksiyonun DR ve DMÖ gelişimi, ilerlemesi ve ağırlaşması üzerine etkili olduğuna dair kanıtlar vardır.(33)

Nitekim çalışmalar göstermiştir ki diabetik retinopati hastaların vitreus ve serum örneklerinde artmış sitokin,kemokin ve adezyon molekülleri seviyeleri mevcuttur.(34)

Ayrıca toplum tabanlı çalışmalarda inflamasyon ve endotelial aktivasyonun sistemik belirteçleri(ör:CRP,ICAM-1,vWF) diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak retinopati ile ilişkilidir.(3)(35)

***Göze ait faktörler:**

Arka vitreus dekolmanı, glokom, karotid arter tıkanıklığı, katarakt cerrahisi ve YAG-laser kapsulotomi, santral ya da dal retina ven tıkanıklıkları, diyabetli bir hastada, makulopatinin ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen göze ait risk faktörleridir.(15)

2.4-Diyabetik Retinopatinin Patogenezi

Diyabetik retinopati, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopatidir. Bununla birlikte daha büyük damarların tutulduğu da görülebilir. Retinopatide, hem mikrovasküler oklüzyona, hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır. Hiperglisemi ve hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerine uzun süre maruz kalmanın mikrovasküler hasar ve retinal disfonksiyona neden olabilecek biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir.

Diabetik retinopatiye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu başlıkları altında açıklanmaktadır. Bu yollar sonuç olarak retinal iskemi ve vasküler geçirgenlik artışı üzerinden etkisini göstermektedir.

1.Non-enzimatik glikozilasyon: Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve en iyi örneği HbA1c olan, bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Bu süreç ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Non-enzimatik glikozilasyon hipergliseminin yüksekliğine ve devam süresine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Ara ürün olarak AGE ürünleri, sonuçta ise yarı ömrü uzun makromoleküller ortaya çıkar. Serbest radikal oluşumunu artırırlar.(36,37)

2. Oksidatif stres : DR etyopatogenezinde ileri sürülen ikinci teori oksidatif stres teorisidir. Bu teoriye göre hiperglisemi serbest oksijen radikalleri üretimini artırır. Serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Protein kinaz C,ileri glikolizasyon ürünleri,polyol yolunun aktive olması ve VEGF üretimi gerçekleşir. Bunun sonucunda kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Bu artışta mikrotromboz gelişimlerine yol açar.(36–38)

3. Sorbitol yolu

Vücutta glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken NADPH kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyondur. (37,39)

Hipoksiye cevap olarak retinal endotel hücrelerinden, perisitlerden, pigment epitel hücrelerinden salınan VEGF anjiogenezi uyarır ve artmış kapiller geçirgenlik retinal ödeme neden olur.

Retinal neovaskülarizasyona neden olduğu düşünülen bir diğer faktör de eritropoetindir. Proliferatif diabetik retinopatisi olan hastalarda intraoküler eritropoetin seviyesinin arttığı, hayvan çalışmalarında da eritropoetin inhibisyonunun hipoksinin indüklediği retinal neovaskülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir.(40)

Buna benzer şekilde ekstraselüler karbonik anhidraz aktivitesinin pH'yı artırarak retinal vasküler permeabilityyi artırdığı düşünülmektedir. PDRP'li hastalarda artmış intraoküler seviyesi ve hayvan çalışmalarından inhibisyonunun vasküler permeabilityyi azaltmış olması destekler bulgulardır.(41)

2.5-Diyabetik Makulopati:

Makulada dış pleksiform ve iç nükleer tabakada ekstrasellüler alanın genişlemesi makula ödemi olarak tanımlanmaktadır. Ekstrasellüler alanın genişlemesi ise kan retina bariyerinin bozulmasına bağlı vasküler yatak dışına çıkan plazma içeriğinin miktarının, hücresel ve osmotik kontrol mekanizmalarıyla kontrol edilememesi sonucu oluşur. (42,43)

DMÖ gelişmesinde patofizyolojik olaylar sırasıyla;

1- Bazal membran kalınlaşması

2-Perisit kaybı

3- Mikroanevrizma oluşumu

4- Kapiller yatakta kapanma

5- Kan-retina bariyer yıkımı

6- Vasküler permeabilite artışıdır.

Diyabetik retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilen diyabetik makülopati nonproliferatif evredeki görme kayıplarının %80'ine neden olmaktadır. Diyabetik makülopati aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

A-Maküla ödemi

Fokal diyabetik maküla ödemi

Diffüz diyabetik maküla ödemi

Mikst tip maküla ödemi

B-Maküla iskemisi (44)

Fokal Diyabetik Maküla Ödemi:

Makula merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan, herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksuda oluşumları fokal diyabetik makula ödemi olarak adlandırılır. Başlıca mikroanevrizmalardan ve İRMA'dan kaynaklanır; yani iç kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu ortaya çıkar.(15)

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

Klinik Anlamlı Maküla Ödemi (KAMÖ)

I. FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması.

II. FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksudalar.

III. Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması(15,45)

Diffüz Diyabetik Maküla Ödemi:

Makula merkezini içine alan, iki ya da daha fazla disk çapı büyüklükteki retina kalınlaşması diffüz diyabetik makula ödemi olarak tanımlanır.

Diffüz diyabetik makula ödemi, kontrolsüz hiperglisemi, renal yetmezlik ya da yüksek diyastolik kan basıncı gibi sistemik faktörlerle yakından ilişkilidir. Diffüz ödem gelişiminde iç kan-retina bariyerindeki yaygın bir bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarındaki bir anormalliğin yani dış kan retina bariyerindeki bir bozukluğun da katkısı olduğu sanılmaktadır. Bu tür ödemde sızıntıların kaynağı, mikroanevrizmalara ek olarak, retina içine diffüz olarak sızıntı yapan genişlemiş retina kapillerleri ve arteriyoller ile intraretinal mikrovasküler anormalliklerdir(İRMA).(15)

Diffüz makula ödemi fokal ödemden ayıran önemli bir özellik, kan-retina bariyerindeki seçici difüzyon anomalisinin, büyük moleküllerin geçişine izin vermemesi nedeniyle, sert eksuda birikintilerinin bu tür ödemde nadiren ortaya çıkmasıdır.(46)

2.6-Diyabetik Makülopatide Tanı

Makuler ödem tanısının konması ve tedavi protokolünün belirlenmesi için stereoskopik fundus muayenesi ve fundus fotoğrafları kullanılır. Ancak FFA ile yapılan değerlendirmelerin daha sağlıklı olduğu bildirilmiştir.(47) Diyabetik makulopatinin erken tanısı ve uygun tedavisi kalıcı görme kaybının önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu aşamada ilk yöntem iyi bir fundus muayenesidir. Biyomikroskopide kontakt veya nonkontakt lensler ile retina kalınlaşması, sert eksudaların takibi ve iskemik alanların bulunması yapılabilir. FFA ise diyabetik makulopatinin sınıflanması ve sızıntı kaynaklarının kesin şekilde tanımlanmasını sağlar.

Fundus Florescein Anjiyografisi(FFA)

Diabetik makuler ödem genellikle iki ana anjiyografik patern olarak görülür.Biri mikroanevrizmalardan olan sızıntılara bağlı olarak görülen fokal ödem diğeri kan retina bariyerinin yaygın bozulmasına bağlı olarak görülen diffüz ödemdir.

Optik Kohorens Tomografi (OKT)

Optik Koherens Tomografi dokularda yüksek çözünürlüklü kesitler almayı sağlayan bir görüntüleme sistemidir. Retinal hastalıkların tanı ve takibinde oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir.Aynı zamanda koroid, optik sinir başı, ön segment ve retina sinir lifi tabakası kesitleri alınabilir.

İlk olarak 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. İlk olarak femtosaniye laser kaynağından çıkan ışığın interferometre ile dokudan yansıyan ışıktaki gecikmeyi mikron cinsinden ölçebildiğini görmüşler. Ancak femtosaniye lazerler klinik kullanım için çok büyük ve pahalı olduğundan, Huang aynı duyarlılıkta ölçüm yapabilen, daha ucuz ve kompakt yapıda olan diyot lazerle çalışan interferometre üzerinde araştırma yapmıştır.Huang, optik kohereans domain interferometri olarak isimlendirilen bu tekniğin, retina ve diğer dokularda mikron düzeylerinde çözünürlükte, girişimsel olmayan yeni bir

görüntüleme tekniği olduğunu ifade etmiştir. Bu teknik; dokulardan yansıyan ışığın koherensini ölçüp, kesit görüntüler aldığı için optik koherens tomografi olarak isimlendirilmiştir. Zaman içinde görüntüleme hızını arttırmak için, fiber optik OKT sistemi geliştirilmiştir.(48)

2002 yılında klinik kullanıma giren Time Domain-OCT'lerle (TD-OCT) saniyede 400 kesit ve 10 mikronluk rezolüsyon sağlanmıştır. 2004'ten bu yana daha yüksek rezolüsyonlu Spectral domain-OCT'ler (SD-OCT) klinik pratiğimize girmiş ve bu sayede daha kısa sürede daha yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilmiştir. Ayrıca bu ileri OKT sistemleri daha hızlı tarama yöntemine sahiptir ve tüm maküla bölgesinin 3 boyutlu yapılanmasını da göstermektedir.

OKT'nin çalışma prensibi ultrasonografiye benzer. Ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn) ile dokunun akustik geri yansıma özellikleri kullanılırken, OKT 'de ışık dalgaları (300.000 km/sn) ile dokuların optik geri yansıma özellikleri kullanılmaktadır. Işığın dalga boyu ultrasondaki ses dalgalarından daha kısa olduğundan uzaysal çözünürlüğü daha fazladır. Ultrason ile görüntülemeden farklı olarak, ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir. Ayrıca ultrasonografiye göre daha yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilebilmesine karşılık retina altı yapıların değerlendirilmesi için hala ideal bir yöntem değildir.

Işığın geri yansımalarını ölçmek için bir referans ayna kullanılarak ölçülür. Referans aynaya ışığın geri dönüşüne göre diğer dokulardan dönen ışığın koherensi hesaplanarak kesitler oluşturulur. Bizim de çalışmamızda kullandığımız Spektral Domain OKT ilk çıkarılan time domain OKT'lerden farklı olarak hareketli yerine sabit referans ayna kullanılmaktadır. Bu nedenle görüntü elde etme hızı daha yüksektir. Spektral Domain OKT teknolojisi ile saniyede 400 A mod taramadan 70.000 A mod tarama hızına ulaşılabilmektedir. Bu nedenle time domain OKT'lerde görülen göz kırpmayla oluşan artefakt sorunu azaltılmıştır.

Her ne kadar OKT koroid için iyi bir görüntüleme yöntemi olmasa da 'Enhanced Depth Imaging(EDI)' tekniğinin kullanıma girmesiyle daha iyi fikri elde edilebilir hale gelmiştir. 2010 yılında kullanıma giren Swept Source OKT'nin uzun dalga boyu, retina pigment epiteli tarafından daha az ışık saçılmasına tabi tutulduğundan, koroid ve sklera gibi derin yapılar kolaylıkla görüntülenebilmektedir.

Optik koherens tomografide görüntü, retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılık özelliklerine bağlı olarak elde edilmektedir. Yansıtıcılığı olmayan yapılar siyah olarak görüntülenir. Yüksek yansıtıcılığı olan yapılar beyaz renkte kaydedilir. OKT de ışığı geriye şiddetle yansıtan dokuya ait güçlü ışık sinyalleri; hiperreflektivite, ışığı geriye zayıf yansıtan dokulardan gelen düşük sinyaller hiporeflektivite olarak yorumlanır. Doku içinde daha yüzeysel konumdaki yüksek yansıtıcılığa sahip bir yapı veya lezyon, altındaki dokulara ışığın geçmesini engeller ve gölgelenme oluşturur. Vitreus opasiteleri, kanama, sert eksuda gibi nedenlerle gölgede kalan doku görülemez, gölgelenme koridorları ve noktasal gölgelenme meydana gelir.

Normal Retinanın OKT Görüntüsü

Vitreus: Büyük oranda su içerdiği için yansıtıcılığı meydana gelmez ve bu nedenle hiporeflektif görülür.

Arka Hyaloid: Retinaya sıkı yapışık olduğu zaman görüntülenemez ancak retinadan ayrılmış ise hiperreflektif olarak görülür.

İç Limitan Membran: Hiperreflektif özelliği olmakla beraber çok ince olduğu için normal bir gözde OKT'de görülemez.

Sinir lifi tabakası: En kuvvetli yansıtıcılığı yapan bu nedenle hiperreflektif görülen yapıdır. Optik diske yaklaştıkça kalınlaştığı için daha net görülür.

Ganglion hücre tabakası: Sinir lifi tabakası ile iç pleksiform tabaka arasında seyredir. Ganglion hücre gövdelerinden oluşur. Hafif hiperreflektif özelliği vardır.

İç pleksiform tabaka: İç pleksiform tabakada hücre bulunmadığı için katman yerine ince hiperreflektif bir çizgi olarak görülür.

İç nükleer tabaka: Bipolar hücrelerin gövde ve nükleusları, horizontal ve amakrin hücre nükleusları ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içerir. Katman şeklinde, kendisinden daha yüksek yansıtıcılığa sahip olan dış pleksiform tabakanın üstünde seçilebilir.

