

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DIYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE SUBRETİNAL SIVI
REFLEKTİVİTESİNİN AKÖZ VE VİTREUS VEGF VE SİTOKİN
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr.Fatih YENİHAYAT

Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

2015

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE SUBRETİNAL SIVI
REFLEKTİVİTESİNİN AKÖZ VE VİTREUS VEGF VE SİTOKİN
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr.Fatih YENİHAYAT
Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Berna ÖZKAN

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Nurşen YÜKSEL

Etik Kurul: Tarih 27/05/2014
KOÜ KAEK 2014/155

ÖNSÖZ

Mezun olmaktan her zaman gurur duyacağım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde henüz öğrenciyken, hocalarımızın başarısı ve klinik içi uyumlu çalışmasıyla diğer kliniklere örnek olan Göz Hastalıkları Kliniği'nde çalışmak ve bu dalda uzman hekim olmak mesleki anlamda en büyük hayalimdi.

Bu hayalime kavuşmama büyük katkısı olan hocalarımdan; öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Yusuf Çağlar'a, mesleki anlamda bizlerle tecrübelerini her zaman paylaşan ve biz asistanların herhangi bir sorunu olduğunda sabırla dinleyip yardımcı olan anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Nurşen Yüksel'e, cerrahi becerinin sabır, disiplin ve çok çalışmakla oluşabileceğini kendi meslek hayatıyla bize gösteren ve cerrahi eğitimimde büyük yeri olan değerli hocam Doç. Dr. Levent Karabaş'a, asistanlığımızda bizlere çok zor gelen pediatrik oftalmolojiyi anlamamızı sağlayıp, sevdiren ve mesleğinde titizliği hiç elden bırakmayan değerli hocam Prof. Dr. Özgül Altıntaş'a, asistanlığa ve cerrahiye başlarken emekleme dönemlerimde sabırla yanımda olan, tez yapım sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Berna Özkan'a, asistanlığım süresince mesleki anlamda desteğini esirgemeyen değerli hocam Yard. Doç. Dr. Dilara Pirhan'a,

Bu günlere gelmemi sağlayan, ömrüm boyunca layık olmaya çalışacağım babama, anneme, abilerime ve anne yarısı ablama,

Asistanlık süresince ailelerimizden çok birlikte zaman geçirdiğimiz, acı-tatlı birçok anılarımız olan ve çalışmaktan her zaman keyif aldığım değerli asistan hekim arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince destek olan hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Zor günlerimde yanımda olan, sevgisini esirgemeyen ve asistanlığım süresince sabırla destek olan sevgili eşim Merve'ye,

Şükranlarımı sunarım...

Dr. Fatih YENİHAYAT

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	2
ÖNSÖZ	3
İÇİNDEKİLER	4
SİMGE VE KISALTMALAR	5
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	8
3. MATERYAL-METOD.....	37
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR.....	57
7. ÖZET.....	58
8.ABSTRACT.....	59
9.KAYNAKLAR	61

SİMGE VE KISALTMALAR

DM: Diyabetes mellitus

DR: Diyabetik retinopati

PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

NPDR: Non proliferatif diyabetik retinopati

DMÖ: Diyabetik maküla ödemi(2. çalışma grubu)

SDMÖ: Subretinal sıvının eşlik ettiği diyabetik maküla ödemi(1. çalışma grubu)

KMÖ: Kistoid maküler ödem

PANFK: panretinal fotokoagulasyon

SRS: Subretinal sıvı

MA: Mikroanevrizma

MH: Mikrohemoraji

VB: Venöz Boncuklanma

IRMA: İntraretinal mikroanevrizma

OR: Optik reflektivite

OD: Optik dansite

NVD: Optik diskte neovaskularizasyon

IVH: İntravitreal hemoraji

DEX: Deksametazon implant

IVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid

RPE: Retina pigment epiteli

ZO: Zonula Okludens

AGE: Advanced glycolization endproducts

Ig: Immunglobulin

NADPH: Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

TGF: Transforming growth faktör

FGF: Fibroblast growth faktör

TNF: Tümör nekrozis faktör

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

PIGF: Plasental büyüme faktörü

VEGFR: Vasküler endotelyal growth faktör reseptörü

IL: İnterlökin

IP-10: İnterferon gama induced protein-10
MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1
MMP: Matriks metalloproteinaz
ICAM: intersellüler adezyon molekülü
VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü
Na⁺: Sodyum iyonu
Ca⁺²: Kalsiyum iyonu
KA: Karbonik anhidraz
ANG II: Anjiotensin II
ACE: Anjiotensin converting enzim
FFA: Fundus floresein anjiyografisi
(SD-)OKT: (Spektral Domain-)Optik kohorens tomografi
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
HbA1c: Glikozile hemoglobin
PRN: pro re nata
UKPDS: United Kingdom prospective diabetes study group
ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study
WESDR: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy
FDA: Federal drug association
FAZ: Foveal avasküler zon
PKC: Protein kinaz c
RBX: Ruboksitaurin
YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
GİB: Göz içi basıncı
ILM: İnternal limitan membran

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: Diyabetik makula ödeminde etkili inflamatuvar faktörler

Tablo 2: Demografik veriler

Tablo 3: HbA1c düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4: Reflektivitenin Ölçümler Arası Uyumluluk Düzeyleri

Tablo 5: Subretinal sıvı ve kist içi reflektivite düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 6: Subretinal sıvının ve subretinal sıvıya eşlik eden kistlerin reflektivitesinin ilişkisi

Tablo 7: SDMÖ grubu ve DMÖ grubu kist içi reflektivite düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 8: HbA1c düzeylerinin subretinal sıvı ve kist içi reflektivite düzeyleriyle ilişkisi

Tablo 9: Ön kamara örneklerinin miktar analiz sonuçları

Tablo 10: Vitreus örneklerinin miktar analiz sonuçları

Tablo 11: SDMÖ ve DMÖ grupları arasında vitreus VEGF ve IL-8 miktarlarının karşılaştırılması

Tablo 12: SDMÖ grubunda subretinal sıvı reflektivitesiyle VEGF ve IL-8 düzeylerinin ilişkisi

Tablo 13: DMÖ grubunda kist içi reflektivite düzeylerinin VEGF ve IL-8 düzeylerinin ilişkisi

Tablo 14: SDMÖ grubunda HbA1c değerleriyle VEGF ve IL-8 düzeylerinin ilişkisi

Tablo 15: DMÖ grubunda HbA1c değerleriyle VEGF ve IL-8 düzeylerinin ilişkisi

Grafik 1: Santral makular kalınlık değerleri

Şekil 1: Retinanın histolojik kesiti

Şekil 2: Maküla anatomisi

Şekil 3: Ön kamara ve vitreus örneği alınması ve intravitreal enjeksiyon tekniği

Şekil 4: Subretinal sıvı reflektivite ölçüm alanları

Şekil 5: Kistoid boşluk reflektivite ölçüm alanları

Şekil 6: Santral makuler kalınlık subretinal sıvı taban genişliği ve derinliğinin ölçümü

Şekil 7: Kistoid boşlukların OKT reflektivitesinin farklı örnekleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) en sık rastlanılan endokrinolojik hastalıktır. Hastalık endojen insulinin mutlak veya göreceli yetersizliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkar. Sendrom; kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreder(1).

DM'de en sık etkilenen organlardan birisi gözdür. DM hastalarının yaşam sürelerinde insülin ve diğer antidiyabetik ilaçların keşfi ile belirgin artış olurken diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetik retinopati(DR) görülme sıklığı da artmıştır. Günümüzde DR gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları için yaşa bağlı makula dejeneransından sonra ikinci, üretken çağdaki nüfus için ise birinci sırada körlük nedenidir(2).

DR patogenezi tam olarak açıklık kazanmamıştır(3,4). Kan retina bariyerinin bozulması, glisemik kontrolde bozukluklar, hemodinamik değişiklikler, kapiller bazal

membran değişiklikleri ve perisit kaybı gibi mekanizmalar patogeneizde öne sürölmüştür. Retina veya sistemik kaynaklı vasküler endotelyal growth faktör(VEGF) ve diğer kemokinlerin bu mekanizmaların gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir(5).

Optik koherens tomografi(OKT) retinanın makro ve mikro striktürel yapılarının morfolojik değişikliklerini gözlemlemek için kullanılmaktadır. DMÖ'de OKT ile birçok çalışma yapılmış ve bu bulgular hastalığın tanı ve takibinde çok önemli bir yere sahiptir(6). OKT'de subretinal sıvının(SRS) optik reflektivitesi(OR) çalışılmıştır ve farklı patolojilerde değişiklik gösterdiği bulunmuştur(7,8).

DMÖ tedavisinde günümüzde intravitreal anti VEGF injeksiyonlar ya da steroid implantlar kullanılmaktadır. Ancak hasta tercihi açısından bir karışıklık bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda subretinal sıvısı(SRS) olan diyabetik makula ödemi olan hastalarla(SDMÖ grubu), SRS olmayan DMÖ hastalarında(DMÖ grubu) OKT optik reflektivitesi(OR) ile göz içi sıvılarında VEGF, interlökin-8(IL-8), monosit kemoatraktan protein-1(MCP-1), interferon induced protein-10(IP-10) düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Retina

Retina Anatomisi(9-16)

Retina gözün en iç tabakasıdır. Dış RPE ve iç nöral retina olmak üzere iki katmanı vardır. Bu katmanlar arasında ise potansiyel bir boşluk bulunur. Bu potansiyel fizyolojik boşluğa, "subretinal alan" denir. Duyusal tabaka ve RPE arasında peripapiller bölge ve ora serrata dışında anatomik bir yapışıklık yoktur.

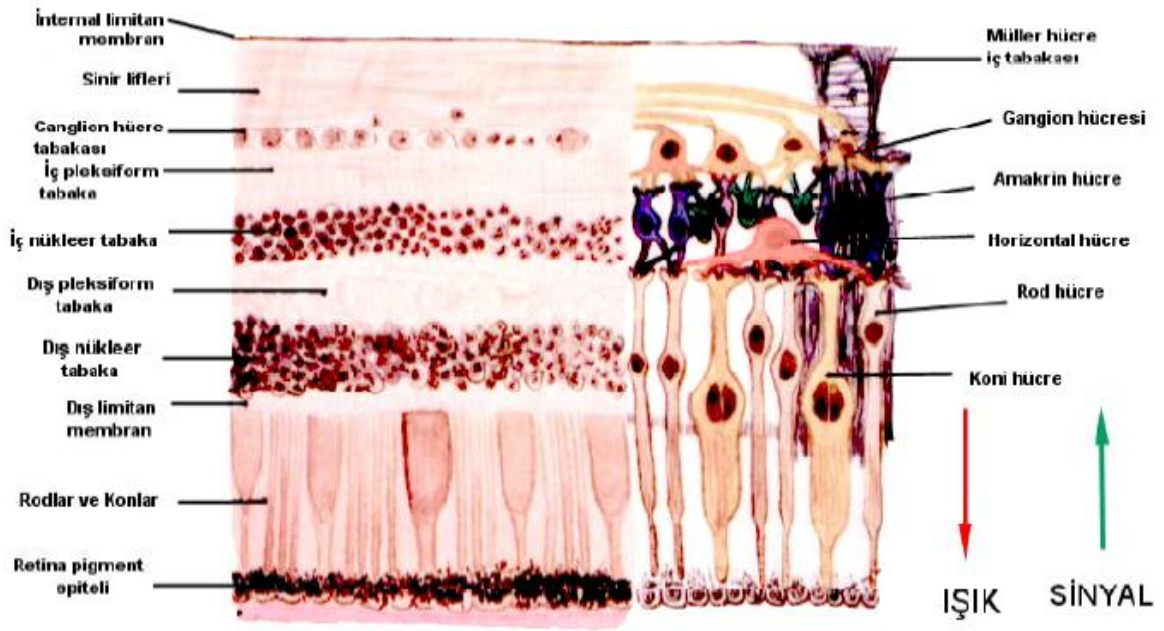
Retina, vorteks venlerinin skleraya girdiği yerde meydana gelen daire ile santral (posterior) ve periferal (anterior) olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Anatomik ekvator ise bu dairenin iki disk çapı önünde yer alır. Aksiyel uzunluğa bağlı olarak değişmekle birlikte, emetropik erişkin göz retinasında ekvator, ora serratadan temporalde 6.0 mm, nazalde 5.8 mm, üstte 5.1 mm ve altta 4.8 mm geride bulunur.

Retina, periferde ince olup arka kutba doğru kalınlaşır. Retina, periferde yaklaşık 0,1 mm, midperiferde 0,14 mm ve makülanın periferinde 0,23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0,1 mm'dir. En kalın bölgeyi ise optik sinirle birleştiği yerdedir ve yaklaşık 0,5 mm'dir.

Retina, histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür. (Şekil 1)

Dıştan içe doğru bu tabakalar şu şekildedir:

1. Retina pigment epiteli
2. Fotreseptör tabakası
3. Dış limitans zarı
4. Dış nükleer tabaka
5. Dış pleksiform tabaka
6. İç nükleer tabaka
7. İç pleksiform tabaka
8. Gangliyon hücreleri katı
9. Sinir lifleri tabakası
10. İç limitans zarı



Şekil 1: Retinanın histolojik kesiti

1-Retina Pigment Epiteli

RPE, tek katlı heksaküboidal bir hücre tabakasıdır ve yaklaşık 4-6 milyon hücreden oluşmuştur. Optik diskten ora serrataya uzanıp siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. Görevleri arasında; A vitamini metabolizması, dış kan retina bariyerinin oluşturulması, fotoreseptörlerin dış segmentlerinin fagositozu, ışığın absorpsiyonu, sıcaklık

değişiminin ayarlanması, bazal laminanın oluşturulması, dış segmenti çevreleyen mukopolisakkarit matriksin üretimi, koryokapillaristeki oksijenin fotoreseptörlere aktarımı, hücre içine girip çıkacak olan materyallerin aktif transportunun sağlanması bulunmaktadır.

Pigment epiteli, retina altı oluşan sıvıları emmesi, fotokimyasal reaksiyonlar ve metabolizma aktiviteleri nedeniyle ve pigment epiteli iç yüzündeki mikrovillöz yapıların fotoreseptör dış segmentlerini de sarmasıyla sensoriyel retinaya yapışık kalır.

RPE bazal membranları, apekslerinde bulunan villöz uzantıları ile bruch zarına sıkıca yapışmıştır. Villöz uzantılar mukoid bir ortamda koni ve basil dış segmentlerini çevreler. Hücreler arasında zonula okludens adındaki sıkı bağlantılar sayesinde ışığın koroide geçişine engel olurlar. Bu bağlantılar suyun ve iyonların serbest geçişini de engellediğinden sıvının subretinal alana pompalanması için metabolik enerji kullanır.

Hücrelerin apeks kısımları hem zonula okludens hem de zonula adherenslerle sıkı sıkıya birbirine bağlı olması, pigment epitelinin kan retina bariyerini oluşturmasına yol açar.

2-Fotoreseptör Tabakası

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Koniler ve basiller olmak üzere retinada iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Basiller karanlıkta, koniler aydınlıkta görmemize yardımcı olurlar. Koniler foveada en yüksek konsantrasyona sahiptir.

İnsan koni pigmentleri ışık spektrumundaki, 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil), 558 nm (kırmızı) fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler renkli görme, aydınlıkta görme ve keskin görmeden sorumludur. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yaparlar ve komşuluğundaki basiller ve konilerle de sinaps yaparlar. Retinada konilerin toplam sayısı yaklaşık 6,5 milyondur. Basil hücreleri foveolanın 0,5 mm uzaklığında ortaya çıkarlar. En yoğun oldukları bölge ise foveolanın 5-6 mm uzaklığındadır. Konilerin sayısı merkezden periferde doğru azalır. Basillerin yapısı konilerden daha dar ve uzundur. Periferik retinada ise basil çapı 25 mikrondur. Alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden basiller sorumludurlar. Basil hücresi iki horizontal hücre dentriti ile bir ya da daha çok bipolar hücre dentriti ile sinaps yapabilir. Retinada bulunan toplam basil sayısı yaklaşık 120 milyondur.

3-Dış Limitans Zarı

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller hücrelerinin dış uzantılarının birleştiği bölgedir, dolayısıyla gerçek bir membran değildir. Koni ve basil hücrelerinin dış ve iç

segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada dış limitan zar ora serrata pigment epiteli ile birleşir.

4-Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptörlerin çekirdek ve sitoplazmalarının bulunduğu bölgedir.

5-Dış Pleksiform Tabaka

Fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir. Dış pleksiform tabaka, makulada basil ve konilerin aksonu daha uzun ve oblik yapıda olması nedeniyle daha kalın ve fibrotiktir. Bu yüzden makula bölgesinde dış pleksiform katmana Henle'nin fibröz tabakası adı verilmiştir.

6-İç Nükleer Tabaka

Bipolar hücrelerinin gövdelerini, horizontal hücreleri, amakrin hücreleri ve özelleşmiş glial hücreler olan Müller hücrelerini bulundurur.

7-İç Pleksiform Tabaka

İç pleksiform tabaka, ikinci nöron bipolar hücreler ile üçüncü nöron gangliyon hücreleri ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir.

8-Gangliyon Hücreleri Tabakası

Üçüncü nöron olan gangliyon hücre gövdelerini bulundurur. Foveolada bulunmaz. Gangliyon hücreleri makulada daha küçüktür ve tek bipolar hücre ile sinaps yapar, periferde ise hücreler daha büyük ve birden çok bipolar hücre ile sinaps yapar.

9-Sinir Lifleri Tabakası

Gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri katını oluşturur. Ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de bulunur. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikrogliya ve oligodendrositlerin retina arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenirler.

10-İç Limitan Zar

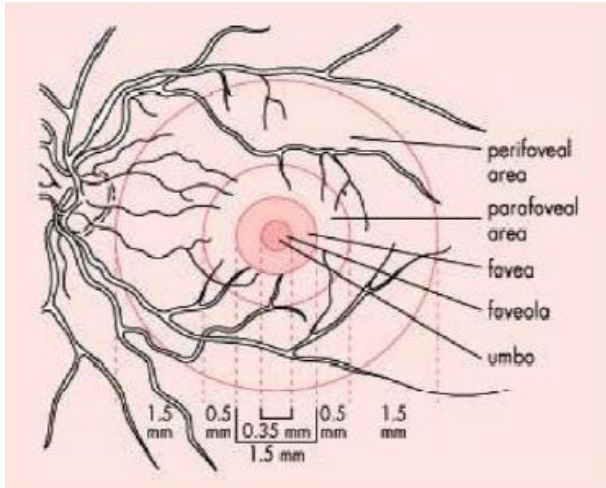
Retinanın en iç katı olan iç limitan zarı, retinayı vitreustan ayıran gerçek bir zar tabakasıdır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürtüklüdür.

Retinanın Topografik Anatomisi

Retina topografik anatomisi iki bölümde incelenir: Santral retina (maküla) ve periferik retina.