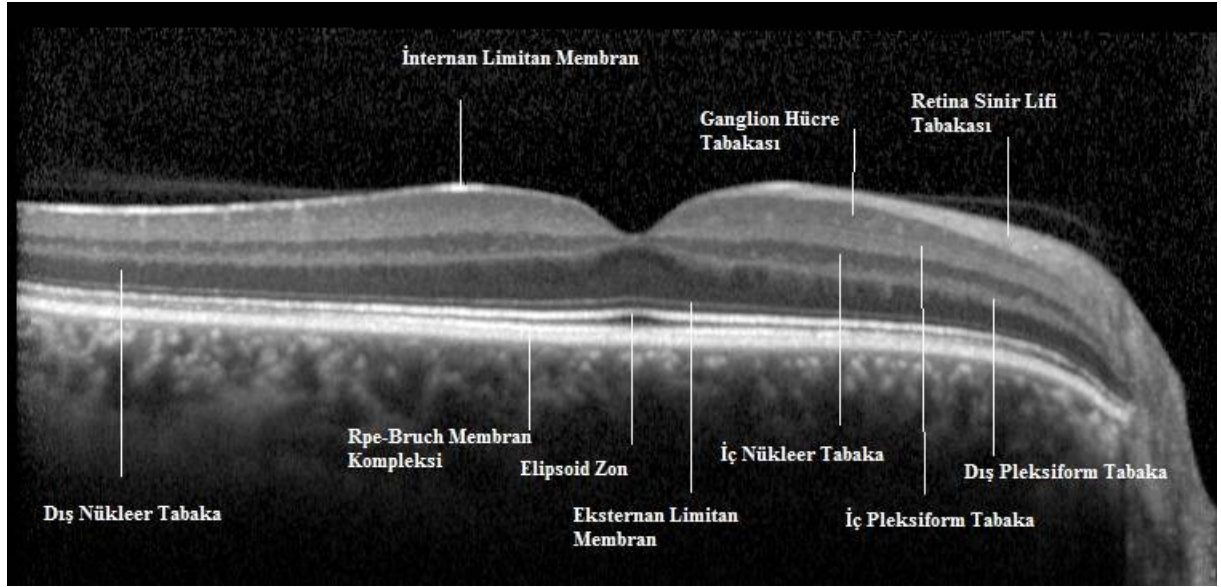
Dış pleksiform tabaka: Hiperreflektif olarak görülür. Sağ ve soldan takip edildiğinde foveal çukurluğa ulaşılır.

Dış nükleer tabaka: Fotoresptörlerin nükleuslarını barındırır. Hiporeflektif bir katman olarak görülür. Foveal çukurluktaki en yüzeyel katmandır.

Dış limitan membran: Elipsoid zon üzerinde hiperreflektif ince bir çizgi olarak görülür.

Elipsoid Zon: Eskiden ISOS bandı olarak bilinen dış limitan membran altında hiperreflektif bant olarak görülür.

Retina pigment epiteli: Hiperreflektif olarak görülür.(49)



Şekil 5:OKT'de Retina Katları

OKT, diyabetik makulopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı bir görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayarak ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. Klinik çalışmalar ile retina kalınlığı ile görme keskinliği arasında orta derece bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

DMÖ'deki OKT bulguları;

Preretinal: Vitreomakuler traksiyonlar ve epiretinal membranlar

İntraretinal: Kistoid makula odemi, kistoid dejenerasyon, sert eksudalar

Subretinal: Seröz makula dekolmanı, subretinal fibrozis ve sert eksudalar olarak 3 ayrı bölümde incelenebilir.

DMÖ ile vitreomakuler traksiyon veya epiretinal membranın birlikte oluşu,OKT’de gösterildiği takdirde tedavi yöntemi cerrahidir. Bir başka önemli nokta ise kistoid makula ödemi ile kistoid dejenerasyon arasındaki farkın görüntülenebilmesidir. Kistoid makula ödemi uzun sürdüğünde boşluklar arasındaki septalar parçalanmakta ve boşluklar birbiriyle birleşerek kistoid dejenerasyonu oluşturmaktadır. OKT, ayrıca sert eksudaların retina katlarındaki yeri ve takibi açısından da önemli bilgiler vermektedir.

OKT temel alınarak yapılan ilk DMÖ sınıflaması 1999 da Otani ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre 3 tip DMÖ paterni ortaya konulmuştur:

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

Kistoid makula ödemi (KMÖ): intaretinal kistik boşluklardan oluşan ödem,

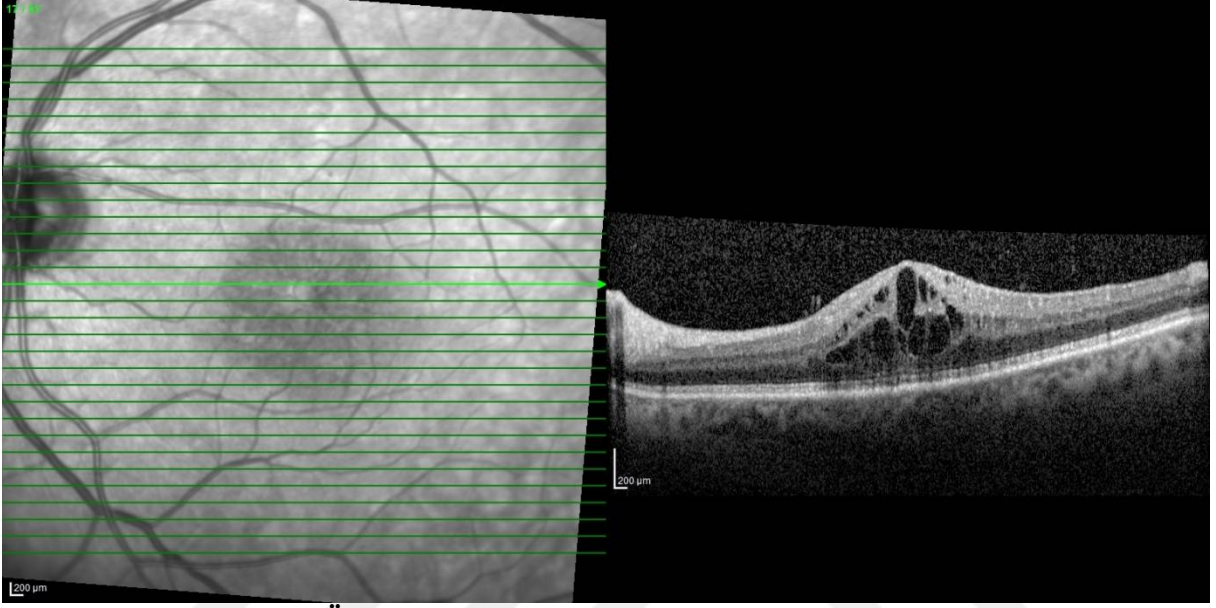
Seröz Fovea Dekolmanı (SFD): subfoveal sıvı birikimi ile karakterize ödem.

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. Ancak bu kritere ek olarak objektif bir kriter olarak bazı çalışmalarda OKT de “santral subfield” kalınlık değeri önem kazanmıştır.

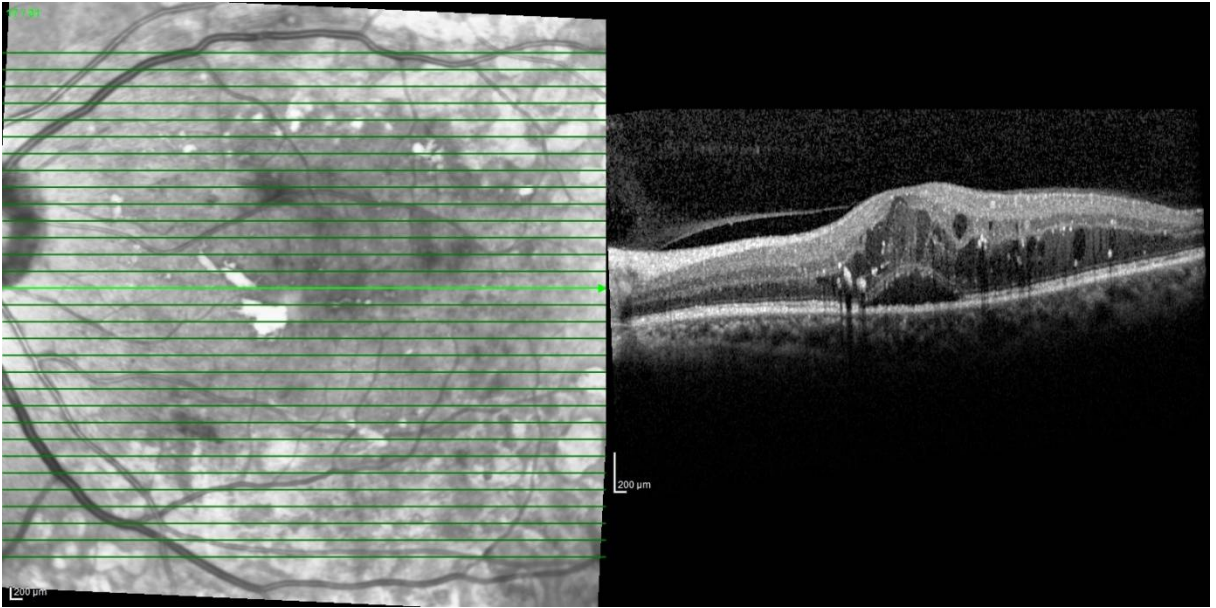
Fovea santralini de etkileyen ödem tanımlamasında, OKT ile belirlenen sınır değer, çalışmalarda farklılık arz etmekte, 225-270 mikron ve üzeri olarak farklı değerler tanımlanmıştır.(50) Diabetik retinopati çalışma grubu tarafından spektral domain OKT kullanılarak ölçülen fovea santralini etkileyen ödem tanımı için erkekte 320 mikron kadında ise 305 mikron ve üzeri değerler olarak belirlenmiş ve çalışmalarda kullanılmıştır. (51)Tek bir ölçüm yerine standart 9 ETDRS subfield harita değerleri kullanılarak yapılan bir çalışmada herhangi bir kadrandaki değer ortalamanın 99. persentil üzerindeyse foveayı tehdit eden makula ödemi denilmiştir.(52)

Fovea santralini koruyan ödem tanımlamasında fovea santralinin klinik muayene, fundus fotoğrafı ya da OKT 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 .



Şekil 6:Kistoid Makula Ödemi



Şekil 7:Subretinal Sıvı İle Birlikte Kistoid Makula Ödemi

2.7-DMÖ Tedavisi

Diabetik retinopatinin tedavisi kadar önlenmesinin de önemli olduğu bir gerçektir. Bu nedenle diabetli hastaların tarama programlarına dikkat edilmesi gerekir. WESDR çalışması tip 2 diabetli hastaların tanıdan itibaren yıllık kontrolünü önermektedir.(26) Bununla beraber Birleşik Krallık tarama programlarında hiçbir diabetik retinopati bulgusu yoksa 3 yılda bir, herhangi bir bulgu varlığında yıllık kontrol önermektedir.(53)

Diabetik retinopatinin riskleri göz önüne alındığında bu süreçlerin hastaya göre bireyselleştirilmesi gerektiği önem arz etmektedir.

1-Sistemik Faktörlerin Kontrolü

Glisemik Kontrol:

Metabolik durumun kontrolü, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Normal değer %3-6 arasındadır.

DCCT 10 yıldan kısa süreli diyabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. DCCT'nin sonuçlarına göre, intensif tedavi ile glisemi kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir. Nitekim konvansiyonel tedavide HbA1c ortalama %9,1 iken, bu oran intensif tedavide %7,2'dir. Her % 10'luk HbA1C düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) ise tip 2 diyabette, sıkı glisemi kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'de her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların% 35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti, HbA1c'nin %7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir.(32,54)

Kan Basıncı Kontrolü:

DR'nin progresyonunda ve DMÖ insidansında yükselmenin,yüksek diyastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir.Epidemiyolojik çalışmalar ve bazı klinik araştırmalar hipertansiyonun diabetik retinopati için düzeltilebilir önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.(27)

Sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın yaklaşık olarak erken evre DR'de %10'luk,PDR ve DMÖ'de %15'lik bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur.(55) Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır. Diğer bir bakış açısıyla baktığımızda DMÖ ya da PDR'si olan tip 2 diabetli hastalarda diabetik retinopatisi olmayan ya da orta derecede olan hastalara göre artmış kardiovasküler hastalık riski mevcuttur.

Dislipidemik Kontrol:

Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS çalışmasında total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksuda görülme olasılığı 200 mg/dl 'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Simvastatin gibi lipid düşürücü ajanların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. (56)

DCCT çalışması total kolesterol seviyesi ile bir ilişki göstermemiş olmakla beraber retinopati ciddiyetinin artmış trigliserid düzeyiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.(57)

2-Fotokoagulasyon Tedavisi

Klinik anlamlı maküler ödemde, maküla merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz maküler ödemde LFK endikasyonu vardır.

Laser fotokoagulasyonunun tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte,bir teoriye göre laserin oksijen tüketen fotoreseptörlerde oluşturduğu hasarın rol oynadığı düşünülmektedir. Laser fotokoagulasyonu sırasında doku ısısında meydana gelen 10 derecelik artış retina pigment epiteli (RPE), fotoreseptörler ve koryokapillaris yayılarak hücre ölümü ve sikatrizasyon geliştirmektedir. Koryokapillarisinden retina dış tabakalarına diffüze olan oksijen, laser skarı yoluyla iç retinaya diffüze olmakta ve iç retina hipoksisini azaltmaktadır.(58)

Başka bir çalışmada DMÖ'lü gözlerde yapılan makula laseri önce ve sonrasında arteriol ve venül dallarının çapları ölçülmüş, arteriol dallarında çok anlamlı bir daralma tespit edilmiştir. Bunun sonucunda yazarlar laser tedavisi sonrasında artmış retina oksijenasyonunun otoregülatuar vazokonstriksiyona yol açarak DMÖ'yü azalttığını ileri sürmüşlerdir.(59)

Bir diğer teori ise RPE'nin oluşan hasara verdiği yanıttır. Laser fotokoagülasyonunun etkisi ile RPE ve endotel hücrelerinde proliferasyon olur, kan retina bariyeri tamir edilir. (60)(61)

DMÖ'de fotokoagülasyon tedavisinin faydalı olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bunların en önemlisi bugün uyguladığımız standart fokal fotokoagülasyon rehberini oluşturan prospektif, randomize ve çok merkezli ETDRS çalışmasıdır.(32)ETDRS ile fokal LFK'nın 5 yıl içerisinde orta derecede görme kaybını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (56,62)

Uzun süreli makula ödemi, makula merkezinde yoğun eksuda plağının olması, ödemin kistoid karakterde oluşu, ağır maküler iskemi ve tedavi öncesi düşük GK lazer tedavisinde prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir. (56)

Laser fotokoagülasyonun diyabetik retinopati ve DMÖ'nün tedavisindeki rolü büyük ve tartışılmazdır ancak komplikasyonlar da karşımıza çıkabilmektedir. Bu komplikasyonlar kollateral hasarı, skar genişlemesi, fokal lokalize skotom, renk görmede bozukluk, RPE ve fotoreseptörlerde kalıcı hasar, koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ve RPE fibröz metaplazisi şeklindedir.(63)(64)

Son yıllarda yan etkileri azaltmak bakımından eşik altı mikropulse diod laser fotokoagülasyonu geliştirilmiştir. Bu laser, RPE'nin apikal kısmı hedeflenecek şekilde çok sayıda kısa süreli yanıklar oluşturmak üzere tasarlanmıştır. Atım süresi 0.1 milisaniyedir. Selektif olarak RPE hasarı yapmakta, fotoreseptörler ve koryokapillaris etkilenmemektedir. Kızılötesi tedavi ışığı görünmediğinden ve ağrısız olduğu için hastalar açısından konforludur. Genişleyecek veya iyatrojenik KNV oluşma riskini arttıracak bir koryoretinal skar gelişmemektedir. (65)(66)

Günümüzde makula grid laser fotokoagülasyonunda yeni teknolojik ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu teknolojik gelişmelerden bir tanesi Pascal fundus fotokoagülatörü ile

yapılan makula grid pattern fotokoagulasyonudur.(67) Bir diğeri ise FFA görüntüsü üzerinden navigasyonla yapılan grid laser fotokoagulasyonudur.(32,68)

3-Farmakolojik Tedavi

Kortikosteriodler:

Kortikosteriodler hücre membranından araşidonik asit salınımını bloke eder, prostaglandin sentezini azaltırlar. Lökosit migrasyonunu ve TNF- α ve VEGF gibi pro-enflamatuar mediatörlerin salınımını inhibe ederler. Endotel sıkı bağlantılarını stabilize edip sayılarını arttırlar. Bu özellikleriyle antiinflamatuvar, antiapoptotik, antiödematöz ve antianjiyojenik etkiye sahiptirler.

Kortikosteroidlerin sistemik, topikal, perioküler ve intravitreal enjeksiyonlar ve intravitreal implantlar şeklinde pek çok kullanım şekli mevcuttur.

Intravitreal triamsinolon enjeksiyonu (İVTA) ile ilişkili olarak çok sayıda literatür bulunmakta ve yaklaşık 10 yıldır tüm dünyada ve ülkemizde “off-label” olarak uygulanmaktadır.(69) Martidis ve ark.laser tedavisine rağmen görme azalması tespit edilen ve OKT’de santral makula kalınlığı 300 μ üzerinde olan DMÖ’lü hastalara 4mg İVTA uygulanmışlar, hastaların 1,3 ve 6 ay kontrollerinde santral makula kalınlığının %55, %57 ve %38 oranında azaldığını gözlemlemişlerdir.(70)

İVTA tedavisinde uygulanan intravitreal triamsinolon asetonidin dozu değişkendir; 2mg, 4mg, 25mg’lık doz uygulamaları bildiren çalışmalar mevcuttur. Kistoid boşlukların tekrar dolması 6 hafta ile 3 ay arasında olmaktadır ve doza bağımlı değildir. Enjeksiyon tekrarı 10 hafta ile 6 ay arasında değişebilmektedir. Jonas ve ark.’na göre tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası görme keskinliği veya göz içi basıncı (GİB) sonuçlarında taşifilaksi görülmemektedir.(71)

DMÖ’nün tedavisinde İVTA ve laser fotokoagulasyonu karşılaştıran en kapsamlı çalışmalardan biri 2008 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre 4. ayın sonunda görme artışı en iyi 4 mg İVTA ile, 12-24 ay arasında görme artışı ise en iyi fokal/grid laser tedavisi ile bulunmuştur. Santral makula kalınlılığındaki azalma ile görme artışı arasında paralellik görülmüştür.(54)

İVTA, DMÖ'nün tedavisinde etkili olmasına karşın retina dekolmanı, vitreus içi hemoraji, göz içi basıncı yükselmesi, katarakt, psödoendoftalmi ve endoftalmi (%0,87) gibi komplikasyonlara yol açabilir. İVTA, katarakt gelişimini tetiklemesi bakımından psödofak hastalarda daha çok tercih edilmektedir.(72)

-İntravitreal İmplantlar

Son yıllarda yeni bir tedavi seçeneği olarak uzun salınlı kortikosteroid implantları gündeme gelmiştir. Retisert (Fluocinolone acetonide intravitreal implant 0,59 mg, Bausch & Lomb Pharmaceuticals, Inc.) 2005 yılında FDA tarafından kronik nonenfeksiyöz üveitler için onaylanmış ilk uzun salınlı implanttır. DMÖ için yapılan randomize klinik çalışmalarda orta dönem anatomik ve vizüel sonuçlar olumlu olarak gözlenmiş de, katarakt gelişimi ve GİB artışı çok yüksek oranda bulunduğu için halen DMÖ için tercih edilmemektedir.(73)

Campochiaro ve ark. (74) yaptığı bir çalışmada sham enjeksiyona göre görme keskinliği artışı ve makula kalınlığındaki azalma 0,2 µg (düşük doz) ve 0,5 µg (yüksek doz) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak yan etki profili düşük dozda daha iyi olarak bildirilmiştir.

Bu konuda en çok kabul gören ve uygulanan implant Ozurdex® (Allergan Inc., Irvine, CA, USA) dir. FDA tarafından retina ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödemi ve nonenfeksiyöz üveitler için onay almış olan bu implant 700 µg dekzametazon içermektedir. Özel bir aplikatör ile vitreye enjekte edilir; sütür gerektirmez. Etken maddenin implanttan diffüzyon ile salınımı bifaziktir, 6. haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. Biyo-uyumlu ve biyo-çözünürlük özelliğe sahip olup göz içerisinde CO2 ve suya metabolize olmaktadır.

DMÖ'de yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı görme artışı ve santral retina kalınlığında azalma tespit edilmiştir.(75) Özellikle tedavide en zor ve dirençli grubu oluşturan vitrektomize gözlerde yapılan bir çalışmada Ozurdex'in etkili olduğu bildirilmiştir. Yerleştirilmesinden sonra 8-13. haftalarda etkisinin en üst noktaya çıktığı gözlemlenmiştir. İzlenen en büyük yan etki 60. günde pik yapan ve 180. günde başlangıç değerlere dönen göz içi basınç artışıdır.(76)

Callanan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laser kombine Ozurdex enjeksiyonu tek başına laserden görme keskinliği,retinal ödem azalması anlamında daha üstün bulunmuş olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (77)

Anti anjiogenik tedavi

VEGF, kapiller kaybından ve/veya mikroanevrizma formasyonundan hipoksiye cevap olarak üretilir. VEGF anjiogenezin anahtar mediyatörüdür ve iskemik retinada kan-retina bariyerini bozar. Böylelikle VEGF aktivitesinin inhibisyonu PDR'nin önlenmesinde çok önemli bir rol oynayabilir.

Antianjiyojenikler, DMÖ'de vasküler permeabilityi azaltarak etkili olmaktadır. Bu grup ilaçlar intravitreal enjeksiyon olarak uygulanmaktadır; başlıca 3 ilaç bulunmaktadır: pegaptanib, ranibizumab ve bevacizumab. (32,71,78)

Pegaptanib (Macugen; Eyetech / Pfizer) bir vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aptameridir, VEGF-165'i bloke etmektedir. Randomize, sham kontrollü bir çalışmada DMÖ olan hastalara birinci yıl 0,3 mg pegaptanib veya sham 6 haftada bir (toplam 9 enjeksiyon) yapılmış, 18. haftadan itibaren ilave laser tedavisi uygulanmıştır. İkinci yılda gerektiğinde 6 haftada bir intravitreal enjeksiyon tekrarlanmıştır. Sonuçta görme keskinliği sham grubuna göre tüm kontrol haftalarında anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Pegaptanib grubunda fokal laser tedavisi ihtiyacı da daha düşük olmuştur.(79)

Bevacizumab (Avastin, Altuzan; Genentech), bir anti VEGF antikorudur, Faz III çalışması olmamasına rağmen tüm dünyada "off label" olarak kullanılmaktadır.

Scott ve arkadaşları DMÖ'de bevacizumabın kısa dönemde etkili olduğunu göstermişlerdir.(80) En geniş retrospektif serilerden biri 6 ülkeden 6 merkezin dahil olduğu 1,25 veya 2,5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yapıldığı ve hastaların 6 aylık takip sonuçlarının bildirildiği bir çalışmadır.(81)Hastalara tek doz, iki doz veya üç doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış, kısa dönem sonuçları etkin olarak bildirilmiştir. Daha sonra aynı grubun diffüz makula ödemi için bildirdiği 24 aylık sonuçlara göre ortalama enjeksiyon sayısı 5,8 görme keskinliği, OKT ve FFA sonuçları stabil veya iyileşmiş olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre 1,25 veya 2,5 mg dozları arasında farklılık bulunmamıştır.(82)

Ranibizumab (Lucentis; Genentech / Novartis) anti VEGF antikorunun Fab parçasından oluşmaktadır, VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke etmektedir. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanmayacağı ve sonuç olarak kompleman aracılıklı immün yanıtların oluşmayacağı düşünülmektedir. VEGF'e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan güvenilirdir.

Ranibizumab, öncelikli olarak, yaşa bağlı maküla dejeneresansı için FDA tarafından 2006 'da onaylanmıştır. 2011 de ise diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklıkları için FDA onayı almıştır.

READ-1 çalışmasında (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes: Phase-1), kronik diyabetik maküla ödemi bulunan hastalara 0.5 mgr ranibizumab, ilk doz sonrası, 1,2,4,6. aylarda uygulanmıştır ve 7. Ayda görme keskinliği ve makülanın OKT ile kalınlık ölçümleri alınarak değerlendirme yapılmıştır. Görme keskinliğindeki artışın mean ve median değerleri, 12.3 ve 11 harf olarak saptanmıştır. Santral maküla kalınlığındaki azalma olarak da %85 lik bir azalma olduğu (503 ten 257 mikrona) tespit edilmiş ve lokal ya da sistemik bir yan etki görülmemiştir.(83)

DMÖ'lü hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun uzun dönem (2 yıl) sonuçlarının araştırıldığı READ-2 çalışmasında, ranibizumab monoterapinin görme keskinliği artışı ve santral makula kalınlığı azalması konusunda başarılı olduğu ancak laser kombinasyonu ile enjeksiyon sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir.(84)

RESOLVE çalışmasında ise klinik olarak maküla ödemi gösteren 151 hastalık bir grupta, ranibizumabın, maküla ödemi üzerinde ve görme keskinliği üzerindeki etkileri incelendi. 12 aylık sonuçlara bakıldığında, santral maküla kalınlığında sürekli olarak bir azalma meydana gelmekte idi. Buna karşılık, görme keskinliğinde, 0.3 ve 0.5 mgr lik hasta gruplarında sırası ile 11.8 ve 8.8 harf artışı olurken takip grubunda 1.4 harf kaybı yaşanmıştır. Dolayısıyla diyabetik maküla ödemi intravitreal ranibizumab tedavisine iyi yanıt vermektedir. Ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda sham grubuna göre görme keskinliği ve santral retina kalınlığında iyileşme görülmüştür. Ranibizumabın diyabetik maküla ödemi tedavisindeki güvenlilik profili YBMD'dekine benzerdir.(85)

DRCRnet'in çalışmasına göre 12 aylık sonuçlardan, ranibizumab, ister erken, ister geç lazer ile kombinasyon yapılmış olsun, tek lazer ya da triamsinolon+lazer kombinasyonuna

göre çok farklı olarak üstün bulunmuştur. İkinci yıl sonuçlarına bakılacak olursa, lazer grubunda, santral retinal kalınlık azalması devam ettiği halde, görmede, ilk yılda izlenen progressif artış durmakta ve 2. yıl sonundaki görme, 1. yıl sonundaki görmeden çok anlamlı bir farklılık göstermemektedir.(86)(87)

RESTORE çalışmasında ranibizumab monoterapi, lazer monoterapi ve kombine ranibizumab + lazer tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada toplam 345 hastanın 12 aylık sonuçları değerlendirilmiştir. Esas olarak tek başına ranibizumab ile, ranibizumab+lazer grubunda önemli bir fark olmadığı, ama buna karşılık tek lazer uygulamasının, gerek görme keskinliğinde artış ve gerekse santral maküla kalınlığında azalma açısından, ilk iki gruba göre, anlamlı miktarda istatistiksel yetersizlik gösterdiği anlaşılmaktadır.(9)

Ranibizumabın 0.3-0.5 mgr lık dozlarının karşılaştırıldığı RISE çalışmasının sonuçlarına bakılacak olursa aylık olarak yapılan ranibizumabın, 0.3 ya da 0.5 mgr dozları arasında fark olmaksızın, kontrol grubuna göre, diyabetik maküler ödemde, hem görme artışı hem de santral maküler kalınlık açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır.(88)

Aflibercept (Eylea®; Regeneron, Tarrytown, New York, USA)

Tamamı humanize füzyon proteindir. İnsan IgG Fc parçasının ikinci Ig bölgesinde VEGFR1, üçüncü Ig bölgesine VEGF2 bağlanmış kompleksidir. Büyüklüğü 110kDa dur. VEGF e yüksek afinite ile bağlanır. Yarılanma ömrü 4.4 gündür

DMÖ de afliberceptin 4 farklı uygulama protokolü ile maküler LFK nın karşılaştırıldığı DA VINCI çalışmasının faz 2 erken sonuçlarına göre aflibercept uygulanan gözlerde 8.5 ila 11.4 harf artışı olduğu buna karşılık maküler LFK uygulanan gözlerde 2.5 harf artışı sağlandığı bildirilmiştir.(89)

Antianjiyojenik tedavi sonrasında nadir de olsa lokal ve sistemik komplikasyonlar bildirilmiştir. Oküler komplikasyonlardan endoftalminin görülme sıklığı %0,07'dir. Diğer ciddi oküler komplikasyonlar nonenfeksiyöz enflamasyon (%0,05), regmatojen retina dekolmanı (%0,08), vitreus içi hemoraji ve katarakttır.(90) Sistemik yan etki olarak ani kan basıncı yükselmesi, iskemik koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik tromboemboli görülebilir.(91)

3-MATERYAL-METOD

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran ve intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi endikasyonu olan kistoid tipte diabetik makuler ödemli hastalar retrospektif olarak incelendi. Daha önce intravitreal ranibizumab tedavisi almış olan, vitrektomi cerrahisi geçirmiş olan, son altı ay içerisinde laser fotokoagulasyon tedavisi almış olan ve proliferatif diabetik retinopatisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kocaeli Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Toplam 22 hastanın 35 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ön segment muayenesi, göz içi basınç ölçümü ve dilate fundus muayeneleri yapıldı. Kistoid makula ödemi tanısı OKT ve FFA ile desteklendi. FFA bulgularında proliferatif retinopati bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonraki 1,3 ve 6. aylarda OKT çekimleri aynı cihaz (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve kişi tarafından yapıldı.