1-Santral Retina (Maküla)

Maküla, arka kutupta bulunan yaklaşık 6 mm çapında oval bir alandır. Makulanın merkezi optik diskin merkezinin 3 mm temporalinde, 0,8 mm altında yerleşmiştir. Birden fazla gangliyon hücre tabakası içerir. Retinanın en fazla ksantofil ve lutein içeren bölgesidir. Henle tabakasına yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görülür(19)(16). Topografik olarak maküla 4 kısımdan oluşur.(Şekil 2)



Şekil 2: Maküla anatomisi

a) Fovea:

Fovea (fovea santralis), optik disk merkezinin yaklaşık 4 mm temporalinde ve orta hattın 0,8 mm altında yerleşiktir. İç retinal yüzeyde gözlenen ve maküla merkezine denk gelen çöküntü, fovea olarak tanımlanır. Fovea çapı yaklaşık 1 optik disk çapına kadardır(1,5 mm). Fovea, retinanın en yüksek görme keskinliğine sahip alandır.(17) Foveal çukurluğun derinliği değişmekle beraber, ortalama 0,25 mm'dir. Foveada ikinci ve üçüncü nöronlar kenara doğru itilmiş durumdadır ve buna bağlı olarak 22 derecelik bir çukurluk oluşur. Foveada sinir lifleri tabakası, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabakaları bulunmaz.

Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör tabakasında sadece koni hücreleri bulunmaktadır. Foveal çukurluktaki koni hücreleri yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir. İç nükleer hücre tabakası oblik olarak, laterale yer değiştirmiştir ve böylece dış pleksiform tabakadaki fotoreseptör aksonları horizontal ve bipolar hücrelerle sinaps yapmak üzere radyal uzanım gösterir. Burada oluşan kalın radyal akson tabakasına henle lifleri tabakası denir. Fotoreseptör aksonlarının merkezi 100 mikronluk alan dışına çıkmadıkça bipolar hücrelerle sinaps yapmaz ve bu anatomik özelliklerinden dolayı ışık

saçılımı en aza indirgenmiştir. Rodlar uzun ve ince dış segmentleri ile foveal duvarın kenarında bulunurlar.

b) Foveola:

Foveola 350 mikron çapında ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin bulunduğu fovea çukurluğudur. Foveola avaskülerdir ve kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyinde bulunurlar ve yaklaşık 250-600 mikron genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo bulunur. Foveolada birinci ve ikinci nöronlar kenara itilmiş olduğundan dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederek.

c) Parafovea:

Fovea komşuluğunda yer alan ve onu çevreleyen 0,5 mm'lik halkasal alan parafoveal alandır. Bu bölgede ganglion hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve Henle'nin dış pleksiform tabakası en kalındır.

d) Perifovea:

Perifovea, parafoveanın dış sınırı ile makülanın dış sınırı arasındaki 1,5 mm genişliğindeki alandır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içermektedir.

2-Periferik Retina

Periferik retina yakın perifer (ekvator), uzak perifer (ora serrata) ve uç perifer (pars plana) olmak üzere üç bölge halinde incelenir.

a) Ekvator:

Yakın periferde bulunur, 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 kadrantlarında gözlenirler. Gözün çevresi ekvatorunda ortalama 72 mm, ora serratada ise 60 mm'dir.

b) Ora serrata:

Uzak periferde, ekvator ile pars plana arasında, ora serrata olarak adlandırılmış olan bölgedir. Ora serratada nöral retinanın sonlanıp, silyer cismin retina ile birleştiği yerdir. Ora

serratada fotoreseptör bulunmamaktadır. Ora serratada retina pigment epiteli siliyer cisim epiteline, Bruch membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitans membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir ve bu yüzden retina altı sıvı pars planaya geçiş göstermez. Retina ora serratada 20-30 adet parmaksı uzantılar vererek testere dişi görünümü oluşturur.

c) Pars plana:

Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile siliyer cismin pars pilikatası arasındadır. Siliyer cisim pars plikata ve pars plana olmak üzere iki kısımdan oluşur. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanım gösteren yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki bölgedir. Siliyer cismin oblik ve dairesel olarak uzanım gösteren kasları ve 70-80 adet siliyer uzantıları bulunur. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, diğer kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

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 incilir. 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 bağı 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 seyrederek. Retina santral arterinin dallanmaları ise ikiye ayrılma şeklinde olur. Perifere doğru arterler, arteriyol ve kapillerlere dönüşürler. 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 %6- 20'sinde görülür.

2-Venler

Ora serratada venler, arterlerin sonlandığı yerin daha periferinden başlarlar. Ekvatordan itibaren ise arterlerle birlikte seyrederek 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 pencerelenmeler 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.

Kan Retina Bariyeri

Kan retina bariyeri, RPE ve retina kan damarları tarafından oluşturulur. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarca oluşturuluran bariyerin fonksiyonu, hücre zarından büyük molekül (serum proteinleri gibi) ve partiküllerin geçişini önlemektir. Retina dokusunu sistemik dolaşımdan ayıran iki bariyer vardır:

- 1) Dış bariyer; RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinden oluşur.
- 2) İç bariyer; retina kapillerlerinde bulunan endotelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantılarca oluşturulur.

Maküladaki retinal damarlar, endotelyal 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. Endotelyal hücrelerin bariyer fonksiyonlarını kontrol eden en önemli moleküllerden biri, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) 'dür.(18)

VEGF, RPE hücreleri tarafından üretilir, koroidal vasküler endotelin yüksek geçirgen ve pencere düzenini sağlanması için RPE hücrelerinin bazal (koroidal) tarafından salgılanır. Hipoksik koşullarda, Müller hücrelerinin ekspresyonunu ve VEGF sekresyonunu arttırdığı iç kan retina bariyeri yoğun VEGF etkisinde kalır.

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), hiperglisemi yahut insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan ve böylelikle retinada kapillerlerin, venüllerin ve prekapiller arteriyollerin tutulduğu bir mikroanjyopati ve nöropati tablosudur(19). DR' nin ileri evrelerinde iskemiye sekonder retinada anormal yeni damar oluşumları gelişir(patolojik anjiogenez). Yeni damar oluşumlarına hipoksik retinadan salınan büyüme faktörleri neden olur(20). DR sürecinde maküla bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize diyabetik maküla ödemi (DMÖ) de gelişebilir. DMÖ, geçirgenliği artmış dilate kapillerler ve mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar

ve kan-retina bariyerinin bozulması sonucu ortaya çıkar. DR'nin ve DMÖ'nin kontrolü; erken teşhis ve kan şekeri düzeyinin sıkı kontrolüyle sağlanabilir.

Epidemiyoloji

1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best insülini izole edip, bu hormonun pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılandığını keşfetmişlerdir. İnsülin ilk kez 1925 yılında Best tarafından kullanıldı. İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların tedavide kullanılmaya başlanmasıyla beraber diyabet hastalarının yaşam süreleri artmıştır. Böylelikle, diğer komplikasyonlarla beraber diyabetin majör komplikasyonlarından olan DR'nin görülme sıklığında da belirgin bir artış olmuştur. Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir (21,22).

DR'nin oluşacağının en önemli habercisi hastalığın süresidir. Beş yıl veya daha az süredir tip 1 diyabeti olan hastalarda nadiren DR tespit edilirken; 5-10 yıldır diyabeti olanların %27'sinde, on yıldan uzun süredir diyabeti olanların %71-90'ında diyabetik retinopati gözlenmiştir. 20-30 yıl sonra ise insidans %95'e yükselir ve bu hastaların %30-50'sinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gözlenir(23).

DMÖ, DR'nin sık rastlanan bir bulgusudur ve tip 2 diyabeti olan hastalardaki görme kaybının en önemli sebebidir. ABD'de diyabet tanısı alan hastalar arasında, 10 yıllık süre içinde subklinik DMÖ ve klinik olarak belirgin DMÖ gelişme oranları sırasıyla %14 ve %10 olarak bulunmuştur. Hastalarda DMÖ gelişmişse, bunların yaklaşık yarısının görme keskinliklerinde, iki yıl içinde iki veya daha fazla sıra kayıp olacağı öngörülmektedir (22,23,24).

Diyabetik Retinopati ve Makula Ödemine Neden Olan Risk Faktörleri

1-Diyabetin süresi ve tipi:

Diyabetik retinopati tip 1 diyabette ilk 10 yılda nadir karşılaşılrken, 30 yıldan sonra ise %32 oranında görülmektedir. Tip 2 diyabette ilk yıllarda %3, 25 yıldan sonra %28 oranında bildirilmiştir. Tip 1 diyabette %11,2 oranında, tip 2 diyabette %8,4 oranında diyabetik makula ödemi görüldüğü bildirilmiştir(25).

2-Glisemik Kontrol:

Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c (Glikolize hemoglobin) düzeyi ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6 oranında iken diyabetik hastalarda daha yüksek seyreder(26). HbA1c seviyelerinde her %1' lik artış için maküler ödem görülmesinde 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu bildirilmiştir(27).

3-Retinopatinin Evresi:

Yapılmış olan bir çalışmada NPDR'de %3, orta ve ağır NPDR'de %38 oranında maküla ödemi görüldüğü bildirilmiştir(28). Ancak DR' nin evresinden bağımsız olarak diyabetik makulopatinin görme keskinliğinde azalmanın önemli nedeni olarak tesbit edilmiştir(29).

4-Hiperlipidemi:

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy(WESDR) ve Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS) çalışmalarında yüksek kan lipid seviyeleri ve sert eksüda gelişimi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir. Total ve LDL(low density lipoprotein) kolesterol seviyelerindeki artışın geniş ve çok sayıda sert eksüdaya neden olduğu ve bununla birlikte maküler ödemi görüldüğü gösterilmiştir(30,31).

5-Hipertansiyon:

Sistemik hipertansiyonun DR'de vasküler komplikasyon gelişiminde önemli rolü vardır. Sistolik hipertansiyonu olan tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde maküla ödem riskini 3-5 kat artırırken, diastolik hipertansiyon varlığında sadece tip 1 diyabetlilerde 3 kat risk artışı olduğu gösterilmiştir(25).

6-Renal Yetmezlik:

Üremi hem optik diskte, hem de diffüz retinal ve maküler ödeme neden olmaktadır. Renal hastalığın tedavi edilmesiyle ödemde azalma tesbit edilmiştir(3,28,32).

7-Gebelik:

Diyabetik gebelerde özellikle hipertansiyon ve proteinüri varlığında diyabetik retinopati progresyonu ve aynı zamanda maküler ödem görülme sıklığı ve şiddeti artış gösterir. Maküler ödem genellikle gebeliğin üçüncü trimestrında gerileme göstermesine rağmen bazı vakalarda uzun dönemli görme keskinliği azalmasına sebep olabilmektedir(33,34).

8-Anemi:

Ciddi anemi ve düşük hematokrit seviyeleri diyabetik retinopati oluşumunda risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Mevcut aneminin tedavisi ile maküladaki sert eksudaların azaldığı gözlenmiştir(35).

9-Oküler Patolojiler:

Tek taraflı karotis arter tıkanıklığı, miyopi, optik atrofi, glokom, geniş koryoretinal skarlı gözlerde diğer göze göre daha az retinopati geliştiği ve mevcut retinopatinin daha az ilerleme gösterdiği gözlenmiştir(36).

Katarakt cerrahisinin DR ve DMÖ üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir(37). Panretinal fotokoagülasyon(PANFK) yapılan hastaların %43'ünde maküler ödemde geçici artış görülürken, bu hastaların %25'inde tedaviye rağmen artış devam etmiştir(38). YAG lazer kapsülotomi de maküla ödemi progresyonunu hızlandırmaktadır. Santral veya retinal ven dal tıkanıklıklarında DR ve DMÖ' de prognozu kötüleşmektedir(39).

Diyabetik Maküler Ödem Fiziopatolojisi

DR, retinada bulunan prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir. Patogenezde; anjiyojenik, biyokimyasal ve inflamatuvar faktörleri içeren birkaç yolun rol aldığı söylenebilir.

1-Diyabetin Anjiyojenik Etkileri:

a)Diyabetin Makrovasküler Etkileri

Tüm dokular ve retinada kapiller yatakta damar içine ve damar dışına hareket, damar içindeki ve ekstrasellüler alandaki hidrostatik ve onkotik basınçlara bağlıdır. Starling yasasına göre onkotik ve hidrostatik basınçlar farkı eşit olduğunda denge sağlanır.

Doku hidrostatik basıncı göz içi basıncına eşittir ve doku onkotik basıncı interstisyel protein içeriğiyle ilişkilidir. Diyabetlilerde bu denge bozulur. Sistemik hipertansiyonda transluminal hidrostatik basınç artar ve kan retina bariyeri bozulduğu için doku onkotik basıncı artar ve retinada ödem oluşur. Hastada ek olarak diyabetik nefropati mevcutsa serum albümin seviyesindeki azalma nedeniyle onkotik basınç düşecek ve makula ödemi oluşmasına katkıda bulunacaktır(40). Plazma glukoz seviyesinin yükseldiğinde oküler kan akımının arttığını gösteren deneysel hayvan modelleri gösterilmiş ve yapılmış insan çalışmalarında da bu bulgu gösterilmiştir. Trombosit agregasyonunda artış, eritrosit deformabilitesinde azalma

ve oküler kan akımındaki hızlanma nedeniyle damar cidarında ve endotelin yüzey geriliminde artışa neden olmaktadır. Bu duruma bağlı olarak da vazoaktif ve inflamatuvar faktörler salınır(41,42).

b)Diyabetin Mikrovaskuler Etkileri

Diyabetin en erken ve en önemli bulgusu perisit kaybıdır. Yapılan bir çalışmada retina damarlanmasında histolojik olarak tripsin boyanma metodu ile gösterildiğinde perisitlerin kapiller kenarda içi boş hayalet hücreler olarak gösterilmişlerdir(43). Perisitler kontraksiyon yapabilen hücrelerdir. Perisitlerin kaybolmasıyla venöz boncuklanma ve kan retina bariyerinde bozulma oluşur. Perisit kaybı ilk olarak gösterilen histolojik bulgu olmasına rağmen, klinik olarak diyabetik retinopatinin muayenede ve fundus flöresein anjiografide gösterilen ilk bulgusu mikroanevrizmalardır. Perisitler endotel hücreleri üzerinde antiproliferatif etkileri mevcuttur. Buna bağlı olarak perisit kaybında hiperselüler mikroanevrizmalar oluşur. Endotel ve perisit apoptozunda da asellüler mikroanevrizmalar oluştuğu düşünülmektedir. Perisitlerin kaybı kapiller duvarındaki destek ve tonusu zayıflatır ve damar çeperi boyunca zayıf noktalardan fokal dilatasyonlar oluşturup mikroanevrizma oluşumuna yol açar(44). Kapiller bazal membranda kalınlaşma ve hücre dışı matriks elemanlarında artış olması da diyabetik retinopatide karşımıza çıkan diğer bulgulardır. Bu değişikliklerin de retinal hemodinami ve otonomi mekanizmalarını etkilediği düşünülmektedir. Sağlıklı kişilerde endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar mevcuttur. Okludin, kludin ve zonula okludens-1(ZO) proteinleri bariyer fonksiyonunun çoğundan sorumludur. Diyabette ise bu proteinlerin sentezi etkilenir ve bu da hücrelerarası bağların zayıflamasına neden olur ve sonuç olarak iç ve dış kan retina bariyeri bozulur.

2-Diyabetin Biyokimyasal Etkileri

DR'ye bağlı patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca biyokimyasal mekanizmalar; non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu olmak üzere üç başlıkta incelenebilir.

a)Non-enzimatik glikozilasyon:

Uzun süredir var olan hiperglisemi neticesinde glukoz proteinlere kimyasal olarak non enzimatik bağlanma gösterip, bozulmaya dayanıklı çeşitli maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Bu proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen fonksiyonu az veya hiç fonksiyonu olmayan AGE (Advanced Glycosylation Endproducts)

ürünlerinin ortaya çıkmasına sebep olur. Bozunmaya dirençli AGE ürünleri bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar. Serbest radikal oluşumunu artırırılar. İleri glikozilasyon son ürünlerinin birikimiyle vasküler hasar oluşur(45).

b)Oksidatif stres:

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller proteinlerin çapraz bağlarını etkileyip farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Böylelikle, proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında değişiklikler gözlenir. Bu durum kanın şekilli elemanlarında aglütinasyon ve agregasyonlarında artışa sebep olur ve mikrotromboz gelişimi olur.

c)Sorbitol yolu (polyol yolu):

Vücutta glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz enzimi sayesinde fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken nikotinamid adenin difosfat hidrojen (NADPH) kullanılır. Ancak fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Miyoinsitol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla miktar glukoz alındığında ise NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol oluşur. NADPH'm fazla tüketimi ve sorbitolün birikmesi, sorbitol dehidrogenazı etkisiz hale getirerek işlemin ikinci kısmı bloke olur ve fruktoza dönüşümü engellenir. Böylelikle sorbitol daha da çoğalır ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Sonuç olarak aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla oluşan yaygın vasküler disfonksiyondur. Polyol yolu aracılığıyla artmış glukoz metabolizması, ilk olarak diyabetlilerde katarakt gelişimindeki neden olarak ileri sürülmüş, aynı zamanda periferik nöropati ve DR'ye sebep olduğu ileri sürülmüştür(46). Fakat bu hipotezle kan retina bariyerinin yıkımı ve kapiller tıkanıklık gibi spesifik vasküler anomaliler tam olarak açıklanamamıştır.

3-Büyüme Faktörleri ve İnflamasyon

Vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) embriyolojik vaskülogenez ve patolojik anjiogenezi düzenleyen bir büyüme faktörüdür. Retinada, Müller hücreleri ve RPE hücreleri VEGF üretiminde ana kaynak olmakla beraber birçok hücre tarafından da salgılanabilir. Normal insan retinasında VEGF bu hücreler tarafından çok düşük seviyede salgılanır ve oküler sıvılardaki VEGF düzeyi oldukça azdır. Etki ettiği ana yer ise endotel hücreleridir. Endotel hücrelerinde migrasyona, proliferasyona ve sağ kalımını arttırarak neden olarak etkisini gösterir.

VEGF türleri içinde oküler anjiogenez ve vasküler geçirgenlik üzerine en etkili olan VEGF-A'nın olduğu gösterilmiştir. VEGF-A'nın 9 farklı izoformundan oküler hastalıklarda en büyük rol VEGF-A165'tedir. VEGF'nin 2 farklı tirozin kinaz özelliği gösteren reseptörü vardır. VEGF reseptörü(VEGFR) anjiogenez sinyalinin ileten ana VEGF reseptörü olduğuna inanılmaktadır(47,48).

VEGF diyabetik makula ödemi oluşmasındaki etkisi neovaskularizasyonu uyarması ve de sıkı bağları olmayan endotel hücreleri proliferasyonu neticesinde sızdıran damarların oluşmasıdır. Bununla beraber ICAM-1(intersellüler adezyon molekülü) ve VCAM-2(vasküler hücre adezyon molekülü) seviyelerini yükselterek proinflatuar bir etki gösterir, böylelikle lökosit kemotaksisi ve adezyonunu artırır.

Normal koşullar altında iç kan retina bariyeri proteinlerin geçişine hücreler arası sıkı bağlantılar nedeniyle kısıtlı bir biçimde izin verir. Ortamda VEGF bulunduğunda parasellüler ve transsellüler yolla sıvı ve büyük moleküller geçiş gösterirler. Parasellüler yol, sıkı bağlardaki proteinlerin fosforilasyonu ve endotel hücrelerinde kalsiyum salınımıyla vazodilatasyon ile artar. Transsellüler yol ise; vezikülo-vakuoler organellerin ve transendotelial por oluşumu ile büyük moleküllerin hücre içine damar dışına taşınmasını sağlayarak artış gösterir(49,50).