Çekimler hastanın foveal fiksasyon noktasına baktığından emin olunduktan sonra başlandı. Çekimler 30 derecelik görüntüleme açısıyla çekildi. İşlenecek görüntüler 100 otomatik gerçek zamanlı (ART) çekimden elde edildi.

Görüntüler JPEG formatında, gri skalada olacak şekilde OKT cihazından alındı. Görüntü işleme yazılımı olarak Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD) kullanıldı. (92) Image J yazılımı Java tabanlı, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından geliştirilen, ücretsiz kullanıma sunulmuş bir görüntü işleme programıdır (<https://imagej.nih.gov/ij/>). (93)(94)

Ahlers ve arkadaşları yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalarla santral seröz koryoretinopati hastalarının subretinal sıvılarının optik dansite oranlarını karşılaştırmışlar. Optik dansite oranını subretinal sıvının dansitesini vitreus içi dansiteye oranlayarak tarif etmişler. Optik dansite oranını yaşa bağlı makula dejenerasyonu olanlarda istatistikî anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. ($p < 0,0016$) (95)

Optik dansitenin değerlendirildiği bir başka çalışmada Leshno ve ark. yırtıklı retina dekolmanında subretinal sıvı optik dansitesinin klinik önemini anlamaya çalışmışlardır. Subretinal sıvının optik dansitesini vitreus optik dansitesine oranlayarak buldukları optik

dansite oranının dekolman süresi ile yüksek uyumluluk gösterdiği görülmüştür. Optik dansite oranı postoperatif 3. aydaki görme keskinliği ile yüksek derecede uyumlu bulunmuştur. (p < 0.0001).(96)

Neudorfer ve ark. değişik retina hastalıklarında subretinal sıvının reflektivitesini OKT görüntülerinde çalışmış. Bu çalışmada diabetik retinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu(YBMD) olanlarda regmatojen retina dekolmanı olan kişilere göre subretinal sıvı optik reflektivite düzeyi daha yüksek bulunmuştur.(97) Dikkat çekici bir nokta reflektivitenin yüksek bulunduğu bu iki hastalık(Diabetik Retinopati,YBMD) anti-VEGF tedavinin en sık kullanıldığı iki hastalıktır.

Barthelmes ve ark. yaptığı bir çalışmada retinanın farklı hastalıklarında retina boşluklarındaki optik reflektivite(OR) veya optik dansitesini(OD) ölçüp çeşitli retina hastalıklarının patogenezini anlamaya çalışmıştır. Eksudasyonla giden diabetik makuler ödem,retinitis pigmentosa ve santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda hiporeflektif boşlukların vitreusa göre daha hiperreflektif olduklarını,eksudasyon olmayan kon distrofisi, idiyomatik perifoveal telenjiyektazi gibi hastalıklarda kistoid boşlukların reflektivitesini normal vitreustan hiporeflektif bulmuşlardır.(98) Bu çalışma da kist içine sızan sıvı ve proteinlerin reflektiviteyi değiştirebileceği düşüncesini desteklemiştir.

Enjeksiyon öncesinde kistoid boşlukların reflektivitesi Horii ve ark. ve Sonoda ve ark. uygulama şekline benzer şekilde yapıldı. (92,99) Ölçümler kırma kusuru heterojenitelerinden korneal opasifikasyonlardan,katarakt,vitreus opasiteleri ve sinyal yoğunluğunu etkileyebilecek diğer etmenlerden kaçınmak amaçlı aynı vertikal hat üzerinde yapıldı. İmage J programına aktarılan görüntülerde kistoid boşluk el ile sınırları işaretlenerek belirlendi.Aynı vertikal hatta prefoveal vitreus işaretlendi.Son olarak optik disk kenarında retina sinir lifi tabakası kistoid boşlukta olduğu gibi el ile işaretlendi.Ardından ROI(Region of interest) Manager fonksiyonuyla ölçümler alındı.Sırasıyla kistoid boşluk,vitreus ve sinir lifi tabakası ölçümleri Excel dosyası olarak kaydedildi.Horii ve ark. uyguladıkları şekilde aşağıdaki formül ile kist içi göreceli reflektivite hesaplandı.

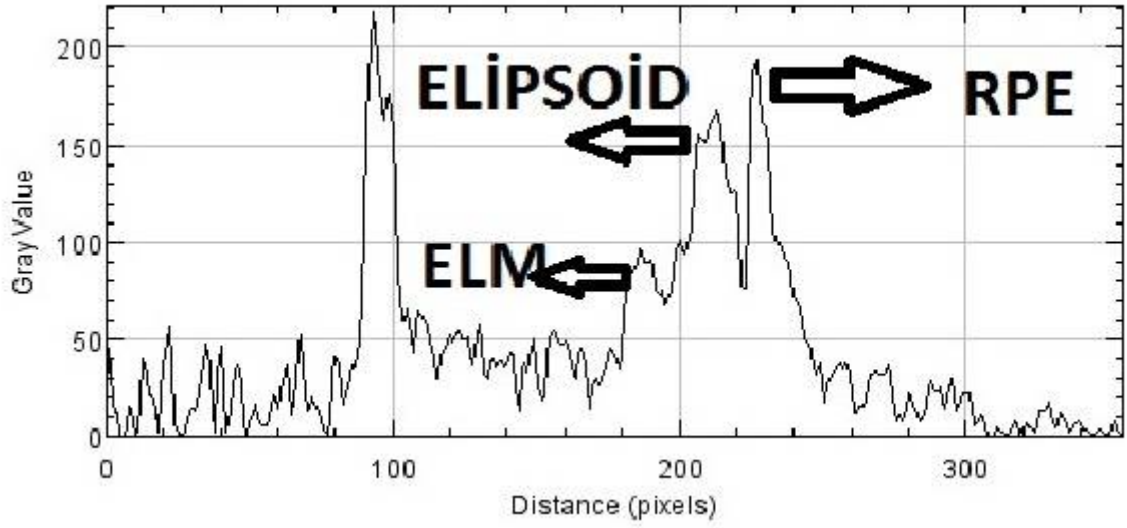
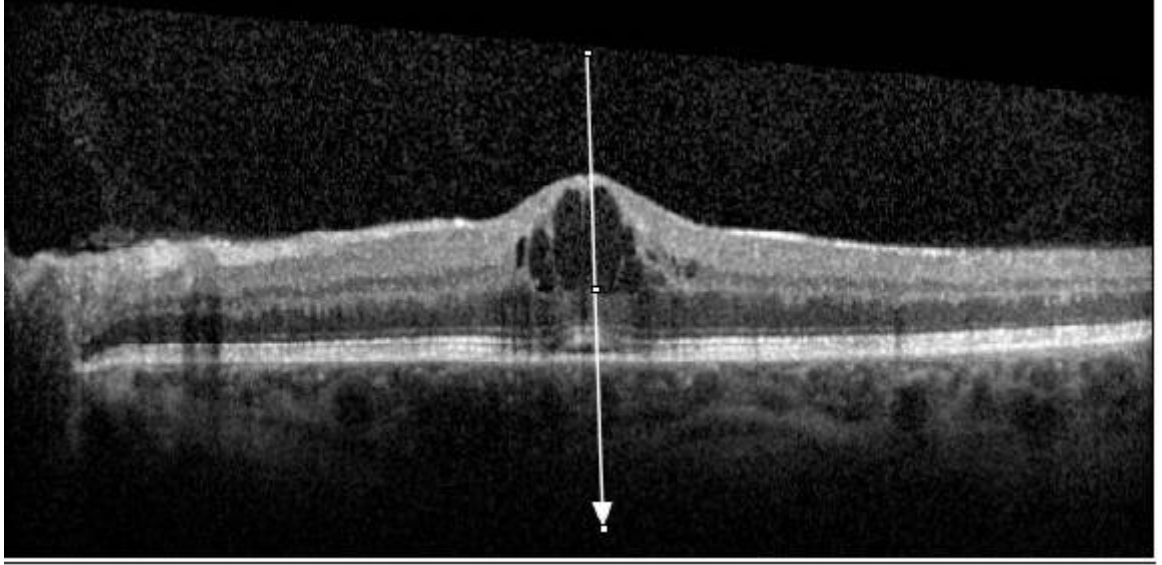
$$\text{Relatif Reflektivite} = \{ (\text{Kistoid boşluk-Vitreus}) / (\text{Sinir lifi tabakası-Vitreus}) \} \times 100$$



Şekil 8: Reflektivite Ölçümü(1:Kist İçi,2:Vitrus,3:Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümü)

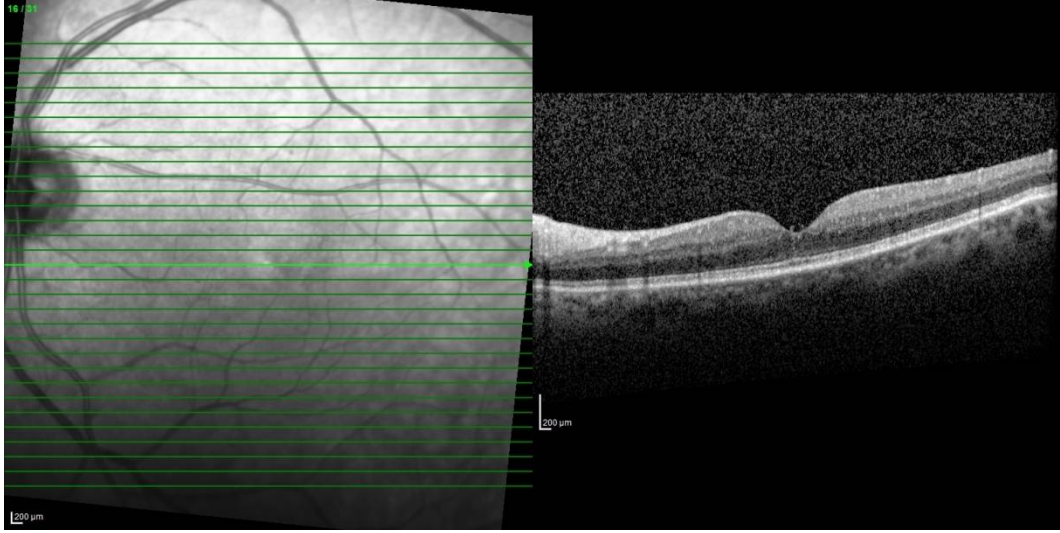
Retina pigment epitel,elipsoid zon ve eksternal limitan membran reflektiviteleri Image J programında vitreustan başlayıp fovedan geçen ve koroide varan bir ok çizildikten sonra 'Plot Profile' fonksiyonu kullanılarak hesaplandı.Bu fonksiyonda ok üzerindeki reflektiviteler görülmektedir.(Şekil 9) Okun başlangıcından sonuna kadar yüksek ve düşük reflektiviteler,okun vitreustan koroide mesafesi ile orantılı şekilde dalgalar olarak görülmektedir.Retina pigment epitelinin en yüksek reflektiviteye sahip olduğu ve öncesinde elipsoid zon ve eksternal limitan membrana ait pikler verdiği bilinmektedir.Bu sayede çıkan dalga pikleri üzerine fare imleci ile gelindiğinde her dalganın sahip olduğu reflektivite sağ altta görülmektedir.Bulunan reflektivite değerleri not edildi.Elipsoid zon ve eksternal limitan membran relatif reflektiviteleri Toprak ve ark. yaptığı şekilde hesaplandı.(100)

$$\text{Relatif Reflektivite}=(\text{Elipsoid Zon yada ELM})/\text{Retina Pigment Epiteli}$$

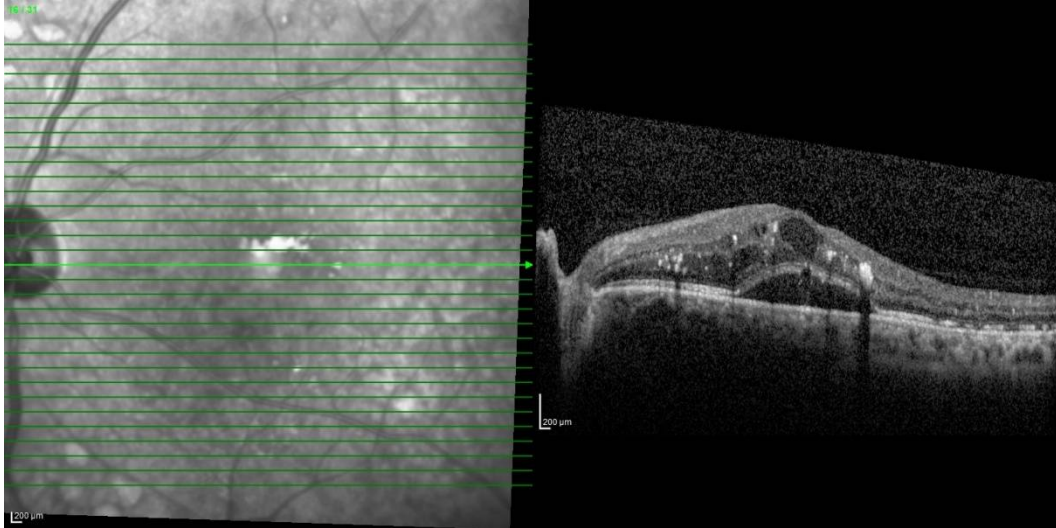


Şekil 9: Plot Profile yöntemi ile Retina Katları Reflektivite Ölçümü

Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası 1,3,6. aylarda en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, santral makula kalınlıkları ve 6 aylık takiplerinde toplam kaç enjeksiyon yapıldığı belirlendi. Enjeksiyon sonrası 1,3 ve 6. aylardaki retina katları reflektiviteleri ölçümleri tekrarlandı.



Şekil 10: 1. ayında makula ödemi gerilemiş hasta



Şekil 11: 1. ayında ödemi gerilemiş subretinal sıvısı sebat eden hasta

Enjeksiyon Tekniği:

İntravitreal enjeksiyonlar standart olarak tüm hastalara steril şartlarda uygulandı. Ranibizumab insülin enjektörüne, ardından da 30 gauge iğnelere alınarak hazırlandı. Enjeksiyon yapılacak olan tüm hastalara hastalıkları, uygulanacak tedavinin fayda ve riskleri anlatıldı. Daha sonra aydınlatılmış onam formları okunarak tedaviye katılım onayları alındı.

Steril koşullarda %0.5' lik proparakain (Alcaine®; Alcon Laboratories, FortWorth, TX, ABD) ile yapılan topikal anesteziyi takiben göz çevresine %10, göz içine ise %5'lik povidon iyot ile en az 3 dakikalık asepsi ve antisepsi uygulandı. Limbustan, fakik hastalarda 4 mm, psödo fak hastalarda ise 3,5 mm geriden enjeksiyon uygulandı. Ranibizumab 0,5 mg/0,05 ml dozunda uygulandı. Tüm hastalarda enjeksiyondan hemen sonra optik disk perfüzyonu ve görme keskinliği kontrol edildi.

Enjeksiyon uygulamaları tüm hastalara aynı şartlar altında, ameliyathanede uygulandı. Enjeksiyon uygulanan hastalara 1. gün, 1. hafta ve 1. ayda inflamasyon ve göz içi basınç kontrolü yapıldı. Enjeksiyon sonrasındaki 1. ay kontrolünde EİDGK değeri değerlendirilen tüm hastalara yapılan ön ve arka segment muayeneleri sonrasında makula OKT testi yapıldı.

Hastaların enjeksiyon öncesi kist içi reflektivitesi ve retina katlarındaki reflektivitesi ile enjeksiyon sonrası 1, 3 ve 6. aylardaki görme keskinliği, santral makula kalınlığı ve retina pigment epiteli reflektiviteleri karşılaştırıldı.



Şekil 12:Enjeksiyon Tekniği

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değeriendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değeriendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değerişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değerişkenler medyan (25 - 75 persantil), kategorik değerişkenler ise frekans (yüzdellikler) olarak verildi. Tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Friedman iki yönlü varyans analizi ile incelendi. $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4-BULGULAR

Toplam 22 hastanın 35 gözü çalışmaya dahil edildi. 10 hasta erkek,12 si kadındı. Hastalarımızın yaş ortalaması $60,26\pm 7,83$ 'tü. Erkeklerin yaş ortalaması $62,70\pm 6,038$,kadınların yaş ortalaması $60,17\pm 9,233$ idi. Erkekler ve kadınlar arasındaki yaş farkı anlamlı değildi. Toplam 17 göz sağ (%48,6), 18 göz sol (%51,4) idi. Altı aylık takiplerinde hastalara ortalama 4.00 (3,00-5,00) enjeksiyon yapıldı. Hastalarda intravitreal enjeksiyona sekonder gelişebilecek katarakt,retina dekolmanı,endoftalmi gibi ağır komplikasyonlar görülmedi.

Tablo 1:Demografik Veriler

	Cinsiyet	Yaş Ortalaması
Erkek	10(%45,45)	$62,70\pm 6,03$
Kadın	12(%54,55)	$60,17\pm 9,23$
Toplam	22(%100)	$60,26\pm 7,83$

Görme Keskinliği:

Hastaların enjeksiyon öncesi görme keskinliği ortalaması $0,50(0,40-0,63)$ iken 1. Ayda $0,63(0,40-0,80)$, 3.ayda $0,70(0,60-1,00)$, 6.ayda $0,80(0,60-0,85)$ olarak bulundu. Görme keskinliğinde artış görüldü.(Tablo 3)

Enjeksiyon öncesi görme keskinliği ile 1.ay görme keskinliği(p:<0,001), 3.ay görme keskinliği(p:0,014),6.ay görme keskinliği(p:0,030) arasında anlamlı artış gözlemlendi. (Tablo 2)

Santral Makula Kalınlığı:

Enjeksiyon öncesi ortalama santral makula kalınlığı 465 mikron(411-538) iken 1. ayda 331 mikron(306-383), 3.ayda 301 mikron(268-421), 6.ayda 316 mikron(276-469) idi. Santral makula kalınlığının enjeksiyon öncesine göre azaldığı görüldü. (Tablo 3)

Enjeksiyon öncesi santral makula kalınlığı ile 1.ay santral makula kalınlığı(p:0,048), 3.ay santral makula kalınlığı(p<0,001), 6.ay santral makula kalınlığı(p:0,015) arasında anlamlı farklılık bulundu. (Tablo 2)

Enjeksiyon Öncesi	1.AY		3.AY		6.AY	
	GK	SMK	GK	SMK	GK	SMK
Görme Keskinliği	p<0,001	p:0,125	p:0,014	p:0,199	p:0,030	p:0,740
Santral Makula Kalınlığı	p:0,627	p:0,048	p:0,696	P<0,001	p:0,781	P<0,015

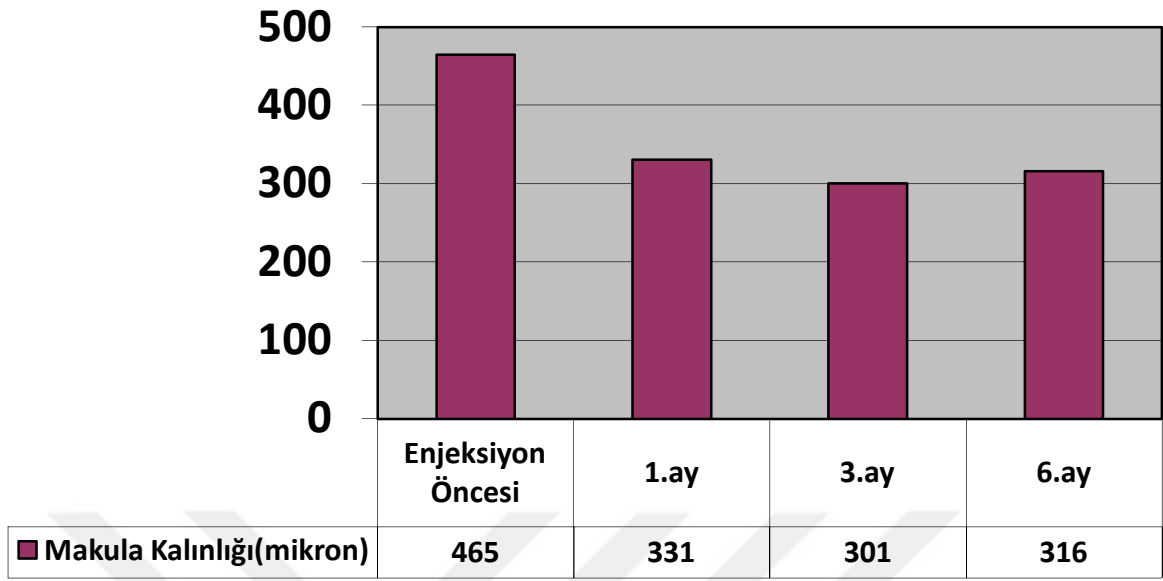
Tablo 2:Enjeksiyon Öncesi Görme Keskinliği-Santral Makula Kalınlığı İlişkisi

Enjeksiyon öncesi görme keskinliği ile santral makula kalınlıkları arasındaki ilişkiye bakıldığında enjeksiyon öncesi SMK(p=0,061),1.ay SMK(p=0,125),3.ay SMK(p=0,199) ve 6.ay SMK(p=0,740) ile anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü. (Tablo 2)

Aylar ayrı ayrı incelendiğinde 1. ay görme keskinliği ile 1.ay santral makula kalınlığı arasında negatif korelasyon mevcut olup anlamlı değildi.(r:-0,236,p:0,172) 3. ay görme keskinliği ile 3.ay santral makula kalınlığı arasında da negatif korelasyon mevcut olup anlamlı değildi.(r:-0,142,p:0,417) 6. ay görme keskinliği ile 6.ay santral makula kalınlığı arasında da mevcut olan negatif korelasyon anlamlı bulunmadı.(r:-0,236,p:0,210)

Tablo 3:Aylara göre bulgular

	Enjeksiyon Öncesi	1.ay	3.ay	6.ay
Görme Keskinliği	0,50(0,40-0,63)	0,63(0,40-0,80)	0,70(0,60-1,00)	0,80(0,60-0,85)
Santral Makula Kalınlığı(mikron)	465 (411-538)	331 (603-383)	301 (268-421)	316 (276-469)
RPE reflektivitesi	192 (175,90-207,60)	206,30 (179,30-232,20)	210 (194,90-224)	211,50 (190,25-235,57)
ELM Reflektivitesi	110,40 (89,70-136,70)	105,70 (86,60-120)	106,40 (85,20-130,40)	104,75 (85,55-125,55)
Elipsoid Zon Reflektivitesi	132,90 (114,70-152,50)	157,10 (124,40-180,30)	159,20 (130,30-178)	167,70 (139,77-188,27)
Enjeksiyon öncesi kist içi reflektivite	10,00(3,55-13,05)			



Şekil 13:Santral Makula Kalınlığı Ortalaması

Kist İçi Reflektivite:

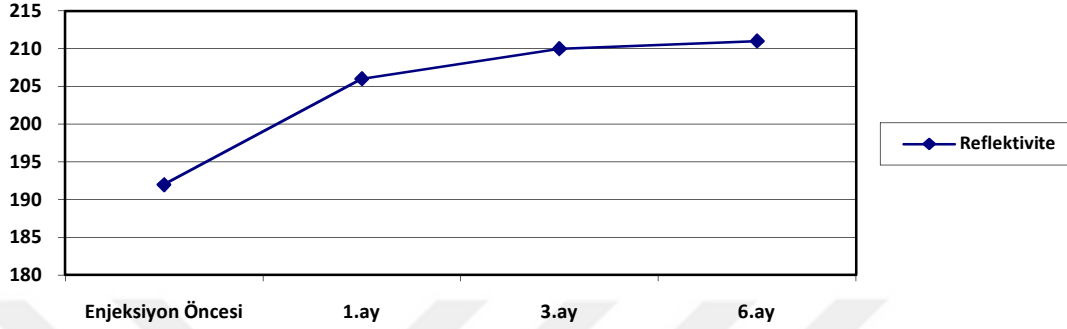
Enjeksiyon öncesi kist içi reflektivite ortalaması 10,00(3,55-13,05) idi. Enjeksiyon sonrası kaybolan kistler olduğu için takip aylarında kist reflektivitesi hesaplanmadı.

Kist içi reflektivite ile enjeksiyon öncesi($p=0,907$), 1.ay($p=0,535$), 3.ay($p=0,509$), 6.ay($p=0,235$) görme keskinlikleri arasında negatif korelasyon bulundu. Yani kist içi reflektivite arttıkça görme keskinlikleri azalmaktaydı. (Tablo 4)

Kist içi reflektivite ile enjeksiyon öncesi($p=0,179$), 3.($p=0,096$) ve 6.($p=0,320$) aylardaki santral makula kalınlıkları arasında pozitif korelasyon vardı. Artan reflektivite ile santral makula kalınlıkları artmaktaydı. Ancak bu korelasyonlar anlamlı bulunmamakla birlikte *enjeksiyon öncesi kist içi reflektivite ile 1.ay santral makula kalınlığı*($p:0,003$) arasındaki korelasyon anlamlı bulundu. (Tablo 4)

Retina Pigment Epiteli Reflektivitesi:

Retina pigment epitel reflektivitesi ortalaması enjeksiyon öncesinde 192,00(175,90-207,60), 1.ayda 206,30(179,30-232,20), 3.ayda 210(194,90-224), 6.ayda 211,50(190,25-235,57) olarak hesaplandı. (Tablo 3)



Şekil 14:Retina Pigment Epitel Reflektivitesi Değişimi

Enjeksiyon öncesi retina pigment epiteli reflektivitesi ile enjeksiyon öncesi santral makula kalınlığı(p:0,024), 3.ay santral makula kalınlığı(p=0,015) ve 6.ay santral makula kalınlığı(p:0,037) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.1.ay SMK(p=0,114) ile anlamlı korelasyon bulunmadı. (Tablo 4)

Enjeksiyon öncesi RPE reflektivitesi görme keskinlikleriyle anlamlı ilişkide bulunmadı.