İlk olarak plasentadan izole edilen VEGF ailesinin son üyesi olan Plakental Büyüme Faktörü (PIGF), VEGFR1(vasküler endotelial growth faktör reseptörü) üzerinden etki ederek in vitro olarak retina pigment epitelyum hücreleri arası sıkı bağlantıları bozarak permeabilitesini artırır ve makula ödemine neden olur(48). Dokuda hipoksinin varlığı ve insulin PIGF sentezini uyarır ve bu durumda subretinal sıvı birikimi ve retinal ödem oluşumuna neden olur(51). DMÖ ve DM patogeneğinde düşük dereceli kronik bir inflamasyon olduğu düşünülmektedir. İntravitreal uygulanan kortikosteroidlerin makula ödeminde azalmaya ve görme keskinliğinde artışa neden olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu durum, DM patogeneğinde inflamasyon komponentinin olduğunu desteklemektedir. Kan retina bariyerinin normalde lökosit geçişine izin vermediği bilinmektedir. DM'de lökositler toksik süperoksit radikalleri ve proteolitik enzimler salgılayarak hem endotel hücreleri arası bağları zayıflatır, hem de matriks proteinlerinin denatürasyonuna neden olur. Bu yolla vasküler permeabilitede artış izlenir. Ayrıca lökositler daha rijit yapıdadırlar ve endotele sıkı bağlanırlar. Rijit hale gelen eritrositler ve trombositler ile birlikte vasküler oklüzyona neden olurlar. Bunun sonucunda retinal iskemi veya hipoksiye

neden olup inflamatuvar cevabın artmasına ve daha fazla inflamatuvar hücre göçüne neden olarak hasarı daha da arttırırlar(52-54).

Tablo-1: Diyabetik makula ödeminde etkili inflamatuvar faktörler

Sistemik İnflamatuvar Faktörler(Serum)	Vitreus/aköz Sıvısındaki İnflamatuvar Faktörler
IL-1 β , IL-6, IL-8	IL-6, IL-8, IL-10
TNF- α	TNF- α
VEGF	VEGF
Selektinler, VCAM-1, ICAM-1	MCP-1
MCP-1	CD-14
CRP	IP-10

Tabloda görülen inflamatuvar markerlardan hem serumda bulunanlar hem de aköz veya vitreus suvusunda tesbit edilenler patogeneizde beraber rol almaktadırlar. Bu mediatörlerden makuler ödemle ilişkisi gösterilmiş olanlar TNF- α , IL-6 ve ICAM-1'dir. TNF- α proinflamatuvar bir sitokindir ve etkisini lökostazı arttırarak ortaya çıkardığı düşünülmüştür. VEGF ve ICAM-1 seviyeleriyle ilişkili olarak, VEGF, TNF- α düzeyini arttırabildiği gibi, TNF- α da VEGF seviyelerinin arttırabilir(55). ICAM-1 lökositlerin endotele adhezyonu için gerekli olan gerekli olan intersellüler bir moleküldür. ICAM seviyelerinin VEGF ve ileri glikozilasyon ürünleri ile arttığı gösterilmiştir. Etkisini lökostaza yardımcı olarak gösterir ve makula ödeminde sebep olur(56). Yapılmış bir çalışmada da MCP-1 ve IP-10 vitreus düzeylerinin kontrol grubundan yüksek çıktığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmadaki istatistiki verilerde diyabetik retinopatinin evresinin ayrımı yapılmamıştır(57). Yapılan başka bir çalışmada vitreus IL-8 seviyesinin proliferatif retinopatilerde daha yüksek olarak görüldüğü ve de oklude gliotik damar içeren olgularda IL-8 seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir(58). IL-6, VEGF ekspresyonunu arttırarak ve vasküler permeabilitede artışa neden olarak makula ödemi oluşumunda rolü olduğu gösterilmiştir(59,60).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), ileri glikozilasyon ürünleri, reaktif oksijen ve hipergliseminin direkt etkileri ile ortamda artış gösteren bir sitokindir. Ekstrasellüler matriks yapılanması, tamiri ve anjiogenezde görevleri vardır. Yapısal ve hücre içi proteinlerin degradasyonu ile etkisini gösterir. Bu etkisiyle beraber okludin gibi endotelial sıkı bağlantılarını koruyan proteinleri de etkileyerek vasküler permeabilite artışına neden olur(61).

4-Diğer Faktörler

Göz dokularında karbonik anhidraz enziminin(KA) tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 çeşit formu bulunmaktadır. Tip 1'e koroid endotelinde, Tip 2'ye ise müller hücrelerinde ve RPE içinde bulunmaktadır(62). Tip 1 KA enziminin vasküler permeabilitede artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ancak DM'li hastalarda KMÖ geriletme amacıyla KA inhibitörlerinin kullanılmasının fayda göstermediği gösterilmiştir. Buna neden olarak da DM'ye bağlı RPE disfonksiyonu veya ileri derecede hasarlanmış endotelden sıvının RPE tarafından emilim yetersizliğinden kaynaklandığı öne sürülmüştür(63,64).

Daha önce de bahsedildiği gibi DR ortaya çıkmasında veya ilerlemesinde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür. Anjiotensin II(Ang-II) VEGF salınımını ve buna bağlı vasküler geçirgenliği artırır. Ang-II'nin perisitlerin göçüne, hipertrofisine ve endotel ile olan bağlarının zayıflamasına neden olduğu gösterilmiştir. Anjiotensin converting enzim(ACE) reseptörlerinin endotel, koroid ve perisitler üzerinde bulunduğu bilinmektedir. ACE inhibitörlerinin sistemik kan basıncını düşürmesinin yanında retinal kan akımını endotel üzerinde bulunan ACE reseptörleri ile etkilediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda ACE inhibitörü kullanan Tip 1 diyabetlilerde DR oluşumunu azalttığı ancak progresyonunu etkilemediği, Tip 2 diyabetlilerde ise DR oluşumu üzerinde bir etkisi bulunamamıştır(59,65,66).

Diyabetik hastalarda ileri glikozilasyon ürünlerinin birikimi sonucu kollajen liflerde çapraz bağların artması ve de laminin ve fibronektinin artmasıyla internal limitan membran(ILM) ile yapışıklık artar. Bundan dolayı vireus likefiye olsa da vitre korteksi ILM'ye sıkı bağlı olarak kalmaktadır. Bu hastalarda posterior vitreus dekolmanı oluşsa bile inkomplet oluşmaktadır. İnkomplet posterior vitreus dekolmanı neticesinde fokal vitreomakuler çekintilere ve oluşan boşluklarda hücre proliferasyonuna potansiyel alanlar oluşmasına neden olmaktadır. Vitreus korteksi makulanın oksijenasyonuna bir bariyer gibi

engel olmaktadır. Bunlarla beraber vitreus içine salınan VEGF için de bir rezervuar görevi görmektedir(67-70).

Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması:

1-Retinopati yok: Retinanın normal görünümde olması

2-Hafif non-proliferatif diyabetik retinopati(NPDRP): Seyrek mikroanevrizma(MA) ve/veya mikrohemoraji(MH) bulunması

3-Orta Evre NPDR: Yaygın retinal hemorajiler ve/veya MA, iki kadrandan az venöz boncuklanma (VB), yumuşak eksuda, hafif intraretinal mikroanevrizma(İRMA)

4-İleri Evre NPDR:

A. Şiddetli NPDR:

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olmasıdır.

- 4 kadrandan yoğun retinal hemoraji
- 2 veya daha fazla kadranda VB
- 1 veya daha fazla kadranda İRMA

B. Çok şiddetli NPDR:

Bu özelliklerin birden fazlasının olması

5-Proliferatif diyabetik retinopati(PDR):

A. Erken PDR:

Retinal neovaskülarizasyon(NV) veya 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit optik diskte neovaskülarizasyon(NVD)

B. Yüksek riskli PDR:

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin olması

- 1/4-1/3 disk çapından daha büyük NVD
- 1/4-1/3 disk çapından küçük veya eşit NVD ile birlikte preretinal hemoraji veya intravitreal hemoraji(İVH)
- Retinal NV ile birlikte preretinal hemoraji veya İVH (71).

Diyabetik Makulopati:

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

A-Maküla ödemi

- Fokal diyabetik maküla ödemi
- Diffüz diyabetik maküla ödemi

B-Mikst tip maküla ödemi

C-Maküla iskemisi(72).

Fokal diyabetik maküla ödemi:

Maküla merkezinden itibaren bir disk çapı (1500 mikron) uzaklıktaki bir alanda yer alan herhangi bir retina kalınlaşması ya da sert eksüda oluşumları fokal diyabetik maküla ödemi olarak adlandırılır(72). Fokal diyabetik makula ödemi olan birçok olguda dış retinal (iç ve dış pleksiform) veya subretinal katmanda yerleşen eksüda plazma lipoproteinlerinden oluşmuştur. Bu da iç kan-retina bariyerinin bozulduğu anlamına gelir. Seçici geçirgen olan retinal kapillerlerin döşeyici endoteli sadece sıvı değil lipoprotein gibi büyük moleküllerin de geçmesine izin vermesiyle gelişir.

Fundus flöresein anjiyografide(FFA) fokal kaçakta asıl sebebin mikroanevrizmalar olduğu gösterilmiştir. Sırsine oluşum gösteren sert eksüda halkaları bazen yumuşak eksüda etrafında da gelişebilirler. Tıkanmış olan terminal arterlerin oluşturduğu yumuşak eksüda spotları çevresinde kaçak yapan mikroanevrizma ve dilate kapillerlerin bu görünüme neden olduğu belirtilmiştir(73).

Klinik uygulamada fokal bir ödemin şiddetini belirlemek ve tedavi kriterlerini daha kolay saptayabilmek amacıyla, ilk olarak 1987 yılında ‘The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group’ tarafından “klinik olarak belirgin maküla ödemi” terimi tanımlanmıştır. Klinik olarak anlamlı maküla ödemi görme kaybı tehdidini taşıyan maküla ödemidir. Fokal tip bir diyabetik maküla ödeminin, klinik olarak belirgin maküla ödemi olarak kabul edilebilmesi için, aşağıdaki üç kriterden en az birine uyması gerekmektedir:

- Foveal avasküler bölge merkezinde veya buranın en fazla 500 mikron uzağında retina kalınlaşmasına neden olan ödem.
- FAZ merkezinde veya buranın en fazla 500 mikron uzağında, bitişiğindeki retinadaki kalınlaşmayla birlikte izlenen sert eksüdalar (retina kalınlaşması kaybolduktan sonra devam eden sert eksüdalar hariç).
- Herhangi bir bölümü FAZ merkezine bir disk mesafesi uzaklıkta olan, en az bir disk çapı büyüklükte alan ya da alanlarda retina kalınlaşması.

Sıralanan üç kriterde de maküla ödeminin en tipik bulgusu olarak retina kalınlaşması esas alınmıştır(9,74,75).

Diffüz diyabetik maküla ödemi:

Foveal avasküler zonu içine alan, iki veya daha fazla disk çapı büyüklüğündeki retina kalınlaşmaları diffüz diyabetik maküla ödemi olarak tanımlanır(3). Perifoveal alandaki kapillerlerin tıkanması geride kalan vasküler yapılarda diffüz dilatasyon ve permeabilite artışına neden olur. Böylelikle iç kan-retina bariyeri diffüz olarak yıkılır. Bu tıkanma bölgeleri ve diffüz sızıntı FFA ile belirlenebilir(74,76).

Dış kan-retina bariyerinin de bozulmasıyla retina pigment epitelinden diffüz sızıntı görülür. Görüntüleme yöntemleriyle hem iç, hem de dış kan-retina bariyerinde ortaya çıkan diffüz permeabilite bozukluğu gösterilebilir(77,78).

Kalınlaşmış arka hyaloid membranın makula üzerindeki tanjansiyel ve vertikal traksiyonla diffüz maküla ödemi oluşturabilir ya da mevcut olanın artmasına katkıda bulunabilir(78,79,70,80).

Diffüz maküla ödemli gözlerde sert eksüdalar çok nadiren oluşur. Bunun nedenini, iç kan-retina bariyerinde sıvı geçişi olmasına rağmen lipoproteinler gibi moleküllerin geçişinin olmaması ve lipoproteinlerin kapillerler ve RPE tarafından temizlenmesinde artışla açıklanmıştır. FFA'da geç dönemde göllenme gösteren kistoid aralıklar diffüz maküla ödeminde sık görülmelerine karşın fokal maküla ödeminde nadiren görülür(31,74,75,77).

Mikst tip maküla Ödemi:

Diyabetik maküla ödemli bir göz hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerini bir arada gösteren tipte makula ödeme mikst tip makula ödemi olarak adlandırılır(81).

Maküla iskemisi:

Perifoveal alandaki kapillerin tıkanması sonucu FAZ çap ve yapısındaki genişleme ve düzensizliklere iskemik makulopati denmektedir. Bu iskemik alana komşu mikroanevrizma ve dilate kapillerlerden gelen sızıntılar bu duruma eklenince iskemik diyabetik makuler ödem olarak adlandırılır(77). Oftalmoskopik olarak görme azlığını açıklayacak maküla ödemi olmayan olgularda tanı FFA' da paramaküler vasküler ağın kırıldığı ve perifoveolar kapiller tıkanıklığına bağlı ortaya çıkan FAZ genişlemesi ile tanı konulmaktadır(73). İskeminin genişliği ile görme keskinliği arasında kesin bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir(81).

Diyabetik Maküla Ödeminde Tanı Yöntemleri

Diyabetik makulopatide erken tanıyı koyup ardından uygun tedavisinin yapılması kalıcı görme kaybının önlenmesinde çok önemlidir.

Stereoskopik fundus muayenesi

Diyabetik makula ödeminin tanısında ilk yöntem fundus muayenesidir. İndirekt oftalmoskopi ve yarıklı lamba biyomikroskopide eklenen yardımcı kontakt ve non kontakt lensler ile yapılır. Retina kalınlaşmasının değerlendirilmesinde, eksüdatif ve ödematöz maküla ayırımında, maküla kalınlaşmanın yaygınlığı ve lokalizasyonlarının belirlenmesinde sert eksüdaların takibi ve iskemik alanların bulunmasında foveal ışık refleksinin solukluğu veya silikliği görülmesinde, komplikasyonlar belirlenmesinde ve kistoid maküla ödemi tanısında yardımcıdır.

Fundus floresein anjiografi

Maküla ödeminin tanısında, takibinde ve tedavi planlamasında klinikte sıkça kullandığımız bir yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. Normalde retina damarları floresein moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçişine izin vermez. Eğer floresein kaçaqları varsa bu bölgede anormal vasküler permeabilite olduğunu bize gösterir. Diyabetik maküler ödemde FFA'da görülebilecek ilk belirti venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleridir. Retinopati ilerledikçe arterler etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta dilatasyon görülür(82). FFA geç fazlarda çekilen görüntülerle retinanın kalınlığı ile beraber kaçaqların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. FFA; diabetik makülopatinin sınıflandırılması ve sızıntı kaynaklarının tesbit edilmesini, klinik olarak anlamlı maküla ödemi varlığında tedavi edilebilir lezyonların saptanmasını, iskemi varlığını ve yaygınlığının belirlenmesini, retinal sirkülasyonun değerlendirilmesini, retina pigment epiteli harabiyetinin belirlenmesini sağlar. Maküla kapiller dolaşımı ve kistoid patern hakkında bilgi sağlar.

Optik Koherens Tomografi

İlk olarak 1991'de kullanılmaya başlanan OKT yüksek çözünürlükle, çapraz kesitli olarak dokuların görüntülenmesini sağlayan yeni bir yöntemdir(83). OKT, kızılötesine yakın 840 nm'lik bir diod lazer ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retinanın iç yapısı hakkında yüksek çözünürlüklü ve derinlemesine bilgiler sağlar. Retina yapılarının yansıtıcılık derecelerine göre farklı renklendirilmiş tomografi kesitleri yapısal bilgilerin yanı sıra yapıların gerçek boyutları ve yansıtıcılıkları gibi niceliksel bilgiler de sağlar(84,85). OKT dijital bir teknik olduğu için kantitatif ölçümler kolaylıkla tomogramlardan elde edilebilir. Kantitatif bilgilerin ulaşılabilirliği sayesinde de hastalığın

seyrini izlemek OKT ile çok kolay olabilmektedir. OCT' de aksiyel mesafe ölçümü esastır ve bu özelliği ile A-mod ultrasonografi ile benzeşir. Göz içindeki çok küçük boyutlardaki farklı yapılardan yansıyan ışınlar bu yapıların birbirinden farklı aksiyel boyutları hakkında bilgi verir(86,87).

Retinanın kendi içindeki değişiklikleri, vitreoretinal arayüzey problemleri klinik muayenede ve FFA'da tespit edilemez. Bu durumda tomografik kesitleriyle spektral domain optik koherens tomografi(SD-OKT) yardımcı olur. Bu değişiklikler OKT'de şu şekilde karşımıza çıkar:

- **Diffüz retinal kalınlaşma(%88):** Retinada kistoid boşluklar oluşmadan süngerimsi bir biçimde retinanın kalınlaşması görülür. Dış pleksiform ve dış nükleer katmanlar sıvı birikimine eğimli olduğundan daha sık görülür.

- **Kistoid makula ödemi(%47):** Çoğunlukla iç nükleer ve dış pleksiform tabakalarda yerleşim gösterir. Makula altında uzun süre duran multipl kistik makuler ödem zamanla yırtılıp makular skizise neden olur ve prognozu kötüdür.

- **Subfoveal Sıvı/Seröz Retina Dekolmanı(%15):** Biyomikroskopik muayenede görülmez ve şüphelenilmez.

- **Sert Eksüdalar:** Hiperreflektif retina içi birikimler olarak görülüp ve altta kalan retina tabakalarına gölgelenme yapar. Dış pleksiform tabakada daha çok birikim gösterir. Subfoveal yerleşimde, subfoveal atrofiye neden olduğu için prognozu kötüdür.

- **Foveal Kontur:** OKT'deki foveal çukurluğun şekli bize santral makula ödeminin durumu hakkında bize bilgi verir. Yassılaştırmış foveal kontur, foveal ödemin ilk göstergesidir. Şiddetli olgularda kubbe şeklinde bir foveal kontur ile kendini gösterir.

- **Arka Hiyaloid Traksiyonu:** Diffüz retina kalınlaşması, kistoid makula ödemi ve subfoveal sıvı oluşumlarına eşlik edebilir(88).

Bunların dışında da retinanın çeşitli durumlarından kaynaklanan OKT görüntülerinden bilgi alınabilir. Nitekim Barthelmes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada retinanın farklı hastalıklarında retina boşluklarındaki optik reflektivite(OR) veya optik dansitesini(OD) ölçüp çeşitli retina hastalıklarının patogenezi anlamaya çalışmıştır(89). Ahlers ve arkadaşları da eksüdatif retina hastalıklarında OKT'de OD veya OR'nin tanı ve prognozda kullanılması üzerine çalışmışlardır(90). Neudorfer ve arkadaşları ise değişik retina hastalıklarında subretinal sıvının reflektivitesini OKT görüntülerinde çalışmış. Bu çalışmada DR ve yaşabağlı makula dejenerasyonu(YBMD) olanlarda regmatojen retina dekolmanı olan kişilere göre SRS OR düzeyi daha yüksek bulunmuştur(91). Horii ve arkadaşları da DMÖ'de FFA

görüntülerindeki fluoresein yoğunluğu ve heterojenitesinin OKT'deki kistoid boşluklardaki değişikliklerle ilişkisini incelemiştir(92).