Enjeksiyon Öncesi	Enjeksiyon Öncesi		1.AY		3.AY		6.AY	
	GK	SMK	GK	SMK	GK	SMK	GK	SMK
RPE	r:0,073	r:-0,380	r:-0,124	r:-0,272	r:-0,134	r:-0,410	r:-0,092	r:-0,382
	p:0,676	p:0,024	p:0,478	p:0,114	p:0,444	p:0,015	p:0,629	p:0,037
ELM(göreceli)	r:-0,212	r:0,180	r:-0,247	r:0,397	r:-0,201	r:0,267	r:-0,285	r:0,242
	p:0,221	p:0,300	p:0,152	p:0,018	p:0,247	p:0,121	p:0,127	p:0,198
ELİPSOİD(göreceli)	r:-0,074	r:-0,161	r:-0,063	r:0,350	r:-0,306	r:0,190	r:-0,250	r:0,215
	p:0,675	p:0,354	p:0,718	p:0,039	p:0,074	p:0,274	p:0,83	p:0,254
Kist İçi Reflektivite	r:-0,20	r:0,233	r:-0,108	r:0,493	r:-0,116	r:0,286	r:-0,223	r:0,188
	p:0,907	p:0,179	p:0,535	p:0,03	p:0,509	p:0,096	p:0,235	p:0,320

Tablo 4:Reflektiviteler ile Aylara Göre Bulgular (GK:Görme Keskinliği,SMK:Santral Makula Kalınlığı)

Aylar kendi içinde değerlendirildiğinde 1.ay RPE reflektivitesi ile 1. ay santral makula kalınlığı(p:0,027) ve 6.ay RPE reflektivitesi ile 6. ay santral makula kalınlığı(p:0,018) arasında anlamlı korelasyon bulundu. (Tablo 5)

3.ay RPE reflektivitesi ile 3. ay santral makula kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.(p:0,323)

Aylara göre RPE reflektivitesi ve görme keskinlikleri ilişkisine bakıldığında 1.ay(p:0,356), 3.ay(p:0,258) ve 6.ayda(p:0,347) anlamlı korelasyon bulunmadı.

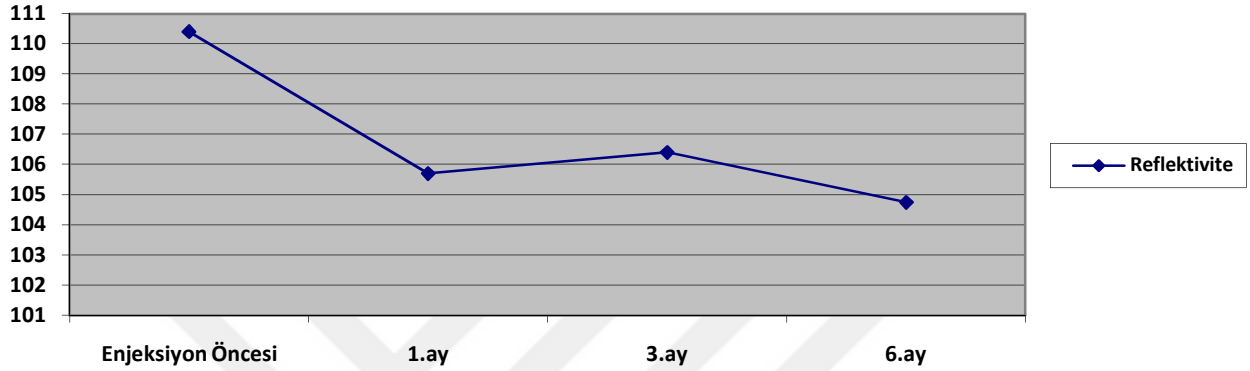
	1.AY			3.AY			6.AY		
	RPE	ELM	ELİPSOİD	RPE	ELM	ELİPSOİD	RPE	ELM	ELİPSOİD
GK	p:0,356	p:0,766	p:0,769	p:0,258	p:0,140	p:0,779	p:0,347	p:0,366	p:0,267
	r:-0,161	r:0,052	r:0,052	r:-0,196	r:-0,254	r:-0,049	r:-0,178	r:0,157	r:0,209
SMK	p:0,027	p:0,524	p:0,509	p:0,323	p:0,257	p:0,715	p:0,018	p:0,311	p:0,441
	r:-0,374	r:0,111	r:-0,115	r:-0,172	r:0,197	r:-0,064	r:-0,428	r:0,191	r:-0,146

Tablo 5:Görme Keskinliği-SMK ile Reflektivite İlişkisi(Aylara Göre)

Eksternal Limitan Membran Reflektivitesi:

ELM reflektivitelemi enjeksiyon öncesinde 110,40(89,70-136,70),1.ayda 105,70(86,60-120),3.ayda 106,40(85,20-130,40),6.ayda 104,75(85,55-125,55) olarak bulundu. (Tablo 3)

Enjeksiyon öncesi eksternal limitan membran reflektivitesi ile 1.ay görme keskinliği(p:0,046) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.



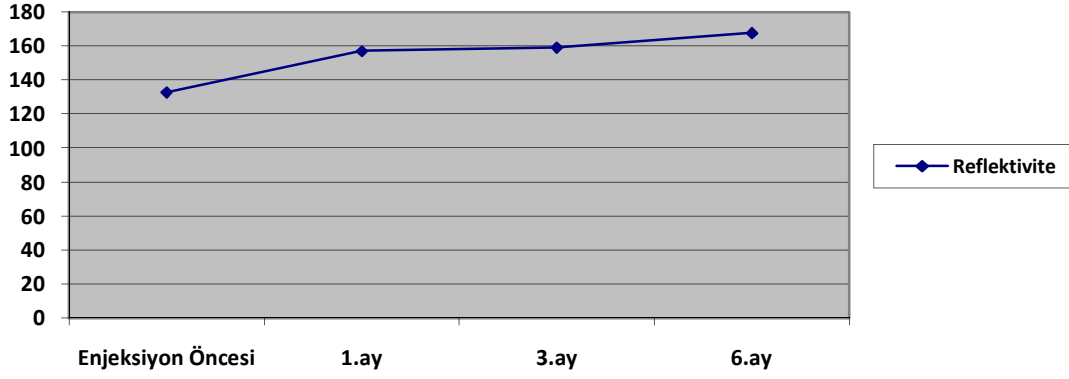
Şekil 15:ELM Reflektivitesi Değişimi

Enjeksiyon öncesi eksternal limitan membran göreceli reflektivitesi ile enjeksiyon öncesi görme keskinliği(p=0,221),1.ay(P=0,152),3.ay(P=0,247) ve 6.ay(p=0,127) görme keskinlikleri ilişkisi anlamlı bulunmadı. (Tablo 4)

Enjeksiyon öncesi eksternal limitan membran göreceli reflektivitesi ile 1.ay santral makula kalınlığı (p:0,018) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Enjeksiyon öncesi(p=0,300),3.ay(p=0,121) ve 6.ay(p=0,198) anlamlı bulunmadı. (Tablo 4)

Elipsoid Zon Reflektivitesi:

Elipsoid zon reflektivitelemi enjeksiyon öncesi 132,90(114,70-152,50),1.ayda 157,10(127,40-180,30),3.ayda 159,20(130,30-178),6.ayda 167,70(139,77-188,27) olarak bulundu. (Tablo 3)



Şekil 16:Elipsoid Zon Reflektivitesi Değişimi

Elipsoid zon reflektivitesi ile enjeksiyon öncesi SMK ($p=0,011$) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Elipsoid zon reflektivitesi arttıkça santral makula kalınlığı azalmaktaydı.

Enjeksiyon öncesi elipsoid zon göreceli reflektivitesi ile görme keskinliği ilişkisine bakıldığında enjeksiyon öncesi($p=0,675$),1.ay($p=0,718$),3.ay($p=0,074$),6.ay($p=0,183$) anlamlı bulunmadı. (Tablo 4)

Enjeksiyon öncesi elipsoid zon göreceli reflektivitesi ile SMK ilişkisine bakıldığında enjeksiyon öncesi ($p=0,354$),3.ay($p=0,274$),6.ay($p=0,254$) anlamlı bulunmadı. 1.ay SMK ($p:0,039$) ile anlamlı pozitif korelasyon bulundu. (Tablo 4)

Toplam enjeksiyon sayısı ile kist içi reflektivite arasında pozitif korelasyon olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p=0,169$) Enjeksiyon öncesi RPE reflektivitesi($p=0,385$),elipsoid zon($p=0,755$),elipsoid zon göreceli reflektivitesi($p=0,989$), ELM($p=0,932$),ELM göreceli ($p=0,851$) reflektiviteleri arasında da anlamlı ilişki bulunmadı. (Tablo 6)

Benzer şekilde enjeksiyon öncesi santral makula kalınlığı ile toplam enjeksiyon sayısı arasında pozitif korelasyon olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p=0,350$) Toplam enjeksiyon sayısı ile enjeksiyon öncesi görme keskinliği,santral makula kalınlığı ve retina katlarındaki reflektiviteler arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 6:Toplam Enjeksiyon Sayısı ile Enjeksiyon Öncesi Değerlerin İlişkisi

(Enjeksiyon Öncesi Değerler)	Kist içi Reflektivite	Santral Makula Kalınlığı	Görme Keskinliği	RPE Reflektivitesi	ELM Reflektivitesi	Elipsoid Zon Reflektivitesi
Toplam Enjeksiyon Sayısı	p= 0,169	p= 0,350	p= 0,213	p= 0,385	p= 0,851	p= 0,989

5-TARTIŞMA

Diabetin maküler ödem prevalansı ve çalışan yaş grubunda körlüğe neden olan en sık hastalık olması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diabetin artması beklenen prevalansı da diabetik maküler ödemin özellikle göz hekimlerinin daha çok ilgisini çekmesine neden olmuştur. Uzun yıllardır uygulanan laser tedavisine ek olarak son yıllarda gündeme gelen vitreus içine anti VEGF tedaviler içinde özellikle ranibizumab yaygın bir şekilde kullanılmaya devam edilmektedir. Ülkemizde de yaygın kullanımını bizim de çalışmamızda intravitreal ranibizumab tedavisini değerlendirmemize neden oldu. Bununla beraber özellikle OKT teknolojisinde yaşanan gelişmeler DMÖ'nün tanı ve takibinde klinik pratiğimizi oldukça kolaylaştırmaktadır.

Çalışmamıza konu ettiğimiz reflektivite İmage J isimli bir program kullanılarak ölçülebilmektedir. Reflektivitenin OKT'lere entegre bir program aracılığıyla tedavi öncesi risk analizi, tedavinin bireyselleştirilmesi, tedaviye yanıt anlamında faydalı olup olmayacağını düşünüldü.

Çalışmamız diabetik maküler ödemde ranibizumab tedavisinin reflektivite ile ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda 22 hastanın 35 gözü değerlendirildi. Diabetik maküler ödem nedeniyle daha önce intravitreal ranibizumab ya da başka enjeksiyon tedavisi almış olan, vitrektomize olan ve son altı ay içerisinde laser tedavisi almış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca proliferatif diabetik retinopatisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Diabetik maküler ödemde etkin rol oynayan VEGF doku dışına proteinlerin sızıntısına neden olmaktadır. Sızan proteinler ve sıvı reflektiviteyi değiştirmektedir. Çalışmamızda diabetik maküler ödemde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu tedavisinin görme keskinliği ve makula kalınlığına etkisiyle kist içi ve retina katlarındaki reflektivite ile ilişkisini araştırıldı. Reflektivitenin tedaviye cevapla bir ilişkisi olup olmadığını sorgulandı. Tedavi öncesi OKT bulgularının tedaviye cevapla ilgili bir öngörü sağlama olasılığı değerlendirildi.

Sonoda ve ark. çalışmalarında diabetik makula ödemi ile birlikte subretinal sıvısı olan hastalarda subretinal sıvı OKT reflektivitesi ile vitreustaki VEGF, IL-6, IL-8 düzeylerini inceledikleri çalışmalarında OKT reflektivitesi ile VEGF düzeyleri arasında korelasyon bulmuşlardır.(92)

Sonoda ve ark. ön segment reflektivitesini değerlendirdikleri bir hayvan çalışmasında ise entülee edilmiş domuz gözlerine sağlıklı gönüllülerden aldıkları kandan elde edilmiş plasmayı domuz gözündeki aköz hümor boşaltıldıktan sonra ön kamaraya enjekte edip ön segment OKT yapmışlardır. Kan içeriğindeki trigliseridin OKT reflektivitesiyle güçlü ilişkisini bulmuşlardır.(p=0,001) Ayrıca hemoglobin ve fibrinojenin OKT reflektivitesini kayda değer bir şekilde artırdığını bulmuşlardır.(101)

Horii ve ark. da diyabetik kistoid makula ödemi olan hastalarda kistoid boşlukların reflektivitesi ile fundus floresan anjiografide göllenmenin yoğunluğuyla karşılaştırmış ve göllenmiş floresan yoğunluğuyla kist içi reflektivitenin negatif korele olduğunu göstermiştir.(99)

Murakami ve ark. bir çalışmalarında diabetik makuler ödemli hastalarda FFA bulguları ile SD-OKT bulgularını karşılaştırmışlar, floresans seviyeleri ile retinal kalınlaşma arasında korelasyon bulmuşlardır. Kalın retinada hiperfloresansın daha fazla olduğunu ancak kistoid boşluğu olan ya da olmayan vakalar arasında floresans yoğunluğu açısından fark olmadığını tespit etmişlerdir.(102)

Biz çalışmamızda kist içi reflektivitenin enjeksiyon sonrası görme keskinlikleri ile anlamlı ilişkisini bulmadık. Bulunan negatif korelasyonun anlamlı çıkmamasının nedeni hasta sayısının az olması olabilir. Horii ve ark. da bir çalışmalarında DMÖ nedeniyle intravitreal ya da subtenon triamsinolon asetonid enjeksiyonu yaptıkları hastalarda foveal kistoid boşluklardaki düşük reflektiviteyi tekrar ortaya çıkan(riboand) makuler kalınlaşma ve görsel bozulmayla ilişkili bulmuşlardır.(103)

Kliniğimizde daha önce yapılmış olup henüz basılmamış bir çalışmada Yenihayat ve ark. DMÖ olan hastalarda kist içi reflektivitenin vitreus içi VEGF düzeyleri ve HbA1c yüzdeleriyle anlamlı korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Yine bu çalışmada subretinal sıvısı olan DMÖ'lü olgularda HbA1c ve IL-8 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. *Biz de kist içi reflektivitenin 1.aydaki santral makula kalınlığı ile anlamlı pozitif korelasyonunu bulduk.(p=0,03) Bunun nedeninin reflektivitenin artmasına sebep olabilecek kist içine sızan sıvı ve proteinlerin makula kalınlığını etkileyebilecek ajanlar olabileceği düşünüldü.*

Bu konuyla ilgili bir diğer çalışmada Murakami ve ark. kistoid makula ödemi olan hastalarda kist altındaki retina tabakalarının reflektivitesine bakmışlar, kistoid boşluklar

altında IS/OS tabakasının kistoid boşluk olmayan alanlara göre daha geniş transvers uzunlukta tahrip olduğunu, kistoid boşluklar altındaki IS/OS tabakasının daha reflektif olduğunu, bozulmuş IS/OS tabakasının transvers uzunluğunun görme keskinliği ile foveal kalınlığa nazaran daha çok ilişkili olduğunu bulmuşlardır.(104)

Kuriyan ve ark. yaptıkları bir çalışmada ERM cerrahisi geçiren hastalarda retina katlarındaki reflektiviteyi kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. ILM'den RPE'ye kadar olan tabakalardaki reflektiviteyi cerrahi öncesi yüksek olduğunu, ERM cerrahisi sonrası azaldığını ancak normal gözlerin olduğu kontrol grubundan yüksek kalmaya devam ettiğini gözlemlemişlerdir. Eksternal limitan membran+dış nükleer tabaka ile fotoreseptör tabaka+RPE reflektivitesinin cerrahi sonrası arttığını ancak normal gözlerin olduğu kontrol grubundan düşük kalmaya devam ettiğini görmüşlerdir. (105) Bizim çalışmamızda *eksternal limitan membran reflektivitesi ile 1.ay görme keskinliği arasında anlamlı ilişki bulundu. ELM reflektivitesi artarken 1.ay görme keskinliği azalmaktaydı. Ayrıca eksternal limitan membran göreceli reflektivitesi ve elipsoid zon göreceli reflektivitesinin de 1.ay santral makula kalınlığı ile anlamlı pozitif korelasyonu vardı. Artan reflektivite santral makula kalınlığında artışı gösteriyordu. Bunun nedeni ELM'de mevcut olan okludin proteinlerinin azalması ve buna bağlı değişen reflektivite olabilir. Benzer şekilde Oishi ve arkadaşları ELM morfolojisini yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalarda değerlendirdikleri bir çalışmada ELM varlığı ile görme keskinliği arasında güçlü korelasyon bulmuşlardır. (p<0,001)*(106)

Bizim çalışmamızda reflektivitesini değerlendirdiğimiz retina katları içerisinde retina pigment epitel reflektivitesinin enjeksiyon öncesi, 3 ve 6.ay santral makula kalınlığı ile anlamlı negatif korelasyonu bulundu. RPE'nin pompa fonksiyonunun bozulması makuler kalınlığın artmasına sebep olabilir. RPE reflektivitesi arttıkça santral makula kalınlığı azalmaktaydı. RPE reflektivitesinin santral makula kalınlığı ile ilişkisinin kist içi reflektiviteye göre daha yaygın olduğu görüldü. Aylar kendi içerisinde incelendiğinde 1.ay RPE reflektivitesi ile 1.ay SMK ve 6.ay RPE reflektivitesi ile 6.ay SMK arasında anlamlı korelasyon bulundu. Benzer anlamlı korelasyon diğer retina katları reflektiviteyi ile aynı aylardaki görme keskinlikleri ve santral makula kalınlıkları arasında bulunmadı. Çalışmamızda RPE reflektivitesiyle görme keskinliği arasında ilişki bulmamamızın nedeni bu kata reflektiviteyi değiştirecek bir materyal sızıntısı olmaması olabilir. Görme keskinliği üzerine reflektiviteden ziyade tabakanın varlığının ya da morfolojik durumunun daha etkili olduğu düşünülebilir. Nitekim pek çok

çalışmada RPE ve diğer retina katlarındaki morfolojik durum görme keskinliği ile ilişkilendirilmiştir.

Örneğin Murakami ve ark. diabetik makuler ödemde retina katlarındaki yapısal değişiklikleri inceledikleri bir çalışmalarında OKT'de dış retinal katlardaki hiperreflektif noktaları fotoreseptör hasarıyla ilintili olarak görme keskinliğindeki bozulmayla ilişkili bulmuşlardır.(107)

Benzer bir çalışmada Yeung ve ark. OKT'de dış retina katlarındaki ödemi FFA'da floresein göllenmesiyle pozitif korele bulmuşlardır. İç ve dış retina katlarındaki kistik değişiklikler de floresein göllenmesiyle korele bulunmuştur. OKT'de iç retinal katlardaki kaybın kapiller non perfüzyon ile kuvvetli ilişkisini göstermişlerdir.(108)

Uji ve ark. ise DMÖ hastalarında retina katlarındaki bütünlük ve hiperreflektif noktaların varlığını değerlendirdikleri çalışmalarında dış retinal katlarda hiperreflektif noktaların olduğu hasta grubunda dış retinal katlarda paralelliğin, bütünlüğün bozulduğu ve istatistiksel olarak anlamlı daha kötü görme keskinliği seviyesi olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada DMÖ hastalarında retina katlarındaki paralelliğin normal gözlerin olduğu kontrol grubuna göre daha çok bozulduğunu ve bütünlüğü bozulmuş elipsoid zon ve ELM'nin daha kötü görme keskinliğiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.(109)

Başka bir çalışmalarında ise Uji ve ark. hiperreflektif noktaların iç ve dış retina katlarında varlığını incelemişler ve dış retina katlarındaki hiperreflektif noktaların iç retina katlarındakine kıyasla görme keskinliğindeki bozulmayla daha çok ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Yine bu çalışmada da ELM ve elipsoid zon bütünlüğü bozulmuş hastalarda daha kötü görme keskinliği sonuçları elde etmişlerdir.(110)

Milani ve arkadaşları anti VEGF tedavi uyguladıkları miyopik koroidal neovaskülarizasyon hastalarında kanama yokluğunu ve lezyona bitişik elipsoid zon ve ELM bütünlüğünü final görme keskinliğine etki eden faktörler olarak bulmuşlardır.($p \leq 0.05$)(111)

Vujosevic ve ark. DMÖ hastalarında subfoveal dekolman varlığı ile ELM bozulması ve mikroperimetrede azalmış retinal sensitivite arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.($p:0.01$)(112) Başka bir çalışmada Mori ve ark. intravitreal ranibizumab tedavisi

uyguladıkları diabetik makuler ödem hastalarının 12 aylık takiplerinde bütünlüğü bozulmuş ELM uzunluğu yapılan ranibizumab enjeksiyonları sayısı arasında ilişki bulmuşlardır.(113)

Retina katlarındaki reflektivitenin değerlendirildiği bir çalışmada Toprak ve ark. kuru tip YBMD hastalarını kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Retina pigment epitel,elipsoid zon mutlak ve göreceli reflektivitesini kuru tip YBMD hastalarında kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. ELM reflektivitesini iki grup arasında anlamlı bulmamışlardır. Aynı çalışmada druzen morfolojisini de incelemişler ve sayı,yerleşim,çap,fovea lokasyonu ile retina katlarındaki reflektivite arasında ilişki bulmamışlardır.(114)

Çalışmamızda enjeksiyon öncesi santral makula kalınlığı ile enjeksiyon sonrası 1,3 ve 6. aylardaki santral makula kalınlıklarındaki değişiklikler anlamlı bulundu. Benzer şekilde enjeksiyon öncesi görme keskinliği ile enjeksiyon sonrası görme keskinlikleri arasındaki değişiklik anlamlı olarak bulundu. Nitekim RISE, RESTORE ve RESOLVE çalışmalarında ranibizumab tedavisinin görme keskinliğinde artışa neden olduğu ve santral makula kalınlığını azaltıcı etkisi bulunmuştur.(9,85,115) Fu ve ark. intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uyguladıkları DMÖ'lü hastaların 6 aylık takipleri sonucunda görme keskinliğinde anlamlı derecede artış($p<0.05$),makula kalınlıklarında anlamlı derecede azalma($p<0.05$) bulmuşlardır.(116)

Toplam enjeksiyon sayısına etki eden faktörlere bakıldığında enjeksiyon öncesi kist içi ve retina katlarındaki reflektivitelerin hastalara yapılan toplam enjeksiyon sayısına etki etmediği görüldü. Santos ve ark. DMÖ tanısıyla intravitreal ranibizumab uyguladıkları 67 hastada elipsoid zon hasarı ve iç retinal katlarda bozulmayı tedaviye cevapla ilgili olarak önemli belirteçler olarak bulmuşlardır. Bozulmuş morfolojinin anlamlı derecede daha az görme kazanımıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır.(117)

Çalışmamızda diabetik makuler ödemde VEGF'in rolüne odaklanıldı. Ancak diabetik makuler ödem sadece VEGF'in rol aldığı bir süreç değildir.(118) İnflamasyon da ciddi bir rol üstlenmektedir. Bizim tedavi ettiğimiz hastalarımızda sadece VEGF önleyici ranibizumab kullanıldı. Kortikosteroid kullanılmadı. Kist içi reflektiviteyi tedavi sonrası görme keskinliği ve 1.ay hariç santral makula kalınlığı ile ilişkili bulmamamızın nedeni sadece VEGF'in bloke edilmesi olabilir. Tedavi edilen hastalarda anti VEGF ile birlikte steroid kullanılması daha etkili olabilir. Bizim çalışmamıza benzer bir modelde ranibizumab yerine bir kortikosteroid ya

da kombine anti VEGF-steoid kullanılması reflektivitenin ilişkisi hakkında daha fikir verici olabilir.

Çalışmamızın diğer dezavantajı ise hasta sayımızın az olmasıdır. Görme keskinliklerinin (0,50(0,40-0,63)) iyi olması, morfolojinin iyi olması dramatik değişikliklerin görülmesini engellemiş olabilir. Daha geniş hasta gruplarının düzenli tedavisiyle daha çok fikir edinilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız diabetik makuler ödem tedavisinde sık kullanılan intravitreal ranibizumabla reflektivite ilişkisini araştıran ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Ranibizumabın yaygın kullanımının artan endikasyonla korele şekilde artabileceği düşünüldüğünde bu çalışma konusu ilgi çekici olmaya devam edecektir. Reflektivite ile tedaviye cevap konusundaki daha kuvvetli ilişkiler reflektivitenin OKT'lere entegre edilen bir program aracılığıyla filmi çekilen hastada otomatik bir reflektivite hesabını vermesi ve buna göre o hasta ile ilgili bir risk skorlamasını mümkün kılabileceğini düşünmekteyiz.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 22 hastanın 35 gözü değerlendirilmiştir. Tedavi naive olan bu hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu öncesi baktığımız kist içi reflektivite ile tedavinin 1.ayındaki santral makula kalınlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Bu anlamlı ilişki 3 ve 6. aylardaki santral makula kalınlığı ve 1,3 ve 6. aylardaki görme keskinliği arasında yoktu.

Enjeksiyon öncesi görme keskinliği ile enjeksiyon sonrası görme keskinlikleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Aynı anlamlı ilişki santral makula kalınlıkları arasında da mevcuttu.

Retina katlarından retina pigment epitel reflektivitesine baktığımızda enjeksiyon öncesi,3 ve 6.ay santral makula kalınlıkları ile anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Bu bulgu RPE reflektivitesinin kist içi reflektiviteye nazaran santral makula kalınlığı ile ilişki açısından daha anlamlı bir bulgu olabileceğini bize düşündürdü.

Enjeksiyon öncesi eksternal limitan membran reflektivitesi 1.ay görme keskinliği ile anlamlı negatif korelasyon bulundu. Görme keskinliği ile anlamlı korelasyonunu bulduğumuz tek retina katı olması anlamında eksternal limitan membranın önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Eksternal limitan membranın göreceli reflektivitesine baktığımızda ise kist içi reflektiviteye benzer şekilde 1.ay santral makula kalınlığı ile anlamlı korelasyon bulduk. Elipsoid zon göreceli reflektivitesinin de 1. ay santral makula kalınlığı ile anlamlı ilişkisi mevcuttu.

Çalışmamıza göre enjeksiyon öncesi reflektivitelere baktığımızda özellikle 1.ay santral makula kalınlıklarıyla bulduğumuz anlamlı ilişki dikkatimizi çekti.

Diabetik makuler ödemin yaygın ve artması beklenen prevalansı,OKT teknolojisindeki gelişmeler ve reflektivitenin özellikle oftalmoloji alanında artan kullanımının tedaviye entegrasyonu düşüncesinin ilgi çekici olmaya devam edeceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki kısıtlılığımız olan az hasta sayısının artırılabilirdiği geniş hasta serilerinin oluşturulabileceği çalışmalar ile reflektivitenin diabetik makuler ödem tedavisindeki rolüne katkı yapacağını düşünmekteyiz.