Diyabetik Maküla Ödeminde Tedavi

1-Sistemik Hastalığın Kontrolü

- a) Glisemik kontrol
- b) Kan basıncı kontrolü
- c) Hiperlipidemi kontrolü

2-Laser Fotokoagulasyon ile tedavi

- a) Fokal Laser Fotokoagulasyon
- b) Grid Laser Fotokoagulasyon

3-Medikal Tedavi

- a)Antioksidanlar
- b)Aldoz redüktaz inhibitörleri
- c)İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri
- d)Protein Kinaz-C inhibitorleri ile tedavi
- e)Kortikosteroidler

4-VEGF İnhibitorleri ile tedavi

- a) Anti-VEGF ajanlar
- b) İntravitreal steroidler (Triamsinolon asetonid, Fluosinolon asetonid, Deksametazon)

1-Sistemik Hastalığın Kontrolü

a)Glisemik kontrol

Sıkı glisemik kontrol, diyabette tüm organ hasarı ve komplikasyonların engellenmesi için mutlak gereklidir. WESDR çalışma grubunun yaptığı çalışmada HbA1c seviyesi ile maküler ödem gelişmesi arasında güçlü bağlantı olduğunu gösterilmiştir(93). Amerikan Diyabet Cemiyeti hedef HbA1c düzeyini %7 olarak önermektedir(94). Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), diyabet tanısı 10 yıldan kısa süreli 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 etkilediği ortaya çıkmıştır. Konvansiyonel tedavide HbA1c düzeyi ortalama %9,1 iken, bu oran intensif tedavide %7,2'dir. Her %1'lik HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azalttığı gösterilmiştir(95).

b) Kan basıncı kontrolü

Diyastolik kan basıncı yüksekliği, özellikle tip 2 diyabetli hastalarda, diffüz maküla ödemi gelişimini hızlandıran, şiddetini arttıran ve tedavi sonrası prognozu olumsuz etkileyen çok önemli bir etkidir. UKPDS çalışmasında, Tip 2 diyabetlilerde sıkı kan basıncı kontrolünün görme keskinliğinde 3 sıra ve daha fazla kaybın (çoğunlukla maküler ödem kaynaklı) %47 azalmasına neden olduğunu bildirmiştir(96).

c) Hiperlipidemi kontrolü

Yüksek total ve LDL kolesterol seviyelerinin çok sayıda oluşan sert eksudalar ve bununla birlikte görülen maküler ödemle ilişkili olduğu gösterilmiştir. ETDRS çalışmasında da serum lipid seviyesi ile artmış sert eksuda gelişim riski ve azalmış görme keskinliği açısından pozitif bir ilişki ortaya konmuştur(30,31).

2- Laser Fotokoagülasyon

KAMÖ'de, maküla merkezinin tehdit altında olduğu olgularda ve diffüz MÖ'de LFK endikasyonu vardır. Lazer fotokoagülasyon fokal ve grid olmak üzere iki tipte uygulanır.

a)Fokal Lazer Tedavisi

Maküla merkezinden itibaren 500-3000 µm çapındaki alan içinde sızıntı gösteren mikroanevrizmalar üzerine 50-100 µm çapında spot büyüklüğü ve 0,1 sn süre ile lezyon beyazlaşmaya kadar lazer uygulanır(97). Fokal lazer tedavisi sızıntı gösteren odakları etkisizleştirerek ve endotel replikasyonunu uyararak etkisini gösterir. ETDRS kurallarına göre yapılan fokal lazer fotokoagülasyonunun 5 yıl içerisinde orta derecede görme kaybını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir(98,99).

b)Grid Lazer Tedavisi

Maküla merkezinden 500-3000 µm uzakta olacak şekilde FAZ 'ın kenarından 50 µm ile başlayıp perifere doğru 200 µm ye kadar artan lazer spot büyüklüğü, 0,1 sn süre ve birer spot ara ile uygulanır. Fokal sızıntılara da fotokoagülasyon uygulanırsa modifiye grid tedavisi olarak adlandırılır. Grid tedavisi pigment epitelini uyararak RPE pompa aktivitesini ve fagositozu artırır. Ortaya çıkan atrofik alanlar ödemin mekanik olarak emilimini ve oksijenin sağlıklı retina katmanlarına ulaşmasını sağladığı düşünülmektedir (100,3,4,28).

3-Medikal Tedavi

a) Antioksidanlar

Bursell ve arkadaşları yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 yıldan az süreli tip 1 diyabeti olan hastalarda dört ay yüksek doz E vitamini kullanımı ile retinal kan akımı ve renal fonksiyonlarda anlamlı düzelme saptamışlardır(101).

b) Aldoz redüktaz inhibitörleri

Hiperglisemi aldoz redüktaz enzim aktivitesini arttırır ve neticede hücre içi sorbitol konsantrasyonu artar. Sorbitolün osmotik etkisi ile hücre hasarı oluşur. Sorbinil, aldoz redüktaz enzim inhibitörüdür. Sorbinil Retinopathy Trial'da sorbinil kullanan hastalarda mikroanevrizma gelişiminin anlamlı olarak daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir(102).

c) İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri

Aminoguanidin AGE oluşumunu engellemektedir. Deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu engellediği gösterilmiştir(103,104). İnsanlarda yapılan çalışmalarda retinopati ilerleyişini yavaşlattığı ancak anemiye neden olduğu saptanmıştır(105).

d) Protein Kinaz-C inhibitorleri

Ruboksitaurin (RBX); PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajandır. Yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada (Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study) 252 hastaya plasebo yada günlük 8, 16 ve 32 mg/g oral RBX verilmiş ve 36-48 ay boyunca takip edilmiştir. Sonuçta günlük 32 mg RBX ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gecikmiş hafif görme kaybı tespit edilmiştir(106).

e)Kortikosteroidler

Daha önceleri dermatolojik olarak kullanılan difluprednate'ın yapılan hayvan çalışmalarında topikal uygulama sonucunda retina ve koroidde ilacın akümüle olduğu tespit edilmiştir. 2009 senesinde %0.05 oftalmik difluprednate'a FDA onayı gelmiştir. DMÖ'de kullanılan tek topikal molekül olma özelliğini taşımaktadır. Yapılan çalışmada 1. aydan sonra görme keskinliği artışı ve makula kalınlığındaki azalma kontrol grubundan istatistiki olarak farklıdır(107).

4- VEGF İnhibitörleri

VEGF, retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler endotel hücreleri, perisitler ve glial hücreler tarafından salgılanır. İn vitro angiogenezi sağlayan önemli bir faktördür. Anjiogenezin birçok basamağını ve vasküler permeabiliteyi etkilemektedir. A, B, C, D, E olmak üzere 5 alt tipi bulunmaktadır. VEGF-A geni 6p21.3 kromozomunda lokalize, 8 ekzon ve 7 intron içerir. VEGF-A, alt tipler içindeki en potent olanıdır ve kendi içinde 121, 145, 165, 183, 189, 206 alt gruplarına ayrılır(108,20). VEGF-165 diyabetik retinopati patogenezinde predominant form olup, 45kDa homodimerik bir glikoproteindir. Yapılan çalışmalarda deneysel diyabette ve diyabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hüner aközde VEGF-165 yüksek olarak bulunmuştur (109).

Hipoksi nedeniyle VEGF'nin m-RNA sentezi 30 katına çıkar. Hipoksiye bağılı stimölasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskülarizasyonuna neden olur. Bu bilgiye dayanılarak diyabetik makula ödeminin tedavisi için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi olmuştur. Antianjiogenetik tedavide Bevacizumab (Avastin), Ranibizumab (Lucentis), ve Aflibercept (Eylea) kullanılmaktadır.

a)Anti-VEGF ajanlar

Bevacizumab

İnsan monoklonal antikor olup, VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eder. Kolorektal kanser tedavisinde FDA tarafından onaylanmış olup, göz için kullanımı endikasyon dışıdır. Diyabetik retinopatide kullanım alanları; makula ödemi, iris neovaskülarizasyonu, retina ve disk neovaskülarizasyonu, vitrektomi sonrası reprojelasyon ve tekrar kanamadan korunmaktır.

Yapılmış olan bevacizumab ya da lazer tedavisi (BOLT) çalışması tek merkezli, 2 yılın sonunda enjeksiyon grubunda ortalama harf görme sayısı enjeksiyon grubunda 8,6 harf artış, lazer grubunda ise 0,5 harf azalma görülmüştür(110).

Ranibizumab

Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden 48 kDa ağırlığında rekombinant humanize anti-VEGF antikor fragmanıdır.

RESOLVE çalışmasında 1 yıl süreyle başlangıçta aylık 3 enjeksiyondan sonra, PRN(pro re nata) olarak uygulanmış ve 12 ay sonunda ranibizumabın her iki doz ile görme

keskinliği ve santral makular kalınlıkta anlamlı düzelme sağladığı gözlenmiştir(111). Ranibizumabın monoterapi olarak etkinliği ise RISE ve RIDE çalışmalarında ortaya konmuştur. Gruplar 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab ve sham enjeksiyon olarak ayrılmış ve tedavi gruplarına 2 yıl boyunca her ay enjeksiyon uygulanmıştır. İkinci yıl sonunda 8,5-9,9 harf görme artışı tedavi gruplarında elde edilmiş ve lazer ihtiyacı belirgin olarak azalmıştır(112,113). 854 gözde yapılan randomize, çok merkezli faz III çalışma olan DRCR-net çalışmasında gruplar, ranibizumab ve erken lazer, ranibizumab ve geç lazer, lazer monoterapi ve 4 mg triamsinolon ve erken lazer şeklinde oluşturulmuştur. İlk yılda ranibizumab olan gruplar lazer monoterapiye görme keskinliği ve OKT bulgularına göre üstün bulunmuştur. Ranibizumab ve erken lazer grubunda ortalama 2 kez lazer uygulanmış, geç lazer grubunun %72'sinde lazer ihtiyacı görülmemiş. 2 yıllık sonuçlarda ise ranibizumab gruplarında görme korunmuş ve erken lazer grubunda ortalama 2, geç lazer grubunda 3 kez intravitreal enjeksiyon gerekmiştir. 2. yılda lazer grubunda santral makular kalınlıktaki azalma devam ettiği halde, görme keskinliğindeki artış durmuş ve birinci yılın sonundan çok da farklılık gösterememiştir. Çalışmanın 3. yılında görme keskinliğindeki artış ranibizumab ve geç lazer grubunda, ranibizumab ve erken lazer grubuna göre daha fazla olup istatistiki anlam taşımaktadır(114-116).

Aflibercept

Yeni bir anti-VEGF ajan olan VEGF Trap-Eye, insan IgG1 Fc parçası ile insan VEGF reseptör-1 ve VEGF reseptör-2'nin (VEGFR1 ve VEGFR2) anahtar parçalarından oluşan 115 kDA'luk bir rekombinant füzyon proteindir. Bu ilaç, VEGF dimerlerini "bir kapan gibi (trap)" bağlar ve adını buradan alır. DMÖ'deki etkinliği ilk kez 5 olgudan oluşan bir pilot çalışmada ortaya konmuştur(137)(117). VIVID ve VISTA çalışmaları diyabetik makula ödeminde dört haftada bir 2 mg aflibercept, aylık 5 enjeksiyondan sonra 8 haftada bir 2mg aflibercept ve lazer gruplarından oluşmaktadır. Çalışmada 52. haftada lazere göre belirgin görme artışı olduğu ve aylık 5 enjeksiyondan sonra 8 haftada bir uygulamanın aylık enjeksiyon kadar etkili olduğu ortaya çıkmıştır(118).

b)İntravitreal steroidler

İntravitreal steroidler VEGF inhibisyonu yaparak, antiinflamatuvar etki göstererek ve endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirerek makula ödemi üzerinde etkilidir.

İntravitreal Triamsinolon Asetonid

Steroidlerin sistemik kullanımı ile ağır ve ciddi sistemik komplikasyonların oluşması nedeniyle steroidlerin intravitreal uygulamaları denenmiştir. Machemer ve arkadaşları kristalize steroidin göz içinde aylarca kaldığını göstermişlerdir(119).

İlk olarak diyabetik makula ödemi tedavisinin hayvan modellerinde Kenalog formunda enjekte edilmiş, 2001 yılında lazere cevapsız diyabetik makula ödemi hastalarına uygulanmıştır(120). İntravitreal uygulama derin posterior subtenon uygulama ile karşılaştırılmış ve intravitreal uygulanan grupta santral makula kalınlığı ve görme keskinliğinde daha anlamlı düzelme tesbit edilmiştir (121).

Ancak triamsinolon asetonidin çeşitli komplikasyonları mevcuttur. Göz içi basıncı artışı en sık görülen komplikasyondur. 18 aydan uzun süren tedavilerde kalıcı göz içi basıncı yükselmesi sık olarak görülmektedir. Bu nedenle belli aralıklarda göz içi basıncının ölçülmesi gerekmektedir(122,123). İkinci sıklıkta görülen komplikasyonu ise kataraktır, bu da fakik hastalarda kullanımını sınırlamaktadır. Psödo fak, afak ya da periferik iridotomi olan fakik hastalarda ön kamaraya IVTA'nın geçişine bağlı olarak psödohipopyon gözlenebilir. Steril vitrit gözlenebilir(124). Kültür pozitif endoftalmi sıklığı %0,87 oranındadır(125).

II) İntravitreal Fluosinolon asetonid

Kortizon ve deksametazonun insan vasküler düz kas hücrelerinde VEGF ekspresyonunu inhibe ettiği ve ratlarda VEGF ekspresyonunu ve vasküler permeabilityi azalttığı gösterilmiştir(126,127). Fluosinolon asetonid (COS Retisert-Bausch and Lomb) implantı rezervuar niteliğindedir. Diyabetik makula ödemli gözlerde, etkinliği 100 güne kadar süren fluosinolon asetonid implantı sonrasında, tedavi grubunda %68,7, kontrol grubunda ise %27,5 oranında makula kalınlığında azalma olmaktadır(128). Diğer fluosinolon asetonid preparatı olan Iluvien (Alimera Sciences) ise biyodegrade olabilir ve lipofilitesi oldukça yüksektir. FAME çalışması, 959 diyabetik makula ödemi hastasında yapılmıştır ve çalışmada 0,5µg/gün fluosinolon asetonid, 0,2 µg/gün fluosinolon asetonid ve sham enjeksiyon yapılmış 3 ayrı grup mevcuttur. 3 yılın sonunda 15 harf üzeri görme kazanımı yüksek doz grubunun %28'inde, düşük doz grubunun %29'unda, sham grubunda ise %19 oranında bulunmuştur. Katarakt gözlenme oranı düşük doz grubunda %43, yüksek doz grubunda ise %53 oranında, katarakt cerrahisi düşük doz grubunda %80, yüksek doz grubunda %87 oranında, GİB yüksekliği düşük doz grubunda %37, yüksek doz grubunda %46 oranında, GİB düşürücü

tedavi ihtiyacı düşük doz grubunda %38, yüksek doz grubunda %47 oranında, filtran cerrahi geçirme oranı düşük doz grubunda %5, yüksek doz grubunda %8 oranında gözlenmiştir(129).

III) İntravitreal deksametazon implant

Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından deksametazon, triamsinolon asetonide göre fluosinolon asetonide benzer şekilde yaklaşık 5 kez daha kuvvetlidir. Deksametazon intravitreal olarak uygulandığında, çok düşük bir dozla çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilir. Ancak, deksametazonun vitreus içindeki yarı ömrü 5,5 saattir. Bu yüzden vitreus içinde birdenbire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren deksametazon için etki süresini uzatacak yollar aranmıştır(130-138).

Uzun etkili intravitreal deksametazon implant (Ozurdex, Allergan), üveit ve ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemlerine mahsus olmak üzere FDA onayı almıştır. İntravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş, oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0,7 mg deksametazon taşır ve etki süresi 6 aydır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sürenin sonunda, deksametazon biter ve implant su ve karbondioksit dönüştürerek kaybolur(133,134). İntravitreal biyoyararlanımı oldukça yüksektir, sistemik yayılım ve etkinliği ise son derece düşüktür. Steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar bilindiği gibi göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur.

Deksametazon, triamsinolon ve fluosinolona göre, trabeküler ağa daha az affinite gösterir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Bunlarla beraber, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payından da söz edilir(135,138,139).

Deksametazon implantın DMÖ üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere değişik çalışmalar yapılmıştır. Faz 2 çalışma olarak düzenlenen bir çalışmada, 700 ve 350 mikrogramlık dozlarda, diyabetik ödem de dahil olmak üzere değişik nedenlere dayalı maküla ödemlerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın 90 günlük sonuçlarına bakarak, deksametazon kullanılmış olgularda, kontrol grubuna göre 2-3 satır artışı saptanmış ve bu çalışmanın bir subgrubu olarak ele alınan DMÖ'de de bu sonuçlar aynı şekilde doğrulanmıştır. Görme artışı, eş zamanlı olarak santral retinal kalınlıkta azalmayla paralellik göstermektedir(132,139).

3. MATERYAL-METOD

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina departmanında Mayıs 2014 - Temmuz 2015 ayları arasında yeni tanılı diyabetik maküla ödemi olan hastalardan intravitreal enjeksiyon endikasyonu olan 22 hastanın 22 gözü çalışmaya alındı. Maküla ödemi tanısı fundus muayesi, OKT ve FFA ile desteklenerek konuldu.

14 hastanın 14 gözü kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Kontrol grubuna diyabet tanısı olmayan makula deliği ya da epiretinal membran nedeniyle vitreoretinal cerrahi geçirecek hastalar alındı. Kontrol grubuna dahil edilmeme kriterleri, üveit atağı geçirme bulgusu, glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal arter ya da ven oklüzyonu, diyabet tanısı ve daha önce vitreoretinal cerrahi geçirmiş olan ve 6 ay içerisinde katarakt cerrahisi geçirmiş olan hastalar kontrol grubuna alınmadı.

2 adet çalışma grubu bulunmaktadır. İlk grup subretinal sıvının bulunduğu diyabetik makula ödemi olan gözlerden(SDMÖ), ikinci grup ise subretinal sıvının olmadığı diyabetik makula ödemi olan gözlerden(DMÖ) oluşmaktaydı. Oftalmoskopik muayenede görme keskinliği snellen eşeline göre 0,8 altında olan, klinik anlamlı diyabetik maküla ödemi olan, OKT analizinde merkezi maküla kalınlığı >250 µm ölçülen ve yapılan FFA incelemesinde neovaskülarizasyon tespit edilmeyen yeni tanılı hastalar çalışmaya alındı. Glukomu veya oküler hipertansiyonu bulunan hastalar, tek gözlü hastalar, aktif oküler enfeksiyonu olan hastalar, yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalar, retinal arter ya da ven oklüzyonu olan hastalar, daha önce intravitreal enjeksiyon ya da lazer uygulanmış hastalar, 6 ay içerisinde katarakt operasyonu olan hastalar ve enjeksiyon sonrası dönemde takipleri mümkün olmayacak şekilde sistemik hastalığı mevcut olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışma grubundaki tüm hastaların HbA1c düzeyine bakıldı. Hastaların kaç yıldır diyabet tanısı olduğu ve hipertansiyonu olup olmadığı sorgulandı.

Hastalardan ön kamara ve vitreustan örnek alma biçimi, intravitreal enjeksiyonların uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Hastaların enjeksiyon öncesindeki sistemik ve oftalmolojik hikayeleri kaydedilip, enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 1.gün, 1.hafta, ve aylık kontrollerinde oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Snellen eşeli kullanılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve yarıklı ışık biomikroskopisi ile muayeneleri yapılarak ön segment bulguları değerlendirildi. Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınçları ölçüldü. Tropikamid

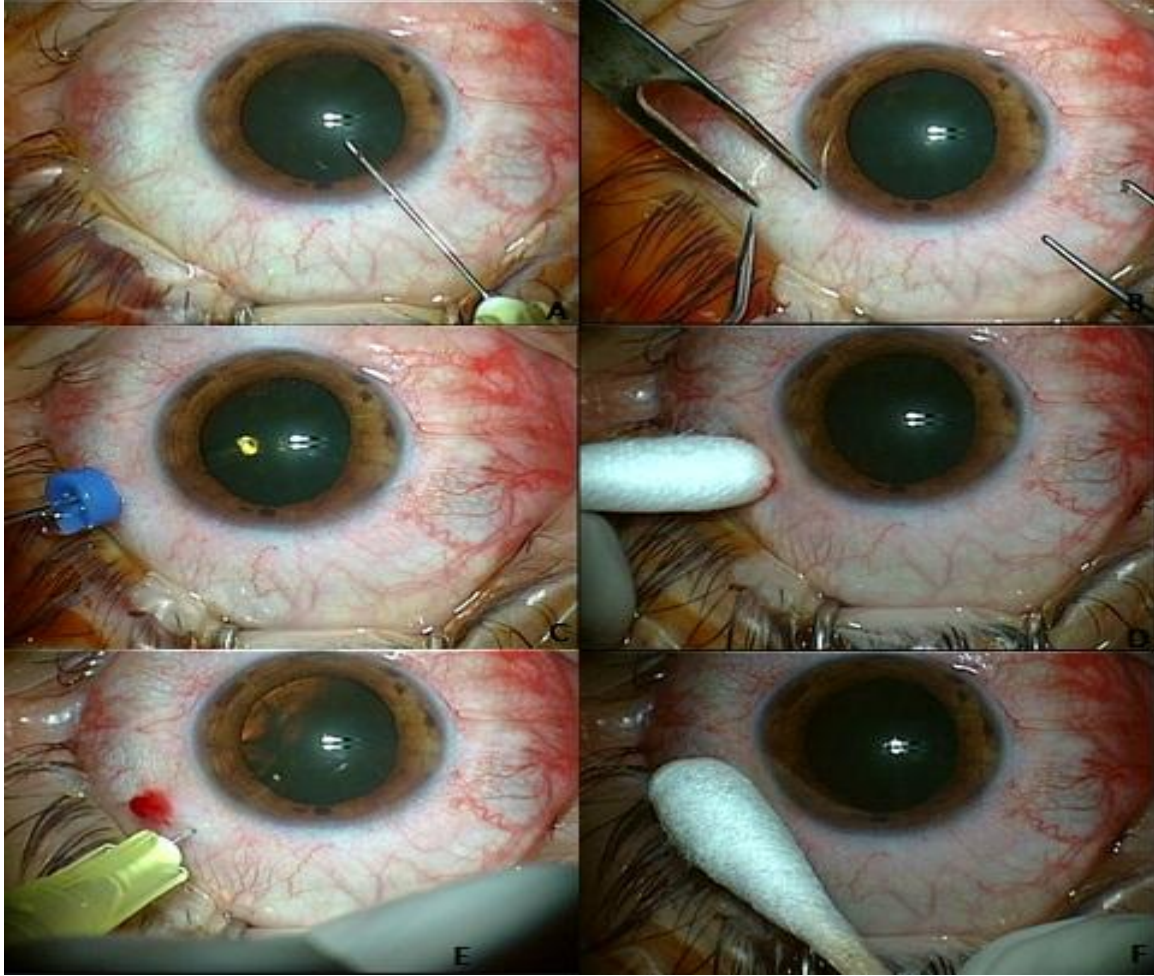
ve fenilefrin damla ile pupiller dilatasyonun ardından 90 D lens ile detaylı fundus muayeneleri yapıldı.

Örnek Alınma Biçimi ve Enjeksiyon Tekniği

Tüm müdahaleler ameliyathane koşullarında yapıldı. Kontrol gruplarında retrobulber anestezi den sonra göz kapakları ve çevresi %10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Kurulandıktan sonra steril drape örtüldü. Vitreoretinal cerrahiye başlanmadan önce ön kamaradan 30 gauge ucu takılmış insülin enjektörü ile girilip örnek alındı(yaklaşık 0,1 mL), ardından transkonjunktival 23 gauge sklerotomi açılarak daha önce kullanılmamış okütom yardımıyla, okütomun aspirasyon ucuna enjektör takılmış bir vaziyette vitreus örneği(yaklaşık 0,5-0,6 mL) alındı. Bu işlemlerin hiç birinde ön kamara koruyucu ve infüzyon kullanılmadı. Ardından rutin cerrahi prosedüre devam edildi.

Çalışma grubundaki hastalara öncesinde 1cc(lidokain+bupivakain karışımı) peribulber anestezi yapıldı. Göz kapakları ve çevresi %10' luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silinip steril drape örtüldü. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5' lik povidon- iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi ve ardından steril izotonik solüsyonla yıkandı. Önce ön kamaradan 30 gauge ucu takılmış insülin enjektörü ile girilip 0,1 mL kadar örnek alındı ardından transkonjunktival 23 gauge sklerotomi açılarak daha önce kullanılmamış okutom yardımıyla, okutomun aspirasyon ucuna enjektör takılmış bir vaziyette 0,5 mL vitreus örneği alındı. Bu işlemlerin hiç birinde ön kamara koruyucu ve infüzyon kullanılmadı. Örnek alındıktan sonra ön kamara giriş yeri sızdırmadığından emin olunduktan sonra, transkonjunktival sklerotomi trokarı çıkarılıp pamuklu çubuk ile basınç uygulandı. Sklerotomiden sızdırma olmadığından emin olundu. Ardından, fakik gözlerde limbustan 4 mm, pseudofakik gözlerde limbustan 3.5 mm uzaklık pergelle işaretlendi. Giriş yeri olarak üst temporal kadran tercih edilmeye çalışıldı. 30 gaugelik iğne ile pergelle belirlenen noktadan merkeze doğru 0.5 mg ranibizumab enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon yerine steril pamuklu çubuk ile kısa süreli hafif basınç uygulandı. Enjeksiyondan hemen sonra gözün tonüsü dijital olarak kontrol edildi ve ışık hissinin olup olmadığı sorgulandı. Tüm hastaların gözü antibiyotikli pomad ile kapatıldı ve 1 hafta kullanmak üzere antibiyotikli damla verildi. Ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerinin olması durumunda acile başvurmaları konusunda uyarıldı. Hastalar ertesi gün kontrole çağrılarak biomikroskopik muayene ile enfeksiyon açısından ve ani göz içi basınç artışı açısından muayene edildi.

Alınmış örnekler steril ependorf tüplerine yerleştirildikten sonra, -80 derecelik sıvı azot tankında dondurulup, -80 derecede buzdolabında bekletildi. Örnekler hep aynı cerrah tarafından alındı. Hiçbir operasyonda komplikasyon gelişmedi.



Şekil 3: Ön kamara ve vitreus örneği alınması ve intravitreal enjeksiyon tekniği (A) 30 gauge enjektör ile girilip ön kamaradan örnek alınması, (B) 23 gauge transkonjunktival sklerotomi açılacak yerin pergelle işaretlenmesi, (C) okütom yardımıyla vitreus örneği alınması, (D) trokar çıkarıldıktan sonra sklerotomi üzerine basınç uygulanması, (E) intravitreal enjeksiyon yapılması, (F) enjeksiyon yerine basınç uygulanması

OKT Çekimi ve Değerlendirilmesi

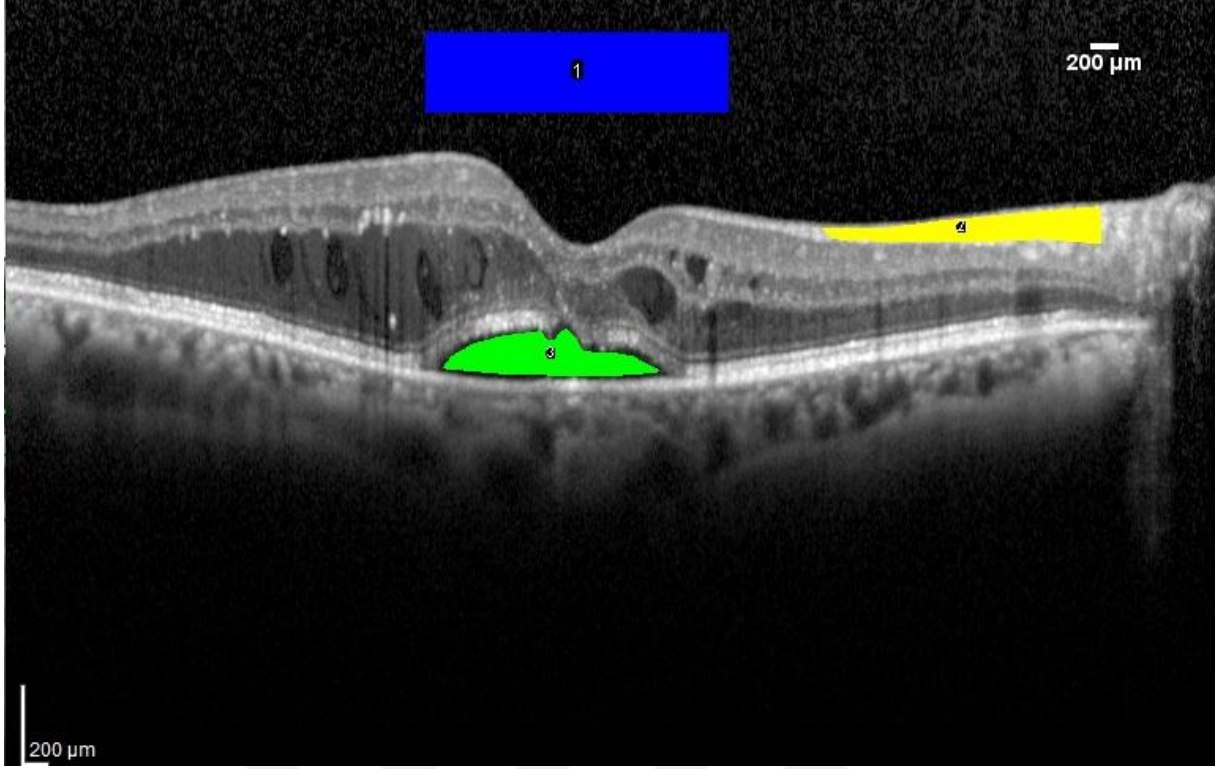
Hastaların rutin muayaneleri tamamlandıktan sonra hastaların her iki gözüne OKT çekildi. OKT çekiminde cihaz olarak spektral domain optik koherens tomografi cihazı kullanıldı(Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya). Çekimler

hastanın foveal fiksasyon noktasına baktığından emin oldunduktan sonra başlandı. Çekimler 30 derecelik görüntüleme açısıyla çekildi. İşlenecek görüntüler 100 otomatik gerçek zamanlı(ART) çekimden elde edildi. Bir kesitin foveanın merkezinden geçmesi şartıyla hastanın makula OKT çekim işlemi tamamlandı. Subretinal sıvının yüksekliği ve taban genişliği cihazın kendi ölçeğiyle(Heidelberg Eye Explorer) ölçüldü. Santral Makula kalınlıkları cihazda bulunan Fast Retinal Map yardımıyla ölçüldü.

Subretinal sıvı reflektivitesi ve kistoid boşlukların reflektivitesi Horii ve ark. ve Sonoda ve ark. uygulama şekline benzer şekilde yapıldı(8,140). Görüntüler JPEG formatında, gri skalada olacak şekilde OKT cihazından alındı. Görüntü işleme yazılımı olarak ImageJ(National Institutes of Health, Bethesda, MD) kullanıldı. Mesafe skalaları her görüntüde kalibre edildi. Subretinal sıvısı olan olgularda subretinal sıvının olduğu alanın optik dansitesi, aynı 'y' ekseninde olacak şekilde ve ILM seviyesine en az 150 µm mesafe olacak şekilde vitreusun optik dansitesi ve sinir lifi tabakasının en iyi seçildiği alanlar yazılımın alan seçme fonksiyonu kullanılarak yapıldı. Subretinal sahanın sınırları çizilirken RPE ve IS/OS bandına sınırların taşmamasına dikkat edildi. Vitreus boşluğundan ölçüm alınacak alan ise subretinal sıvının olduğu alanla aynı 'y' ekseninde olmasına dikkat edildi. Sinir lifi tabakasından da en dens olduğu alandan ölçüm alındı. Bu alanların ölçümleri 'Region of interest' fonksiyonuyla sabitlendi ve 'mean grey value' değerleri ölçüldü. Yapılan ölçümlerden vitreusun ölçüm değeri 0, sinir lifi tabakasının ölçüm değeri 100 olacak şekilde değerler verildi. Subretinal sıvının reflektivitesi aşağıdaki formüle dayandırılarak hesaplandı:
Göreceli reflektivite:

$$\frac{\text{reflektivite(subretinal saha)} - \text{vitreus reflektivitesi}}{\text{sinir lifi reflektivitesi} - \text{vitreus reflektivitesi}} \times 100$$

SDMÖ grubunda subretinal sıvıya eşlik eden intraretinal kistlerin reflektivite değerleri de DMÖ grubundaki ölçüm metoduna benzer şekilde yapıldı.



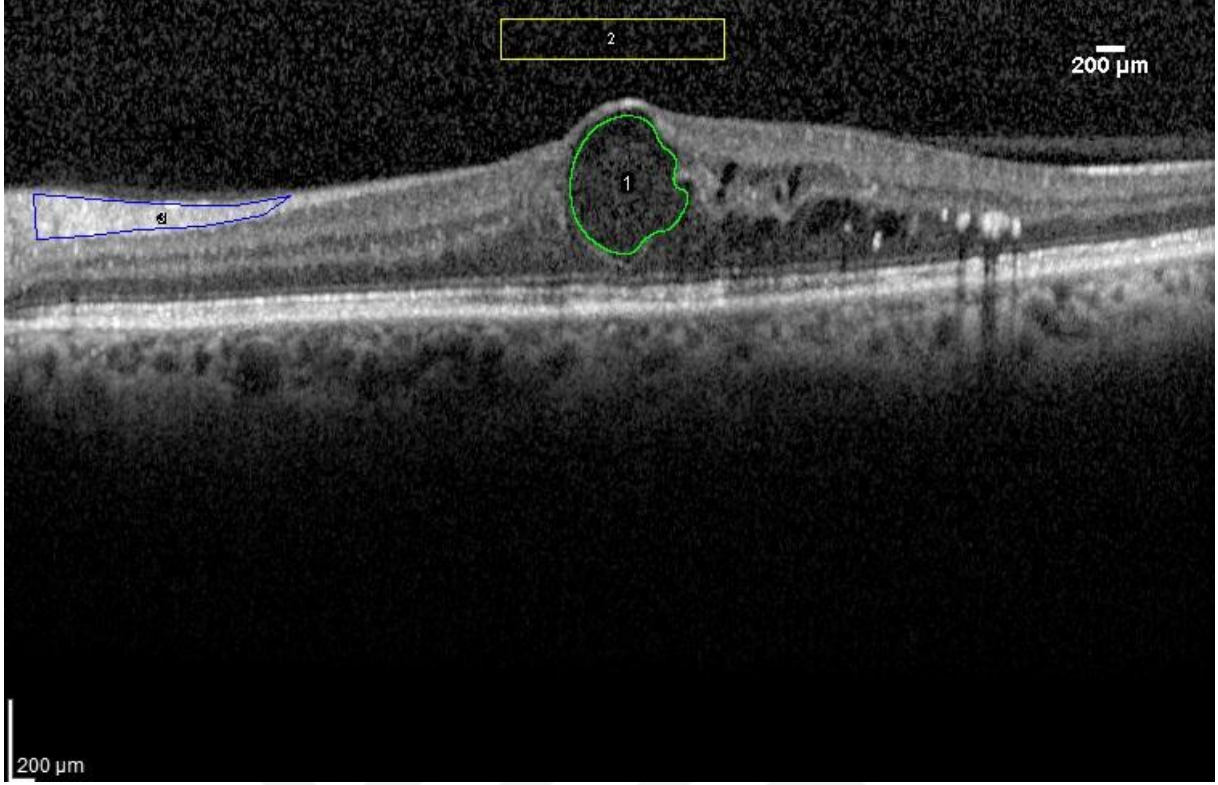
Şekil 4: Subretinal sıvı reflektivite ölçüm alanları: 1) vitreus boşluğu, 2) sinir lifitabakası, 3) subretinal sıvının bulunduğu alan

Kistoid makula ödemi olan olgularda ise fovea altından geçen ve ölçüm yapılabilecek büyüklükteki kist/kistlerin reflektivitesine bakıldı. Sınırlarının çiziminde E-snake yazılım eklentisi kullanıldı. Ancak E-snake'in uygulanamadığı iç yüzeyi düzensiz ve heterojen kistlerde manuel olarak sınırları çizildi. Kist sayısı birden fazlaysa kistlerin densiteleri ölçülüp ortalamaları alındı. $0,04 \text{ mm}^2$ 'den küçük kistler hatalı ölçüm riskinden ötürü değerlendirilmeye alınmadı. Vitre boşluğu ve sinir lifi tabakasının reflektivitesi her görüntüde standart olarak sabit değerler olacak şekilde vitreus 0, sinir lifi tabakası 100 olarak alındı. Kistoid boşukların ve subretinal sahaların reflektivite değerlerini hesaplamak için yapılmış olan formül kullanıldı:

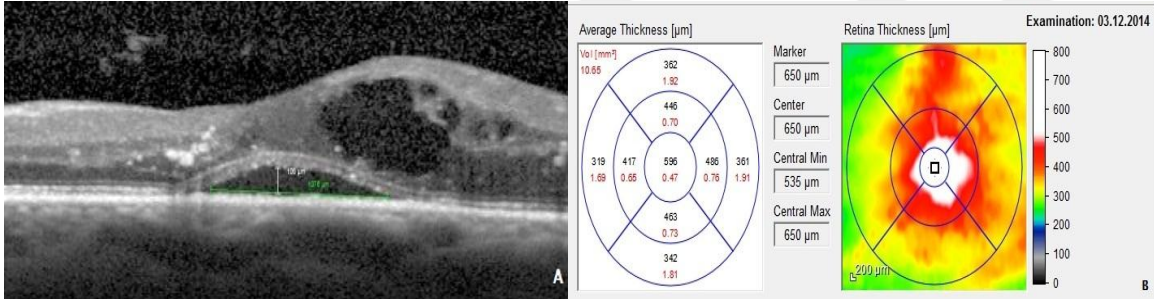
Göreceli reflektivite:

$$\frac{\text{reflektivite(kistoid boşluk)} - \text{vitreus reflektivitesi}}{\text{sinir lifi reflektivitesi} - \text{vitreus reflektivitesi}} \times 100$$

Ölçümler 3 kere yapıp, ortalamaları alındı.



Şekil 5: Kistoid boşluk reflektivite ölçüm alanları: 1)kistoid boşluğun dinamik kontur yazılım desteğiyle çizilmiş sınırı, 2)vitreus boşluğu, 3)sinir lifi tabakası



Şekil 6: Santral makuler kalınlık subretinal sıvı taban genişliği ve derinliğinin ölçümü. A)subretinal sıvı taban genişliğinin ölçülmesi, B) Santral makuler kalınlık ölçümü

Fundus Florasan Anjiografi ve Analizi

Çalışma grubundaki tüm hastalara FFA çekildi. Fundus floresein anjiografide, hastalarda proliferatif evre diyabetik retinopati bulguları mevcutsa çalışma dışı bırakıldı.