7-KAYNAKLAR

1. Stefánsson E. Diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol.* 2009;23(2):143–8.
2. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. Vol. 54, *Survey of Ophthalmology.* 2009. p. 1–32.
3. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):346–54.
4. Satman I, Omer B TY et al. Diabetes epidemic in Turkey: Results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). *Diabetologia.* 2011;54:S140.
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII: The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes11Proprietary interest: none. *Ophthalmology.* 1998;105(10):1801–15.
6. Wong TY, Klein R, Islam FMA, Cotch MF, Folsom AR, Klein BEK, et al. Diabetic Retinopathy in a Multi-ethnic Cohort in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(3).
7. Mohamed Q, MC G, TY W. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA [Internet].* 2007;298(8):902–16.
8. Karaçorlu SA. Diabetik Makulopatide Klinik ve Tanı. [cited 2017 Jul 23];
9. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615–25.
10. Roh MI, Kim HS, Song JH, Lim JB, Kwon OW. Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection on Aqueous Humor Cytokine Levels in Clinically Significant Macular Edema. *Ophthalmology.* 2009;116(1):80–6.
11. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Mimura T, Eguchi S, Noma H, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are

- related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113(2):294–301.
12. Bozkurt Ö, M. G. Diabetik Makuler Ödemin Tanı Ve Tedavisinde Heidelberg Retina Tomografisi 3 (HRT 3) Cihazı Makula Modülü Verilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa. 2009.
 13. Yenihayat F OB. Diyabetik makula ödeminde subretinal sıvı refleksivitesinin aköz ve vitreus vefg ve sitokin düzeyleri ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Kocaeli Üniversitesi. 2015.
 14. Gaudric A, Massin-Korobelnik P. [Diabetic maculopathy: classification, epidemiology, spontaneous outcome, treatment]. *Diabete Metab*. 1993;19(5):422–9.
 15. Çelik Erhan YA. Diyabetik retinopatili hastalarda klinik anlamlı makula ödemi üzerine etkili risk faktörleri. 2005;
 16. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2004;122(4):552–63.
 17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. 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* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1984;102(4):527–32.
 18. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* [Internet]. 1999;14(4):223–32.
 19. 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(10):963–83.
 20. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Hirano Y, Sakamoto T, Ogura Y, et al. Visual outcome after intravitreal triamcinolone acetonide depends on optical coherence tomographic patterns in patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina* [Internet]. 2011;31(4):748–54.

21. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551–6.
22. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 1995;102(1):7–16.
23. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* [Internet]. 2010 Jul [cited 2017 Jul 23];376(9735):124–36.
24. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. The Twenty-Five-Year Progression of Retinopathy in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859–68.
25. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1487–95.
26. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9735):124–36.
27. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2007;298(8):902–16.
28. Sciences C. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):874–86.
29. Sjølie AK, Porta M, Parving H-H, Bilous R, Klein R. The DIabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* [Internet]. 2005;6(1):25–32.
30. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group . Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1997;46(11):1829–39.

31. Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2009;58(9):2137–47.
32. Küçümen RB, Yenerel NM. Diyabetik Makula Ödemi ve Tedavi Yaklaşımları. *Turk Oftalmoloji Derg*. 2012;42(1):53–60.
33. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Vol. 30, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011. p. 343–58.
34. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol [Internet]*. 2012;19(1):52–9.
35. Liew G, Klein R, Wong TY. The Role of Genetics in Susceptibility to Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(11):1570–4.
36. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper ' s Illustrated Biochemistry [Internet]. Vol. 16, *Molecular Physiology*. 2003. 693 p.
37. Akagündüz M.U.,Kapran Z.,Yılmaz Ö.F. GH. Diyabetik Makula Ödeminde İntravitreal Triamsinolon Asetonid Tedavisi. *Uzmanlık Tezi,Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi*. 2007.
38. Kador PF, Akagi Y, Terubayashi H, Wyman M, Kinoshita JH. Prevention of pericyte ghost formation in retinal capillaries of galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol [Internet]*. 1988;106(8):1099–102.
39. Sitompul R. Retinopati Diabetik. Vol. 61(8), *J Indon Med Assoc*. 2011.
40. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med [Internet]*. 2005;353(8):782–92.
41. Gao B-B, Clermont A, Rook S, Fonda SJ, Srinivasan VJ, Wojtkowski M, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med*. 2007;13(2):181–8.
42. Johnson MW. Etiology and Treatment of Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(1).

43. Akıncıoğlu D, Durukan AH. Retinal Ven Tıkanıklıklarına Bağlı Makula Ödemi Tedavisinde İnvitreal Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, Triamsinolon Ve Deksametazon İmplant Enjeksiyonlarının Etkinlik Ve Güvenilirliklerinin Karşılaştırılması. 2016;
44. Kadonosono K, Itoh N, Ohno S. Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(6):740–4.
45. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. Vol. 26, *Diabetes Care*. 2003. p. 226–9.
46. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:839–41.
47. Kylstra JA, Brown JC, Jaffe GJ, Cox TA, Gallemore R, Greven CM, et al. The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 1999;106(11):2068–73.
48. Çitirik M, İlhan Ç, Teke MY. Optik Koherens Tomografi Optical Coherence Tomography. 2017;1(1):58–68.
49. Hakan Özdemir, Serra Arf MK. Makula Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. *Güneş Tıp Kitabevi*; 2015. 1-23 p.
50. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Danis RP, Glassman AR, Aiello LP, Antoszyk AN, Beck RW, et al. Diurnal variation in retinal thickening measurement by optical coherence tomography in center-involved diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2006;124(12):1701–7.
51. Chalam K V., Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg spectralis optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8154–61.
52. 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(2):65–73.

53. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: A cohort study. *Lancet*. 2003;361(9353):195–200.
54. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Jul 22];115(9):1447–1459.e10.
55. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337(May 2009):a918.
56. Yıldız K, Şahin A. Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi*. 2015;
57. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(3):910–8.
58. Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(5):435–40.
59. Gottfredsdottir MS, Stefánsson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1993;115(1):64–7.
60. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 1983;90(11):1301–17.
61. Yoshimura N, Matsumoto M, Shimizu H, Mandai M, Hata Y, Ishibashi T. Photocoagulated human retinal pigment epithelial cells produce an inhibitor of vascular endothelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(8):1686–91.

62. ETDRS. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* [Internet]. 1991;98(5 Suppl):766–85.
63. Han DP, Mieler WF, Burton TC. Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1992;113(5):513–21.
64. Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1992;113(6):652–6.
65. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2005;89(1):74–80.
66. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midena E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* [Internet]. 2010;30(6):908–16.
67. Muqit MMK, Gray JCB, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, et al. Barely Visible 10-Millisecond Pascal Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Observations of Clinical Effect and Burn Localization. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(6).
68. Kozak I, Oster SF, Cortes MA, Dowell D, Hartmann K, Kim JS, et al. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1119–24.
69. Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(2):290–4.
70. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109(5):920–7.

71. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, Vossmerbaeumer U, Harder B, Sauder G. Repeated Intravitreal High-Dosage Injections of Triamcinolone Acetonide for Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2006;113(5):800–4.
72. Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol [Internet]*. 2001;29(1):2–6.
73. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T. Fluocinolone Acetonide Implant (Retisert) for Noninfectious Posterior Uveitis. Thirty-Four-Week Results of a Multicenter Randomized Clinical Study. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1020–7.
74. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4).
75. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg D V, Chou C, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol [Internet]*. 2010;128(3):289–96.
76. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li X-Y, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Diabetic Macular Edema in Vitrectomized Patients. *Retina*. 2011;31(5):915–23.
77. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. In: *Ophthalmology*. 2013. p. 1843–51.
78. Jousseaume AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol [Internet]*. 2007;39:1–12.

79. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS, Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 Jun [cited 2017 Jul 22];118(6):1107–18.
80. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2007;114(10):1860–7.
81. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema. Results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-Month Follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114(4):743–50.
82. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, 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(8).
83. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Is a Critical Stimulus for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6).
84. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do D V., et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146–51.
85. Massin P, Bandello F, Garweg J, Hansen L, Harding S. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study *). *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399–405.
86. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6).

87. Elman MJM, Bressler NNM, Qin H, Beck RRW, Mitchell P, Bandello F, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2011;118(4):615–25.
88. Options ET, Edema DM. Diabetik Maküler Ödem ve Kanıta Dayalı Tedavi Seçenekleri *. 2012;
89. Do D V., Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The da VINCI study: Phase 2 primary results of VEGF trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819–26.
90. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after antivascular endothelial growth factor therapy in medicare patients with age-related macular degeneration. Vol. 152, *American Journal of Ophthalmology*. 2011. p. 266–72.
91. Cleary CA, Sharaznayan D, Hickey-Dwyer M. Intravitreal anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke. Vol. 104, *Irish Medical Journal*. 2011.
92. Sonoda S, Sakamoto T, Shirasawa M, Yamashita T, Otsuka H, Terasaki H. Correlation between reflectivity of subretinal fluid in OCT images and concentration of intravitreal VEGF in eyes with diabetic macular edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(8):5367–74.
93. Image J [Internet]. Available from: <https://imagej.nih.gov/ij/>
94. Knott EJ, Sheets KG, Zhou Y, Gordon WC, Bazan NG. Spatial correlation of mouse photoreceptor-RPE thickness between SD-OCT and histology. *Exp Eye Res* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Jul 23];92(2):155–60.
95. Ahlers C, Golbaz I, Einwallner E, Dunavölgyi R, Malamos P, Stock G, et al. Identification of optical density ratios in subretinal fluid as a clinically relevant biomarker in exudative macular disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3417–24.

96. Leshno A, Barak A, Loewenstein A, Weinberg A, Neudorfer M. Optical Density of Subretinal Fluid in Retinal Detachment. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2015 Aug 18 [cited 2017 Aug 5];56(9):5432. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284548>
97. Neudorfer M, Weinberg A, Loewenstein A, Barak A. Differential optical density of subretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):3104–10.
98. Barthelmes D, Sutter FKP, Gillies MC. Differential optical densities of intraretinal spaces. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(8):3529–34.
99. 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*. 2012;119(5):1047–55.
100. Toprak I, Yaylalı V, Yildirim C. Decreased photoreceptor inner segment/outer segment junction reflectivity in patients with idiopathic epimacular membrane. *Eye* [Internet]. 2014;28(9):1126–30.
101. Sonoda S, Sakamoto T, Shirasawa M, Yamashita T, Uchino E, Terasaki H. Blood Components and OCT Reflectivity Evaluated in Animal Model. *Curr Eye Res* [Internet]. 2014 Dec 13 [cited 2017 Aug 5];39(12):1200–6.
102. Murakami T, Uji A, Ogino K, Unoki N, Horii T, Yoshitake S, et al. Association between perifoveal hyperfluorescence and serous retinal detachment in diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Nov 4];120(12):2596–603.
103. Horii T, Murakami T, Akagi T, Uji A, Ueda-Arakawa N, Nishijima K, et al. Optical Coherence Tomographic Reflectivity Of Cystoid Spaces Is Related To Recurrent Diabetic Macular Edema After Triamcinolone. *Retina* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Nov 2];35(2):264–71.
104. Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Horii T, Ueda-Arakawa N, et al. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1506–11.

105. Kuriyan AE, DeBuc DC, Smiddy WE. Reflectivity and thickness analysis of epiretinal membranes using spectral-domain optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2016;9(1):93–8.
106. The Significance of External Limiting Membrane Status for Visual Acuity in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2017 Nov 2];150(1):27–32.e1.
107. Murakami T, Yoshimura N. Structural Changes in Individual Retinal Layers in Diabetic Macular Edema. *J Diabetes Res* [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 4];2013:1–11.
108. Yeung L, Lima VC, Garcia P, Landa G, Rosen RB. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2009 Jun [cited 2017 Nov 4];116(6):1158–67.
109. Uji A, Murakami T, Unoki N, Ogino K, Horii T, Yoshitake S, et al. Parallelism for Quantitative Image Analysis of Photoreceptor–Retinal Pigment Epithelium Complex Alterations in Diabetic Macular Edema. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2014 May 29 [cited 2017 Nov 4];55(5):3361.
110. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, et al. Association Between Hyperreflective Foci in the Outer Retina, Status of Photoreceptor Layer, and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2017 Nov 4];153(4):710–717.e1.
111. Milani P, Pellegrini M, Massacesi A, Moschini S, Setaccioli M, Soranna D, et al. Is ellipsoid zone integrity essential for visual recovery in myopic neovascularization after anti-VEGF therapy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2017 Aug 7];
112. Vujosevic S, Torresin T, Berton M, Bini S, Convento E, Midena E. Diabetic Macular Edema With and Without Subfoveal Neuroretinal Detachment: Two Different Morphologic and Functional Entities. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2017 Jul 4 [cited 2017 Aug 7];

113. Mori Y, Murakami T, Suzuma K, Ishihara K, Yoshitake S, Fujimoto M, et al. Relation between macular morphology and treatment frequency during twelve months with ranibizumab for diabetic macular edema. Mori K, editor. PLoS One [Internet]. 2017 Apr 13 [cited 2017 Nov 2];12(4):e0175809.
114. Toprak I, Yaylalı V, Yildirim C. Early deterioration in ellipsoid zone in eyes with non-neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2017 Aug 7];37(4):801–6.
115. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013–22.
116. Fu Y, Wang P, Meng X, Du Z, Wang D. Structural and functional assessment after intravitreal injection of ranibizumab in diabetic macular edema. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 2017 Jul 29 [cited 2017 Sep 19];
117. Santos AR, Costa MÂ, Schwartz C, Alves D, Figueira J, Silva R, et al. Optical Coherence Tomography Baseline Predictors For Initial Best-Corrected Visual Acuity Response To Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment In Eyes With Diabetic Macular Edema: The CHARTRES Study. *Retina* [Internet]. 2017 May 2 [cited 2017 Nov 3];1.
118. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res* [Internet]. 2016 Sep 28 [cited 2017 Sep 19];2016.