ELISA Değerlendirilmesi

Alınan ön kamara ve vitreus örneklerinde VEGF, IL-8, IP-10, MCP-1 miktar analizi insan VEGF ölçüm kiti (Life Technologies, Carlsbad, CA, ABD), insan IL-8 ölçüm kiti (Life Technologies, Carlsbad, CA, ABD), insan IP-10 ölçüm kiti (Life Technologies, Carlsbad, CA, Amerika) ve insan MCP-1 ölçüm kiti (Aviscera Bioscience, Santa Clara, CA, ABD) üretici firmanın uygulama kurallarına uyarak ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü.

Değerlendirme Parametreleri

Kontrol grubuyla çalışma grupları arasında ön kamara ve vitreus VEGF, IL-8, MCP-1 ve IP-10 düzeyleri karşılaştırıldı. IP-10 ve MCP-1 seviyesine bakılacak ELISA test kitinin standart değerlerinde problem olduğundan ölçülen değerler çalışmaya alınmadı. Çalışma gruplarında subretinal sıvı ve kist içi sıvı reflektivite düzeyleri karşılaştırıldı. Optik reflektivite sonuçlarıyla, ELISA değerlendirmeleri ve kan HbA1c düzeyleri ile korelasyon yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler Ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student-t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis testi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler de Ki-kare analizi ile belirlendi. Nümerik Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman Korelasyon Analizleri ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Göz Hastalıkları kliniğine Mayıs 2014 – Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran ve diyabetik makula ödemi olan daha önce tedavi almamış 22 hastanın 22 gözü değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu olarak 14 hastanın 14 gözü değerlendirmeye alındı. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik verileri Tablo-2’de özetlenmiştir. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, lensin durumu, hipertansiyon varlığı ve diyabetin süresi karşılaştırılmıştır. Grupların demografik verileri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo-2: Demografik veriler

	SDMÖ(n=11)	DMÖ(n=11)	Kontrol(n=14)	<i>p</i>
Yaş(yıl)	56,82 ± 10,32	60,00 ± 12,71	66,36 ± 6,39	0,060
Cinsiyet				-
Erkek	5(%45,5)	7(%36,4)	7(%50)	
Kadın	6(%54,5)	4(%63,6)	7(%50)	
Hipertansiyon				-
Var	3(%27,3)	3(%27,3)	5(%35,7)	
Yok	8(%72,7)	8(%72,7)	9(%64,3)	
Lensin durumu				-
Fakik	10(%90,9)	7(%63,6)	6(%42,9)	
Psödo fak	1(%9,1)	4(%36,4)	8(%57,1)	
Diyabet süresi (yıl)	11,27±4,71	16,64±6,02	-	0,171

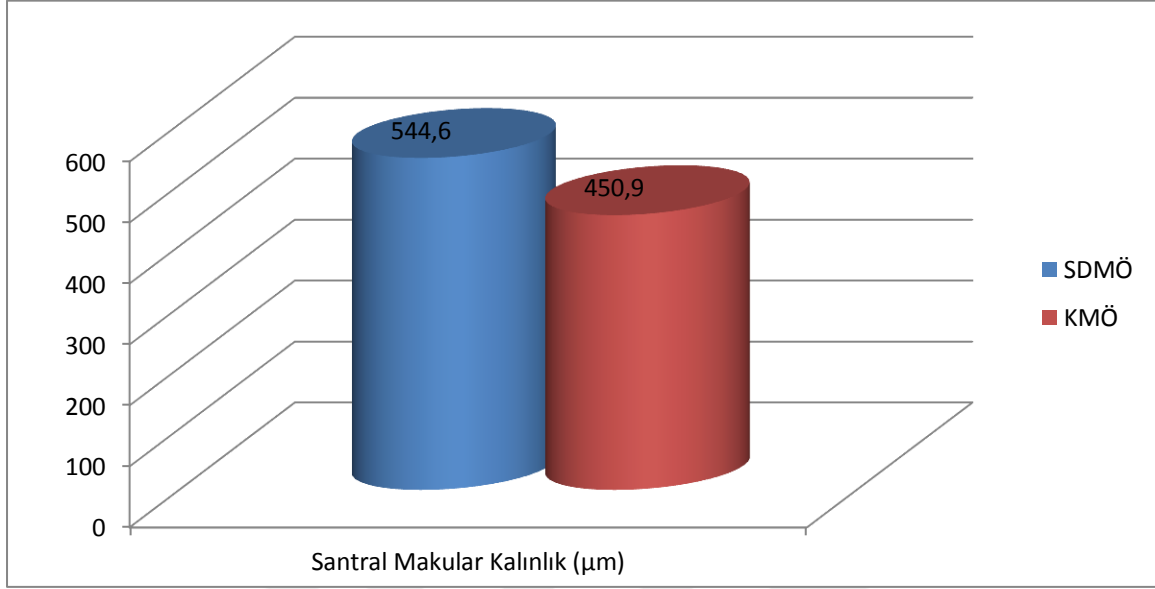
Çalışma gruplarının HbA1C düzeyleri karşılaştırıldı. HbA1C düzeyi SDMÖ grubunda, DMÖ grubuna göre yüksek bulundu($p=0,010$). Tablo-3’de grupların ortalama HbA1C düzeyleri bulunmaktadır.

Tablo-3: HbA1C düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	SDMÖ(n=9)	DMÖ(n=11)	<i>p</i>
HbA1C düzeyi(%)	8,7±1,32	7,1±1,13	0,010
Independent Sample T test			

Çalışma gruplarının OKT çekimlerinden elde edilen parametreler karşılaştırıldı. SDMÖ grubunda ortalama santral makula kalınlık değeri 544,6±142,69 μm , DMÖ grubunda

ortalama santral makula kalınlık değeri $450,9 \pm 112,66 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Santral makuler kalınlık değerlerinde gruplar arasında Independent Sample T test kullanılarak yapılan istatistiki değerlendirmeye göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,103$).



Grafik-1 : Santral makular kalınlık değerleri

SDMÖ grubunda 3 ayrı ölçümde elde edilen subretinal sıvı reflektivite düzeyleri ve DMÖ grubunda 3 ayrı ölçümde elde edilen kist içi reflektivite düzeylerinin ölçümler arası uyumluluğu (intraclass correlation coefficient) değerlendirildi. Hem SDMÖ grubunda hem de DMÖ grubunda 3 ayrı ölçümde ölçülen değerler arasında yüksek düzeyde anlamlı uyumluluk (ICC) mevcuttu (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$). İki grup içinde ölçümler arası güvenilirlik aralığı oldukça yüksekti. Tablo 4'de grup içi ölçümler arasındaki, ölçümler arası uyumluluk değerleri ve güvenilirlik aralıkları gösterilmektedir.

Tablo-4: Reflektivitenin Ölçümler Arası Uyumluluk Düzeyleri

	1-2	1-3	2-3	1-2-3	<i>p</i>
SDMÖ					
ICC	0,997	0,994	0,990	0,997	<0,001
CI(%95)	0,989-0,999	0,979-0,998	0,995-1,000	0,991-0,999	
DMÖ					
ICC	0,997	0,999	0,998	0,998	<0,001
CI(%95)	0,989-0,999	0,996-1,000	0,994-1,000	0,995-0,999	

ICC: intraclass correlation coefficient, CI: confidence interval

SDMÖ grubunda ölçülen subretinal sıvı reflektivite değerleri ve DMÖ grubundaki kist içi reflektivite değerleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo-5’de reflektivite düzeyleri gösterilmektedir.

Tablo-5: Subretinal sıvı ve kist içi reflektivite düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	SDMÖ(n=11)	DMÖ(n=11)	<i>p</i>
Reflektivite	9,45 ± 11,32	10,91 ± 8,53	0,736

Independent Sample T test

SDMÖ grubunda subretinal sıvıya eşlik eden kistlerin reflektivitesiyle subretinal sıvının reflektivitesi Pearson korelasyon analiziyle değerlendirildiğinde pozitif anlamlı korelasyon elde edilmiştir. Tablo-6’da reflektivite düzeyleri ve korelasyon analizi gösterilmektedir.

Tablo-6: Subretinal sıvının ve subretinal sıvıya eşlik eden kistlerin reflektivitesinin ilişkisi

	<i>r</i>	<i>p</i>
Reflektivite	0,798	0,010

Pearson korelasyon analizi

SDMÖ grubunda 9 hastada gözlenen subretinal sıvıya eşlik eden kistlerin reflektivitesiyle, DMÖ grubundaki kist içi reflektivite düzeyleri karşılaştırıldı. Reflektivite düzeyleri anlamlı farklılık taşımamaktaydı. Tablo-7’de reflektivite düzeyleri gösterilmektedir.

Tablo-7: SDMÖ grubu ve DMÖ grubu kist içi reflektivite düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	SDMÖ(n=9)	DMÖ(n=11)	<i>p</i>
Reflektivite	16,2±11,92	10,91±8,53	0,263

Independent Sample T test

Gruplar arasında HbA1c düzeyleriyle subretinal sıvı reflektivitesi ve kist içi reflektivite düzeyleriyle ilişkisine bakıldı. Subretinal sıvı reflektivite düzeyleriyle HbA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kist içi reflektivite düzeyleriyle HbA1c düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı olmayan ancak değeri yüksek bir korelasyon elde edildi. Tablo-8’de korelasyon değerleri gösterilmektedir.

Tablo-8 : HbA1c düzeylerinin subretinal sıvı ve kist içi reflektivite düzeyleriyle ilişkisi

	<i>r</i>	<i>p</i>
SDMÖ	0,288	0,452
DMÖ	0,598	0,052
Pearson korelasyon analizi		

Hastaların ELISA testi ile ön kamara ve vitreus örneklerinde VEGF ve IL-8 düzeylerine bakıldı. IP-10 ve MCP-1 ELISA değerlendirmesinde testin standart değerlerinin güvenilir olmaması nedeniyle değerlendirilmeye alınmadı. Tablo-9’de çalışma ve kontrol grupları ön kamara VEGF ve IL-8 düzeyleri gösterilmektedir. Tablo 10’da vitreus VEGF ve IL-8 düzeyleri gösterilmektedir. Ön kamara VEGF ve IL-8 düzeylerinde istatistiki anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Vitreus VEGF düzeyleri çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark taşımaktaydı($p<0,001$). Vitreus IL-8 düzeyi çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark taşımaktaydı($p=0,008$). Tablo 11’de iki çalışma grubu arasında Kruskal-Wallis test ile yapılan vitreus VEGF ve IL-8 miktarları arasındaki istatistiki farklılık değerleri gösterilmektedir. SDMÖ ve DMÖ grupları arasında VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında çalışma grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı($p=0,792$). Vitreus IL-8 düzeyi SDMÖ ve DMÖ grupları arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı($p=0,050$).

Tablo-9: Ön kamara örneklerinin miktar analiz sonuçları

	SDMÖ n=10	DMÖ n=11	Kontrol n=14	<i>p</i>
VEGF*				
Ortalama±Standart Sapma	80,77 ± 14,77	78,03±11,17	75,44±6,27	0,496 ^a
IL-8*				
Ortalama±Standart Sapma	7,66 ± 0,15	7,79 ± 0,26	7,77 ± 0,19	0,292 ^a

*:pg/ml
^a:Oneway ANOVA parametrik testi

Tablo-10: Vitreus örneklerinin miktar analiz sonuçları

	SDMÖ n=11	DMÖ n=11	Kontrol n=14	<i>p</i>
VEGF*				
Ortanca	120,72	95,01	75,00	<0,001^b
25 persentil	94,78	85,46	73,59	
75 persentil	145,98	149,47	80,15	
IL-8*				
Ortanca	8,32	8,16	8,10	0,008^b
25 persentil	8,21	8,04	7,97	
75 persentil	8,47	8,25	8,16	

*:pg/ml
^b:Kruskal-Wallis non parametrik testi

Tablo 11: SDMÖ ve DMÖ grupları arasında vitreus VEGF ve IL-8 miktarlarının karşılaştırılması

	<i>p</i>
VEGF	0,796
IL-8	0,050

Kruskal-Wallis Test

SDMÖ grubunda subretinal sıvı reflektivitesiyle ön kamara ve vitreusta bakılan VEGF ve IL-8 düzeylerinin ilişkisine bakıldı. Tablo-12’de korelasyonun gücü ve anlamlılık düzeyleri gösterilmektedir. İstatistiki olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Tablo-12: Subretinal sıvı reflektivitesiyle VEGF ve IL-8 düzeylerinin ilişkisi

	<i>r</i>	<i>p</i>
VEGF ön kamara ^a	-0,13	0,972
IL-8 ön kamara ^a	-0,490	0,150
VEGF vitreus ^b	0,536	0,089
IL-8 vitreus ^b	0,196	0,564

^a:Pearson korelasyon analizi, ^b:Spearman korelasyon analizi

DMÖ grubunda kist içi reflektivite düzeyleriyle ön kamara ve vitreusta bakılan VEGF ve IL-8 düzeylerinin ilişkisine bakıldı. Tablo-13’de korelasyonun gücü ve anlamlılık düzeyleri gösterilmektedir. Sadece vitreus VEGF düzeyiyle kist içi reflektivite düzeyleri arasında anlamlı ilişki tesbit edildi.($r=0,747$, $p=0,008$)

Tablo-13: DMÖ grubunda kist içi reflektivite düzeylerinin VEGF ve IL-8 düzeyleriyle ilişkisi

	<i>r</i>	<i>p</i>
VEGF ön kamara ^a	-0,19	0,957
IL-8 ön kamara ^a	-0,387	0,240
VEGF vitreus ^b	0,747	0,008
IL-8 vitreus ^a	0,285	0,395

^a:Pearson korelasyon analizi, ^b:Spearman korelasyon analizi

SDMÖ grubunda vitreus ve ön kamara VEGF ve IL-8 düzeyiyle HbA1c değerlerinin ilişkisine bakıldı. Tablo 14’de korelasyonların gücü ve anlamlılık düzeyleri gösterilmektedir. Bakılan parametreler arasında anlamlı bir korelasyon elde edilemedi.

Tablo-14: SDMÖ grubunda HbA1c değerleriyle VEGF ve IL-8 düzeylerinin ilişkisi

	<i>r</i>	<i>p</i>
VEGF ön kamara ^a	0,199	0,608
IL-8 ön kamara ^a	0,325	0,394
VEGF vitreus ^b	-0,143	0,713
IL-8 vitreus ^a	0,412	0,270

^a:Pearson korelasyon analizi, ^b:Spearman korelasyon analizi

DMÖ grubunda vitreus ve ön kamara VEGF ve IL-8 düzeyiyle HbA1c değerlerinin ilişkisine bakıldı. Tablo-14’de korelasyonların gücü ve anlamlılık düzeyleri gösterilmektedir. HbA1c değerleriyle vitreus VEGF düzeyleri arasında güçlü anlamlı korelasyon saptanmıştır($r=0,813$, $p=0,002$). Diğer parametrelerle HbA1c değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo-15: DMÖ grubunda HbA1c değerleriyle VEGF ve IL-8 düzeylerinin ilişkisi

	<i>r</i>	<i>p</i>
VEGF ön kamara ^a	0,431	0,185
IL-8 ön kamara ^a	-0,075	0,826
VEGF vitreus ^b	0,813	0,002
IL-8 vitreus ^a	0,269	0,423

^a:Pearson korelasyon analizi, ^b:Spearman korelasyon analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda subretinal sıvısı bulunan 11 diabetik makula ödemi hastasıyla subretinal sıvısı bulunmayan diyabetik makula ödemi olan 11 hastanın 11 gözünü karşılaştırdık. Kontrol grubunu 14 hastanın 14 gözü oluşturuyordu. Hipotezimiz optik koherens tomografide subretinal sıvı veya kist içi sıvıların reflektivitesinin diyabetik makula ödeminin patogenezinde önemli olan aköz ve vitreusdaki sitokin düzeyleriyle ilişkisini saptamaktı. Çalışmamızın sonucunda subretinal sıvısı olan grubun HbA1c düzeylerinin daha yüksek olduğunu, diyabetik makula ödemi olan gruplarda vitreus VEGF ve IL-8 düzeylerinin yükselmiş olduğunu, IL-8 düzeyinin subretinal sıvısı bulunan grupta daha yüksek olduğunu ve DMÖ grubunda kist içi reflektivitenin vitreus içi VEGF düzeyleri ve HbA1c yüzdeleriyle anlamlı korelasyon gösterdiğini bulduk.

Diyabetik makula ödeminde seröz makula dekolmanının nedenini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Otani ve arkadaşları diyabetik makulopatideki yapısal değişiklikleri optik koherens tomografi ile ilk olarak süngersi kalınlaşma, kistoid makula ödemi ve seröz retina dekolmanı olarak tarif etmiştir(141). Kang ve arkadaşlarının fundus floresein anjiyografi ve optik koherens tomografiyi kullanarak yaptıkları çalışmada, fundus floresein anjiyografisinde diffüz ödeme veya diffüz kistoid kaçağı olan olgularda dış retina katmanlarında azalmış reflektivite veya vitreoretinal traksiyon olmadan subfoveal sıvı toplanmasını gözlemiştir(142). Normalde eksternal limitan membran sıvı ve albümine geçirgen değildir(143). Kang ve arkadaşları subretinal sıvı oluşumunu iç kan-retina bariyerinin bozulmasıyla fazla miktarda sıvının subretinal sahaya geçiş gösterip ve bu miktarda sıvının retina pigment epiteli tarafından absorbe edilemez ve subfoveal bir dekolmana neden olacağı şeklinde açıklamışlardır(142). Bununla beraber, Gaucher ve arkadaşları makulada yoğun bir ödeme takip etmeden subretinal sıvı oluşabileceğini, bunun diyabetik retinopatide bir progresyon ya da bir kötüleşme anlamına gelmediğini ve diyabetik retinopatinin erken dönemlerinde ortaya çıkabileceğini iddia etmişler(144). Yapılmış olan bir deneysel çalışmada ise subretinal sahaya albümin geçişinin kalıcı subfoveal dekolmana neden olmayacağını subretinal sıvı osmotik basıncının hızlıca vitreusla denk hale geldiği gösterilmiştir(145). Ancak bu çalışmada sağlıklı hayvanlar üzerinde deney yapılmıştır. Bu yüzden, bu çalışma bize sadece albümin ve sıvı geçişinin subfoveal dekolmana neden olamayacağını düşündürmüştür. Çeşitli deneysel hayvan çalışmalarında da koroidal hipoksi nedeniyle retina pigment epitelinin çalışmasına engel olduğu gösterilmiştir(146,147,148).

Turgut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subretinal sıvısı olan kistoid makula ödemi hastalarının kan HbA1c yüzdeleriyle subretinal sıvısı olmayan kistoid makula ödemi olan hastalarının kan HbA1c yüzdelerini karşılaştırmış ve subretinal sıvısı olan grupta 10.05 ± 1.66 , subretinal sıvısı olmayan grupta ise 8.16 ± 0.99 olarak bulmuş ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$)(149). Biz de çalışmamızda kan HbA1c yüzdelerini karşılaştırdığımızda subretinal sıvısı olan hastalarımızda $8,7 \pm 1,32$, subretinal sıvısı olmayan hastalarımızda $7,1 \pm 1,13$ olarak bulduk ve bu aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p = 0,010$). Bu da bize retina pigment epitelinin disfonksiyonunun diyabetin kötü metabolik kontrolüyle ilişkili olabileceğini ve diyabetik makulopatinin daha ileri bir safhası olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetik makula ödemi diyabetik hastaların görme kaybının en büyük nedenidir. Diyabetik makula ödeminin patogenezinin bakıldığında en güçlü faktör hiperglisemidir, ancak kesin rol aldığı mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Hiperglisemi nedenli patogenezinde 4 ana biyokimyasal yolak yer almaktadır: (1) polyol yolu, (2) ileri glikozilasyon son ürün yolu, (3) protein kinaz c yolu ve (4) heksosamin yolu(150). Ve tüm bu yolakların sonunda artmış oksidatif stress, inflamasyon ve vasküler disfonksiyon oluşur. Oksidatif stres ve inflamasyon VEGF, anjiopoetinler, TNF, interlökinler ve matriks metalloproteinazlar gibi büyüme faktörlerini ve sitokinleri arttırarak kan retina bariyerini bozar ve diyabetik makula ödeminin oluşumu için zemin hazırlar(151).

Büyüme faktörleri içinde VEGF diyabetik makula ödeminin patogenezinde en önemli yere sahiptir. Diyabetik retinopatide kapiller kaybına sekonder gelişen hipoksi VEGF sentezini arttırır. Anjiogenik rolünün yanında vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinir. Farklı çalışmalarda aköz veya vitreusta diyabetik makula ödemi olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Roh M ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aköz VEGF düzeyinin çoğu tedavi naive diyabetik makula ödemi olan olgularda kontrol grubuna göre yükselmiş olduğunu göstermiştir ($p < 0,001$)(152). Kim ve arkadaşları da tedavi naive diyabetik makula ödemi olan olgularda optik koherens tomografi paternlerini sınıflayarak ön kamara sitokin düzeylerini incelemiştir. Makula ödemi olan olguları diffüz retinal kalınlaşma, seröz retina dekolmanı ve kistoid makula ödemi olmak üzere 3 gruba ayırmış ancak gruplar arasında VEGF düzeyi arasında anlamlı farklılık gözlememiştir ($p = 0,062$)(176)(153). Funk ve arkadaşlarının nonproliferatif evre diyabetik makula ödemi olan hastalarla yaptığı çalışmada, diyabetik makula ödemi olan hastalarla kontrol gruplarının ön kamara VEGF düzeyleri arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır(154). Biz de çalışmamızda aköz VEGF miktarlarında

gruplar arasında anlamlı farklılık saptamadık ($p=0,496$). Çalışmamızda aköz VEGF düzeylerinin gruplar arasında farklı çıkmaması, hastalarımızın erken evre ve yeni başlangıçlı diyabetik makula ödemi olmalarına bağlı olduğunu düşündürdü. Bunun aksine, vitreus VEGF miktarı diyabetik makula ödemi olan çalışma gruplarında kontrol grubuna göre istatistiki anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Ancak çalışma grupları arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,792$). Bu bize diyabetik makula ödeminin oluşumunda VEGF'in önemli rolü olduğunu ancak subretinal sıvı gelişimiyle ilişkisinin olamayabileceğini düşündürdü.

IL-8 iskemik retinanın endotelial ve glial hücrelerinden sentezlenen proinflamatuvar ve anjiojenik özelliği olan bir sitokindir(155). IL-8'in proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda vitreusta yükseldiği gösterilmiştir. Hipokside glial hücrelerden IL-8 ve VEGF beraber sentezlenmesiyle neovaskularizasyonun başladığı gösterilmiştir(178)(156). Proliferatif diyabetik retinopatide gliotik büyük damar tıkanıklıklarıyla ilişkili olarak yükseldiği gösterilmiştir(58). Kim ve arkadaşlarının diyabetik makula ödemi olan hastalarda yaptığı çalışmada ise aköz IL-8 miktarının kontrol grubuna göre yükselmiş olduğu gösterilmiştir, ancak kistoid makula ödemi olan olgularla subretinal sıvısı olan olgular arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tesbit edilememiştir (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,570$)(153). Funk ve arkadaşlarının nonproliferatif evre diyabetik makula ödemi olan hastalarda yaptığı çalışmada aköz IL-8 düzeyleri diyabetik makula ödemi olan grupta kontrol grubuna göre istatistiki anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p=0,001$)(154). Kendi çalışmamızda aköz IL-8 değeri çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark taşımamaktaydı ($p=0,262$). Vitreus IL-8 miktarları gruplar arasında istatistiki anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,008$). Vitreus IL-8 miktarı subretinal sıvısı olan grupta, subretinal sıvısı olmayan gruba göre istatistiki anlamlı olarak yüksekti ($p=0,050$). IL-8'in hipoksi sonucu sentezlendiği bilinmektedir(155). Bu da koroidal hipoksiye sekonder sentezlenmiş olduğunu ve koroidal hipoksiye sekonder bir RPE disfonksiyonu sonucunda subretinal sıvı gelişimi de gerçekleşmiş olabileceğini de düşündürmektedir. Ancak, iskemi nedenli de olsa IL-8 dokuda artacak ve proinflamatuvar etkisini gösterecektir. Bu da bize subretinal sıvı gelişiminde inflamasyonun subretinal sıvı oluşumunda etkisinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Diyabetik makula ödeminde başlangıç tedavi metodu olarak intravitreal anti-VEGF kullanılmaktadır. Yaptığımız çalışmaya göre inflamasyonun subretinal sıvı gelişiminde rolü gösterilmiştir. Bu da bize subretinal sıvısı olan olgularda başlangıçta inflamasyonu baskılayan

ajanların da kullanılmasının diyabetik makula ödeminde daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Optik koherens tomografi makuladaki değişiklikleri morfolojik olarak bize gösterip sınıflandırmamıza yardımcı olur. Biz çalışmamızda makula ödeminde daha önce tarif edilen retina katmanları arasındaki değişikliklerin yerine daha yeni olarak çalışılmaya başlanan retina içi boşlukların reflektivitelerini inceledik ve aköz ve vitreustaki sitokin değişiklikleriyle ilişkisi olup olmayacağını göstermek istedik.

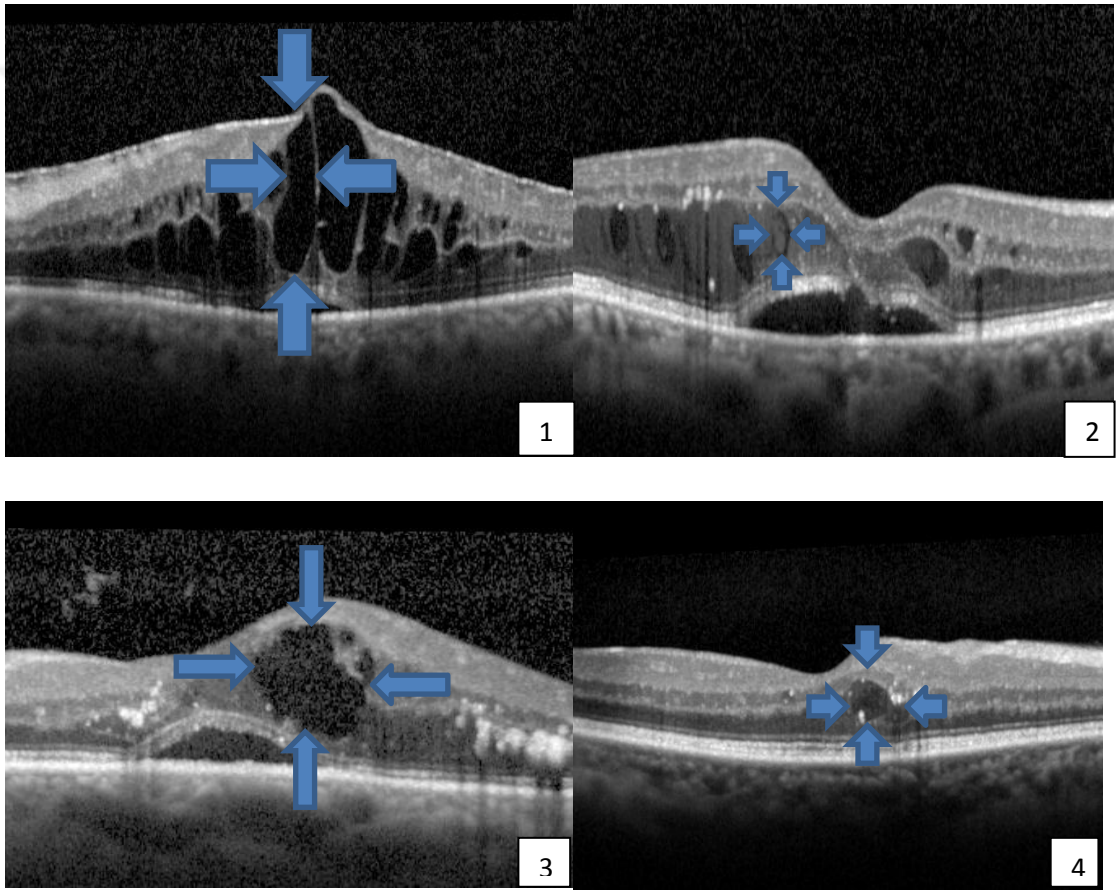
Barthelmes ve arkadaşları diyabetik kistoid makula ödemi, retinitis pigmentozaya sekonder kistoid makula ödemi gibi eksudatif hastalıklarla, idiyopatik makuler telenjektazi ve kon distrofisi gibi eksudatif olmayan intraretinal boşlukların optik reflektivitelerini karşılaştırmış ve eksudatif olmayan intraretinal boşlukların düşük optik reflektivitesinin olduğunu göstermiştir ($p<0,001$)(89).

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 densitesini vitreus içi densiteye oranlayarak tarif etmişler. Optik dansite oranını yaşa bağlı makula dejenerasyonu olanlarda istatistiki anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ($p<0,0016$). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarındaki subretinal sıvının optik reflektivitesinin mevcut tedavi rejimlerini etkileyebileceğini düşünmüşler(90). Neudorfer ve arkadaşları da daha yüksek çözünürlüğü olan Heidelberg OKT modülünü kullanarak subretinal sıvı reflektivitesinin eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diyabetik makula ödeminde regmatojen retina dekolmanı ve retinoskizise göre istatistiki olarak yüksek olduğunu göstermiştir(7).

Horii ve arkadaşları da diyabetik kistoid makula ödemi olan hastalarda kistoid boşlukların reflektivitesi ile fundus floresan anjiyografide göllenmenin yoğunluğuyla karşılaştırmış ve göllenmiş floresan yoğunluğuyla kist içi reflektivitenin ilişkili olduğunu göstermiştir(8). Bu çalışmada kist içi reflektivite düzeylerinin ölçümünde ölçülen vitreus reflektivitesi en az hiporeflektif bölge kabul edilip değeri 0 olarak alınmakta, retina sinir lifi reflektivitesi de maksimum reflektif bölge kabul edilip değeri 100 olarak alınmaktadır. Ardından kist içi reflektivitenin vitreus reflektivitesinden farkı, retina sinir lifi reflektivitesinin vitreus reflektivitesinden farkına oranlanır. Bu sonuç çalışmada göreceli reflektivite olarak isimlendirilmiştir. Bu şekilde yapılmış olan ölçümler her göz için standart bir değer oluşturup daha güvenilir bir sonuç verdiğini düşündüğümüz için biz de çalışmamızda kist içi göreceli

reflektivite düzeylerini bu yolla ölçtük. Kistoid boşlukların sınırlarının belirlenmesinde bu çalışmaya benzer şekilde biz de E-snake eklenti yazılımını kullandık. Ancak farklı olarak her ölçüm yaptığımız kist için farklı sayıda kontrol noktası sayısı seçtik. Kist içi konkavitesi olan olgularda fazla sayıda kontrol noktası sayısını tercih ettik. Bu şekilde yapıldığında ölçümlerin daha güvenilir olacağını düşünüyoruz.

Horii ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kist içi hiperreflektif odakların, mikroanevrizmaların, kist içi hemorajinin reflektiviteyi arttırdığı gösterilmiş. Biz de çalışmamızda benzer şekilde gözlemledik. Şekil 7’de kistoid boşlukların farklı örnekleri ve göreceli reflektivite düzeyleri gösterilmektedir.



Şekil 7: Kistoid boşlukların OKT reflektivitesinin farklı örnekleri: 1. resimde homojen ve hiporeflektif bir kist 2. resimde heterojen ve hiperreflektif bir kist, 3. resimde heterojen bir kist, 4. resimde içerisinde hiperreflektif odağın bulunduğu bir kist görülmektedir. Kistlerin göreceli reflektivitesi, 1. resimde -4,0, 2. resimde 30,4, 3. resimde 16,3, 4. resimde 27,6 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda, değerlendirmeye alınan OKT kesitinde birden fazla kist bulunduğu kistlerin göreceli reflektivitelerinin ortalamasını almayı tercih ettik. Böylelikle tek bir kistten

bakıldığında sonuçların oldukça yüksek ya da düşük olmasında engel olmakla beraber daha güvenilir olmasını sağladı.

Çalışmamızda subretinal sıvı ve kist içi reflektivite ölçümleri her grupta 3'er kez tekrarlanarak alındı.. Yapılan ölçümler arası uyumluluk düzeyleri her iki grupta istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Bu bize ölçüm metodunun tekrar edilebilir ve güvenilir olduğunu gösterdi.

Sonoda ve arkadaşları da subretinal sıvısı olan hastaların reflektiviteleriyle intravitreal VEGF düzeyi arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Yaptıkları çalışmada subretinal sıvının göreceli reflektivitesini değerlendirirken Horii ve arkadaşlarının uygulamasına benzer orantıyı kullanmışlardır(140,8). Biz de çalışmamızda subretinal sıvının göreceli reflektivite düzeylerine bahsedilen şekilde uyguladık. Çalışmamızda farklı olarak subretinal sıvısı olan hastalarda eşlik eden kist içi reflektivite düzeylerini de değerlendirdik. Hastaların subretinal sıvı reflektivite düzeyleriyle kist içi reflektivite düzeyleri arasında olumlu yönde güçlü korelasyon mevcuttu ($r=0,798$, $p=0,010$). Yapılmış olan çalışmada VEGF, IL-6, IL-8 düzeylerinin reflektiviteyle ilişkisine bakılmış ve VEGF düzeyiyle subretinal sıvı reflektivite arasına olumlu yönde anlamlı bir korelasyon elde edilmiş($r=0,516$, $p=0,049$). Biz çalışmamızda subretinal sıvı reflektivitesini ölçüm yaptığımız sitokinlerle ilişkilendirdiğimizde anlamlı bir korelasyon elde edemedik. Subretinal sıvıya eşlik eden kistlerin reflektivitelerinin düzeyleriyle de sitokin düzeylerini ilişkilendirdiğimizde anlamlı bir korelasyon elde edemedik.

DMÖ grubunda vitreus VEGF düzeyleriyle, kist içi reflektivite düzeyleri ve HbA1c arasında olumlu yönde anlamlı korelasyon elde ettik (sırasıyla $r=0,747$, $p=0,008$, $r=0,813$, $p=0,002$). Bu bize kist içi reflektivitenin metabolik kontrol ve retinal hipoksi ile ilişkili olabileceğini düşündürdü. Bununla beraber SDMÖ grubunda kist içi reflektivite ve subretinal sıvı reflektivitesiyle HbA1c ve sitokin düzeyleriyle ilişkilendirdiğimizde anlamlı sonuç alamamız, bize hasta sayımızın az olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Yaptığımız çalışma sonucunda subretinal sıvı oluşumunda iskemiye sekonder salgılandığı gösterilen IL-8'in önemli bir rolü olabileceğini saptadık. Böylelikle subretinal sıvı gelişiminde inflamasyonun etkisini gösterdik. Diğer çalışmalardan farklı olarak kist içi reflektivitenin diyabetik retinopatinin ciddiyetiyle ilişkili olduğunu saptadık. Subretinal sıvı çalışma grubumuzda farklı olarak metabolik kontrol ile ilgili parametreler ve sitokin düzeyleriyle aralarında anlamlı ilişki tesbit edemedik. Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta

sayımızın az olmasıydı. Daha fazla hasta sayısı ile daha anlamlı sonuçlar elde edebileceğimizi düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Kocaeli Üniversitesi Göz Hastalıkları kliniğine Mayıs 2014 – Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran ve diyabetik makula ödemi olan daha önce tedavi almamış 22 hastanın 22 gözü değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu olarak 14 hastanın 14 gözü değerlendirmeye alındı. SDMÖ grubunda 11, DMÖ grubunda 11 göz çalışmaya alındı.

SDMÖ grubunun HbA1c yüzdesi DMÖ grubundan istatistiki anlamlı olarak yüksekti ($p=0,010$). İki çalışma grubunun diyabet süreleri arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamaktaydı. Santral makuler kalınlık iki grup arasında istatistiki anlamlı fark taşımamaktaydı. SRS grubundaki subretinal sıvı reflektivite oranıyla DMÖ grubunun reflektivite oranı arasında istatistiki anlamlı fark bulunmamaktaydı. Subretinal sıvı reflektivitesiyle subretinal sıvıya eşlik eden kistlerin reflektivitesi arasında olumlu yönde anlamlı korelasyon mevcuttu. Bu bize aynı göz için kan retina bariyerinin bozukluğunun kist içinde ve subretinal sahada benzer şekilde etki gösterdiğini düşündürdü.

Yaptığımız çalışmada aköz örneklerinin VEGF ve IL-8 miktarlarında çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Vitreus örneklerinden VEGF ve IL-8 miktarı kontrol grubundan istatistiki anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışma grupları arasında VEGF miktarı istatistiki anlamlı fark taşımamaktaydı. IL-8 miktarı SDMÖ grubunda DMÖ grubuna göre istatistiki anlamlı olarak yüksek bulundu.

HbA1c düzeyi ile vitreus VEGF miktarı arasında olumlu yönde anlamlı korelasyon sadece DMÖ grubunda elde edildi. Bu bize kötü metabolik kontrol ile retinadaki iskemi ile ilişkili olduğunu gösterdi. DMÖ grubunda kist içi reflektivite düzeyleriyle vitreus VEGF arasında olumlu yönde anlamlı korelasyon elde edildi. Bunun sonucunda kan retina bariyer bozukluğunun vitreus VEGF miktarıyla ilişkili olduğunu gösterdi. SDMÖ grubunda gerek HbA1c düzeyi, gerekse diğer sitokinlerle hem subretinal sıvı reflektivitesiyle hem subretinal sıvıya eşlik eden kistlerin reflektivitesiyle anlamlı korelasyon elde edilemedi.

Literatürde göz içinde bakılan sitokin seviyeleriyle, subretinal sıvı ve kist içi boşlukların reflektivitesiyle ilişkilendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz verilere göre, diyabetik makula ödeminin patogenezinin temelinde VEGF miktarı önemini korumaktadır. Subretinal sıvı oluşumunda kötü metabolik kontrol ve göz içi IL-8 seviyeleriyle kurulan ilişkiye göre inflamasyon beraber rol oynamaktadır. Kist içi reflektivite düzeyleri diyabetik retinopatinin anahtar molekülü olan VEGF düzeyleriyle

anlamli iliŒki içindedir. Subretinal sıvı reflektivitesiyle gerek HbA1C düzeyleri gerekse göz içi sitokin düzeyleriyle anlamli iliŒki tesbit edilemedi. Ancak, alıŒmamızın daha fazla hasta sayısı ve farklı inflamatuvar sitokinlerin de içinde bulunduğu daha ileri araŒtırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. ÖZET

DİYABETİK MAKULA ÖDEMİNDE SUBRETİNAL SIVI REFLEKTİVİTESİNİN AKÖZ VE VİTREUS VEGF VE SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE İLİŒKİSİ

Amaç: Yeni tanılı diyabetik makula ödemi olan hastalarda subretinal sıvısı olanlarla sadece kistoid makula ödemi olan hastalar arasında subretinal sıvı reflektivitesi ve kist içi reflektivite düzeyleriyle göz içi sitokin düzeylerinin iliŒkilendirilmesi

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif alıŒmada, subretinal sıvısının eŒlik ettiği diyabetik makula ödemi olan 11 hastanın 11 gözü, subretinal sıvısının eŒlik etmediği diyabetik makula ödemi olan 11 hastanın 11 gözü ve kontrol grubu olarak 14 hastanın 14 gözü değerlendirildi. Hastaların kan HbA1c yüzdelerine, aköz ve vitreus VEGF ve IL-8 düzeylerine, subretinal sıvı ve kistoid boŒlukların optik reflektivitesine bakıldı.

Bulgular: alıŒma ve kontrol grupları arasında yaŒ ortalamaları benzerdi($p=0,60$). SDM ve DMÖ grubunun ortalama diyabet süresi sırasıyla $11,27\pm4,71$, $16,6\pm6,02$ 'ydi($p=0,171$). SDM ve DMÖ grubunun ortalama kan HbA1C yüzdeleri sırasıyla $8,7\pm1,32$, $7,1\pm1,13$ 't($p=0,010$). Yapılan aköz ELISA miktar analizinde VEGF ve IL-8 düzeylerinde gruplar arasında istatistiki fark saptanmadı(sırasıyla $p=0,496$, $p=0,292$). Vitreus ELISA miktar analizinde ise VEGF düzeyi SDM ve DMÖ grubunda kontrol grubuna göre anlamli olarak yüksek bulundu($p<0,001$).SDM ve DMÖ grupları arasında VEGF düzeyi arasında istatistiki anlamli fark bulunmamaktaydı($p=0,792$). Vitreus ELISA miktar analizinde ise IL-8 düzeyi SDM ve DMÖ grubunda kontrol grubuna göre anlamli olarak yüksek bulundu($p=0,008$). IL-8 düzeyinde SDM ve DMÖ grupları arasında anlamli fark gözlendi($p=0,050$). SDM grubunda aköz ve vitreus sitokin düzeyleri ile subretinal sıvı reflektivitesi ve HbA1C yüzdeleri arasında anlamli korelasyon gözlenmedi. DMÖ grubunda

vitreus VEGF düzeyleriyle kist içi reflektivite düzeyleri ve HbA1c arasında olumlu yönde anlamlı korelasyon gözlemlendi(sırasıyla $r=0,747$, $p=0,008$, $r=0,813$, $p=0,002$)

Sonuç: Subretinal sıvı oluşumuna kötü metabolik kontrol ve IL-8 yüksekliği neden olabilir. Kist içi reflektivite metabolik kontrol ve göz içi VEGF düzeyiyle korelasyon göstermektedir.

Anahtar kelimeler: subretinal sıvı, kistoid makula ödemi, optik reflektivite, göz içi sitokinler

8. ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN REFLECTIVITY OF SUBRETINAL FLUID REFLECTIVITY WITH VITREOUS AND AQUEOUS VEGF AND CYTOKINE LEVELS IN EYES WITH DIABETIC MACULAR EDEMA

Objective: To observe association between reflectivity of subretinal and cystoid spaces and cytokine levels of aqueous and vitreous samples in eyes on treatment naive patients has cytoid macular edema with or without subretinal fluid.

Materials and Methods: In this prospective study, 11 eyes of 11 patients has diabetic macular edema with subretinal fluid, 11 eyes of 11 patients has diabetic macular edema without subretinal fluid and a control group of 14 eyes of 14 patients were evaluated. The blood HbA1c percentage, aqueous and vitreous VEGF and IL-8 levels, optical reflectivity of subretinal fluid and cystoid spaces were evaluated for all patients.

Results: The mean age of the patients and the control group was similar ($p = 0.60$). The average duration of diabetes of SDME and DME groups were 11.27 ± 4.71 , $16.6 \pm 6,02$ years ($p = 0.171$) respectively. The average percentage of HbA1c of SDME and DME groups were $\%8.7 \pm 1.32$ and $\%7,1 \pm 1,13$ ($p = 0.010$) respectively. Any statistical difference was not detected between groups on ELISA quantitative analysis of VEGF and IL-8 levels in aqueous samples($p = 0.496$, $p = 0.292$ respectively). On the other hand, the VEGF levels of vitreous ELISA quantitative analysis in SDME and DME group was significantly higher than the control group in ($p < 0.001$). There were no statistically significant difference on vitreous VEGF levels between SDME and DME groups($p=0,792$). The IL-8 levels of SDME and DME groups were significantly higher than the control group in the vitreous ELISA quantitative analysis ($p = 0.008$). Significantly difference on IL-8 levels were observed between SDME and DME groups ($p = 0.050$). Any significant correlation wasn't observed between in the aqueous and vitreous cytokine levels, subretinal fluid reflectivity and

percentage of HbA1c in SDME group. Significant and positive correlation was found between vitreous VEGF levels, reflectivity levels of cysts and percentage of HbA1c in DME group ($r = 0.747$, $p = 0.008$, $r = 0.813$, $p = 0.002$).

Conclusion: Poor metabolic control and high IL-8 levels may cause the formation of subretinal fluid. Intracystic reflectivity is correlated with metabolic control and intraocular VEGF levels.

Keywords: subretinal fluid, cystoid macular edema, optical reflectivity, intraocular cytokines

9. KAYNAKLAR

1. Garber AJ. Diabetes Mellitus “internal medicine” Editor: Stein JH Mosby-Year. Book St. Louis, Missouri. 1994; 1391-92.
2. Grey RH, Burns-Cox CJ, Hughes A. Blind and partial sight registration in Avon. Br J Ophthalmol; 73: 88-94 (1989).
3. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology. 1983;90:1301-1317
4. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse macular edema: long-term visual results. Ophthalmology. 1991;98:1594-1602.
5. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Shimizu E, Hori S. Relation of diabetic macular edema to cytokines and posterior vitreous detachment. Am J Ophthalmol. 2003;135:321-327.
6. 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. 2009;116:1158–1167.
7. Neudorfer M, Weinberg A, Loewenstein A, Barak A. Differential optical density of subretinal spaces. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:3104–3110.
8. Horii T, Murakami T, Nishijima K, et al. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2012;119:1047–1055.
9. Flynn HW, et. al. Basic and Clinical Science Course, Section 12, Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.
10. Williams PL, Warwick R. Gray’s Anatomy. pp. 1163-1176, Churchill Livingstone, London, 1980.
11. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 34-35, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.

12. Aydın P, Akova YA. Göz Hastalıkları. s. 15-18, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
13. Oyster C. Retinal III: regional variation and spatial organization. In: Oyster C. ed. The Human Eye-Structure and Function, Sunderland: Sinauer Associates; 1999. p. 649-700.
14. Pasqualetti G, Danesi R, Del Tacca M, Bocci G. Vascular endothelial growth factor pharmacogenetics: a new perspective for anti-angiogenic therapy. *Pharmacogenomics* 2007;8(1):49-66
15. Wolfenberger T.J.: The historical discovery of macular edema. *Doc Ophthalmologica* 1999; 97: 207- 216.
16. Irvine S.R.: A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery, interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreus. *Am J Ophthalmol* 1953; 36; 599- 619.
17. Gass JDM., Norton EDW.: Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966; 76; 646- 661.
18. Jampol LM, Macular edema. In Ryan SJ, editors. *Retina*, Vol 2, Chapter 61, St. Louis. Mosby. CD edition, 1994.
19. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort. *Neurology* 1992;817-824.
20. Witmer AN, Vrensen GF, Noorden V et al.: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prag Retin Eye Res.* 2003;22:1-29.
21. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
22. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;12:1217-1228.
23. Klein R, Klein B. Epidemiology of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1992;15:1875-91.
24. Yanco L, Goldbourt V, Michaelson C, et al. Prevalence and 15 year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol* 1983;67:759-65.
25. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74.

26. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, Nohutçu A. Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy. *T Klin Ophthalmology*, 2003;12: 133-138.
27. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1487–95.
28. Bresnick GH: Diabetic Macular Edema: a review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-997.
29. Zender E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P, Herrmann U, Kohnert KD, Kerner W. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 871-6
30. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIII: relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261–5.
31. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079– 84.
32. Miller JW and Damico DJ. Proliferative Diabetic Retinopathy, Principles and Practice of Ophthalmology, 1985: 760-782.
33. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insulin dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 154–67.
34. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 219–38
35. Atmaca LS, Gündüz K. Diyabetik retinopatinin tedavisi. *Oftalmoloji* 1993 ;2: 29-46.
36. Rand LI, Krolewski AS, Ajalla LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 143-8.
37. Jaffe GJ, Burton TC, Khun E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J of Ophthalmol*. 1992; 114: 448-456.
38. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985; 5: 5– 10.
39. Lopes De Faria JM, Jalkh AE, Trempe CI, Mc Meel JW. Diabetic macular edema, Risk factors and concomitants; *Acta Ophthalmol*. 1999; Scand 77(2): 170-5.

40. Steward, MW. Pathophysiology of diabetic retinopathy. In: Browning DJ, Diabetic retinopathy: evidence based management. Springer Science and Business Media, Heidelberg, London, 2010;8-11
41. Bursell SE, Clermont AC, Kinsley BT. Retinal blood flow changes in patients with insulin dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:886-97
42. Grunwald JE, Dupont J & Riva CE. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 1996;80:327-31
43. Cogan KG, Kuwabara T. Comparison of retinal and cerebral vasculature in trypsin digest preparations. Br J Ophthalmol 1984;68:10-2
44. Ciulla TA, Amador AG&Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema: pathophysiology, screening and novel therapies. Diabetes Care 2003;26:2653-64
45. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and pathogenesis of diabetic complications. Ann Intern Med 1984;101:527-537
46. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA: Sorbitol, phosphoinositides, and sodiumpotassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. N Engl J Med 1987;316:599-606
47. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. Clin Sci (Lond) 2005;109:227-41
48. Otrrock ZK, Makarem JA&Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family and ligands and receptors: review. Blood Cells Mol Dis 2007;38:258-68
49. Dvorak AM & Feng D. The vesiculo-vacuolar organelle (VVO): a new endothelial cell permeability organelle. J Histochem Cytochem 2007;49:419-32
50. Hofman P, Blaauwagers HG, Talentino MJ et al. VEGF-A induced hypermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytic vesicular transport and not with formation of fenestrations. Vascular endothelial growth factor-A. Curr Eye Res 200;21:637-45
51. Miyamoto N, Kozak J, Jeanny JC,et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemoto-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy.Diabetologia 2007;50:461-70
52. Miyamoto K, Hiroshiba N, Tsujikawa A&Ogura Y. In vivo demonstration of

increased leucocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2190-4

53. Schroder S, Palinski W&Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary non-perfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol.* 1991;139:81-100
54. Vinore SA, Xiao WH, Shen J et al. TNF- α is critical for ischaemia-induced leukostasis, but not retinal neovascularization nor VEGF-induced leakage. *J Neuroimmunol* 2007;182:73-9
55. Penfold PL, Wen L, Madigan MC et al. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3125-30
56. Meleth AD, Agro'n E, Chan CC et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4295-301
57. Maier R, Weger M, Haller-Schober E, El-Shabrawi Y, Wedrich A, Theisl A, Aigner R, Barth A, Haas A. Multiplex bead analysis of vitreous and serum concentrations of inflammatory and proangiogenic factors in diabetic patients. *Molecular Vision* 2008;14:637-43
58. Petrovič MG, Korošec P, Košnik M, Hawlina M. Vitreous levels of interleukin-8 in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;143:175–176.
59. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular oedema. *Ophthalmology* 2003;110:1690-6
60. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular oedema. *Ophthalmology* 2005;112:806-16
61. Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG et al. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest* 2005;85:597-607
62. Wistrand PJ, Schenholm M&Lonnerholm G. Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:419-28
63. Gao BB, Clermont A, Rook S, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates haemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med* 2007;13:181-8

64. Marmor MF. Hypothesis concerning carbonic anhydrase treatment of cystoid macular oedema: example with epiretinal membrane. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1524-5
65. Gilbert RE, Kelly DJ, Cox AJ et al. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia* 2000;43:1360-7
66. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. DIRECT Programme Study Group Effect of candesartan on prevention (DIRECT – Prevent 1) and progression (DIRECT – Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394-1402
67. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HWJ, et al. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121:405-13
68. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;8:258-60
69. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:170-5
70. Nasrallah FP, Alex JE, Francis Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988;95:1335-9
71. American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. 2002. http://www.aao.org/aaio/education/library/internationale_DR.cfm
72. Connan P, Ai E. The early treatment of diabetic retinopathy. *Ophthalmol Clin North Am* 1990;3:359-372
73. Bresnick GH, Engerman R, Davis M.D, et al. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1946;81:694-709
74. Bresnick, G.H. Background diabetic retinopathy. *Retina*. The Mosby Co. Toronto. 1994;1277-1318
75. Aiello LM, Covallareno JD, Aiello LP and Bursell SF. Diabetic Retinopathy. *Retina Vitreous Macula*. WB Saunders Co. Toronto 1999:316-44
76. Kadonosono K, Hoh N, Ohno S. Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:740-4
77. Arend O, Remky A, Harris A, Bertram B, Reim M, Wolf S. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(7):628-32

78. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20(2):126-33
79. Chung MY. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina* 2000;20:126-33
80. Pandergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Morgerio RR, Ferrone PJ. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 175-86
81. Smith RT, Lee CM. Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1987;105:218-222
82. Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, et al. Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1967;16:1-10
83. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108: 1234-1244.
84. Imai M, Iijima H, Gotoh T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of successfully repaired idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 621-7.
85. Ripandelli G, Coppe AM, Bonini S, Giannini R, Curci S, Costi E, Stirpe M. Morphological evaluation of full-thickness idiopathic macular holes by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9: 212-6.
86. Hee MR, Puliafito CA, Wong C. et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 1019-29.
87. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, et al. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31:187- 91.
88. Diabet ve Göz. *Ret-Vit Özel Sayı* 2014;22:38-45
89. Barthelmes D, Sutter FK, Gillies MC. Differential optical densities of intraretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3529-3534
90. Ahlers C, Golbaz I, Einwaller E, et al. Identification of optical density ratios in subretinal fluid as a clinically relevant biomarker in exudative retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3417-3424
91. Neudorfer M, Weinberg A, Loewenstein A, Barak A. Differential optical density subretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:3104-3110.

92. Horii T, Murakami T, Nishijima K, et al. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119:1047-1055.
93. Klein R, Klein BE, Boss SE, Cruickshanks KJ(1995). The Wisconsin –Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102(1):7-1
94. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:23-31.
95. Diabetes Control and Complications Trial Research Group(1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Research Group. *N Engl J Med* 329(14):977-986
96. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317: 703-713.
97. The Diabetic Retinopathy Study(DRS) Research Group: Preliminary report on the effects of photocoagulation therapy: DRS Report No. 1. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383-396
98. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy : ETDRS report No 9. *Ophthalmology* 1987;94:761-774
99. Ai E. Current management of diabetic retinopathy. *West J Med* 1992;157:67-70
100. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806
101. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1245-1251.
102. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108: 1234-1244.
103. Hammes HP, Martin S, Federlin K, et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 11555-11558.

104. Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*. 2001; 50: 1636- 1642.
105. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine clinical trial in over type 2 diabetic nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials*. 1999; 20: 493-510.
106. The PKC-DRS Study Group: The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*. 2005; 54: 2188-2297.
107. Nakano Goto S, Yamamoto T, Kirii E, Abe S, Yamashita H. Treatment of diffuse diabetic macular oedema using steroid eye drops. *Acta Ophthalmol*. 2012 Nov;90(7):628-32.
108. Robinson C, Stinger S (1991) The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 114:853–865.
109. Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, McMullan T, Amano S, Horikawa Y, Dartt D, Golding M, Shima D, Adamis A: VEGF164(165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:368–374.
110. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomised controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema:24-months data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130:972-9
111. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.
112. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801
113. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, 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;120:2013-22
114. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomised trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77

115. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology* 2011;118:609-14
116. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment :three-year randomised trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-8
117. Do Dv, Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2009;93:144-9.
118. Schmidt-Erfurth U. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in DME: results of two phase III studies (VIVID DME and VISTA DME). Paper presented at the 13th Euretina Congress; September 27 2013; Hamburg, Germany
119. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-180.
120. Jonas JB, Sofker A. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:425-427
121. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, et al. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3845-3849
122. Tranos PG, Wickremaschinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004;49:470-90
123. Cibis GW, Abdel-Latif AA, Bron AJ, et al. Basic and Clinical Science Course, Section 2, Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, USA, 2003-2004.
124. Moshfeghi DM:Complications of Intravitreal Steroids,The Retina Debates 2003,AAO Subspeciality day,2003,65-68
125. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.*2003;136:791-96
126. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309 –315.
127. Heiss JD, Papvassiliou E, Merrill M, et al. Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. *J Clin Invest* 1996; 98:1400– 8.

128. Ip MS. Fluocinolone implant for DME. 5th International Symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, March 11-14, 2004.
129. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A. et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(10):2125-2132.
130. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 470-90.
131. Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, Denny JP, Lima C, Ashton P. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Oct;41(11):3569-75
132. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):309-17.
133. Kuppermann BD. Posurdex implant technology. *Retinal Physician* september 2007.
134. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 259-66.
135. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill; 1996.
136. Lu NZ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol* 2006; 16: 301-7.
137. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117(6):1134-46.
138. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, Edelman JL. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoids receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58. doi: 10.1186/1755-8794- 2-58.
139. Haller JA, Kupperman BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):289-96.
140. Sonoda S, Sakamoto T, Shirasawa M, et al. Correlation between reflectivity of subretinal fluid in OCT images and concentration of intravitreal VEGF in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5367-74

141. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:688-693
142. Kang SW, Park CY, Ham DI. The Correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(2):313-22
143. Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:239-249
144. Gaucher D, Sebah C, Erginay A, et al. Optical Coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:289-296
145. Takeuchi A, Kricorian G, Marmor MF. Albumin movement out of subretinal space after experimental retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1298-1305
146. Kirber WM, Nichols CW, Grimes PA, Winegard AI, Laties AM. A permeability defect of the retina pigment epithelium. Occurance in early streptozocin diabetes. *Arch Ophthalmol* 1980;98:725-728
147. Grimes PA, Laties AM. Early morphological alteration of the pigment epithelium in streptozocin-induced diabetes: increased surface area of the basal cell membrane. *Exp Eye Res* 1980;30:631-639
148. Spaide R, Yannuzzi L. Manifestations and pathophysiology of serous detachment and retina. In Marmor M, Wolfensberger T, editors. *The retinal pigment epithelium: function and disease.* New York, New York: Oxford University Press, 1998:439-455.
149. Turgut B, Gul FC, Ilhan N, Demir T, Celiker U. Comparison of serum glycosylated hemoglobin levels in patients with diabetic cystoid macular edema with and without serous macular detachment. *Indian J Ophthalmol.* 2010 58(5):381-4
150. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25
151. Das A, Mcguire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015;122(7):1375-94
152. 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
153. Kim M, Kim Y, Lee SJ. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63:312-7

- 154.** Funk M, Schmidinger G, Maar N, Bolz M, et al. Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab. *Retina* 2010 Oct;30(9):1412-9
- 155.** Lee YS, Choi I, Ning Y, Kim NY, Katchadourian V, Yang et al. Interleukin 8 and its receptor CXCR2 in the tumour microenvironment promote colon cancer growth, progression and metastasis. *Br J Cancer* 2012;106:1833-41
- 156.** Aksunger A, et al. Role of interleukin 8 in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmologica* 1997:233-25

