



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**SANTRAL TUTULUM GÖSTERMEYEN DİYABETİK
MAKÜLER ÖDEMDE 577 NM EşİKALTI MİKROPULSE
LAZER TEDAVİSİNİN 6 AYLIK SONUÇLARI**

Dr. Çağlar Bildirici

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**SANTRAL TUTULUM GÖSTERMEYEN DİYABETİK MAKÜLER
ÖDEMDE 577 NM EşİKALTI MİKROPULSE LAZER
TEDAVİSİNİN 6 AYLIK SONUÇLARI**

Dr. Çağlar Bildirici

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ayşe Feyza Önder

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden yararlandığım, vizyonuylabize yol gösteren değerli hocam, eğitim sorumlumuz

Prof. Dr. Ayşe Feyza ÖNDER'e,

Tez çalışması sürecinde bilgi, tecrübe ve ilgisini her daim hissettiğim

Op. Dr. Mine Öztürk'e,

Bu mesleği öğrenmemde yeri doldurulamayacak emeği bulunan değerli
uzmanlarıma,

Haseki'ye geldiğim ilk günden beri beraber çalıştığım, öğrendiğim, öğrettiğim, bütün
asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığım süre boyunca güler yüzünü esirgemeyen tüm hemşire ve sağlık
personellerimize,

Her zaman her koşulda desteğini hissettiğim, hayatıma değer katan, güzelleştiren
biricik aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmamı ve uzmanlığımı canım babam, can dostum, ışıklar içindeki

Ali BİLDİRİCİ'ye armağan ediyorum. Seni çok seviyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	v
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Retina Anatomisi.....	3
2.1.1. Periferik Retina.....	3
2.1.2. Maküla.....	5
2.1.2.1. Perifovea.....	5
2.1.2.2. Parafovea.....	5
2.1.2.3. Fovea.....	5
2.1.2.4. Foveola.....	5
2.1.2.5. Umbo.....	5
2.2. Retinal Dolaşım.....	6
2.3. Epidemiyoloji.....	7
2.4. Patogenez.....	7
2.4.1. Polyol Yolağı.....	8
2.4.2. Heksozamin Yolağı.....	8
2.4.3. Protein Kinaz C Yolağı.....	8

2.4.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri.....	9
2.4.5. Anjiotensin II Yolağı.....	9
2.5. Klinik Bulgular.....	9
2.6. Diyabetik Retinopati Evrelemesi.....	11
2.7 Tanı.....	11
2.7.1. Optik Koherens Tomografi.....	11
2.7.2. Floreseinli Fundus Anjiografisi.....	12
2.7.3. Optik Koherens Tomografi Anjiografi.....	13
2.8. Tedavi.....	14
2.8.1. Medikal Tedavi.....	14
2.8.1.1. Sistemik Kontrol.....	14
2.8.1.2. Anti VEGF Ajanlar.....	14
2.8.1.2.1. Bevasizumab.....	15
2.8.1.2.2. Ranibizumab.....	15
2.8.1.2.3. Aflibercept.....	15
2.8.1.3. Oküler Steroid.....	16
2.8.1.3.1. Triamsinolon Asetonit.....	16
2.8.1.3.2. Deksametazon.....	17
2.8.1.3.3. Fluosinolon Asetat.....	17
2.8.2. Lazer Tedavisi.....	17
2.8.2.1. Konvansiyonel Lazer Fotokoagulasyonu.....	17
2.8.2.2. Eşikaltı Mikropulse Lazer.....	19

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	20
3.2. Lazer Prosedürü.....	21
3.3. Değerlendirme Parametreleri.....	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Çalışmamızdan Olgular.....	30
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR

DKP: Derin kapiller pleksus

DM: Diabetes Mellitus

DMÖ: Diyabetik maküler ödem

DRP: Diyabetik retinopati

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ELM: Dış limitan membran

ET: Endotelin

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

FA: Fluosinolon asetat

FAF: Fundus otofloresans

FAZ: Foveal avasküler zon

FF: Fundus fotoğrafı

FFA: Floreseinli fundus anjiografi

GİB: Göz içi basınç

HSP: Isı şok proteini

HT: Hipertansiyon

ICAM: İntrasellüler adezyon molekülü

IL: İnterlöklin

ILM: İç limitan membran

IRMA : İntraretinal mikrovasküler anormallik

IGSU: İleri glikasyon son ürünleri

KAH: Koroner arter hastalığı

KL: Konvansiyonel lazer

KMÖ: Kistoid maküler ödem

KRB: Kan retina bariyeri

MA: Mikroanevrizma

MfERG: Multifokal ERG

Mp: Mikroperimetri

NF-KB: Nükleer faktör- kappa B

NO: Nitrik oksit

NPDRP: Non proliferatif diyabetik retinopati

NVD: Optik disk neovaskülerizasyonu

NVE: Retinal neovaskülerizasyon

OKT: Optik koherens tomografi

OKTA: Optik koherens tomografi anjiografi

PDRP: Proliferatif diyabetik retinopati

PFK: Panretinal fotokoagülasyon

Preop: Preoperatif

RFF: Renkli fundus fotoğrafı

PKC: Protein kinaz- C

ROR: Reaktif oksijen radikalleri

RPE: Retina pigment epiteli

RVO: Retinal ven oklüzyonu

SKP: Yüzeyel kapiller pleksus

SMK: Santral maküla kalınlığı

SMPL: Eşikaltı (subthreshold) mikropulse lazer

SRD: Seröz retina dekolmanı

TA: Triamsinolon asetat

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu



TABLÖLAR

TABLO 1. Hasta özellikleri.....	23
TABLO 2. LogMAR cinsinden EİDGK'nin zaman bağılı değişimi.....	24
TABLO 3. Ortalama en yüksek retinal kalınlığının zamana bağılı değişimi.....	26
TABLO 4. Santral maküla kalınlığının zamana bağılı değişimi.....	27
TABLO 5. Ortalama maküler sert eksuda alanının zamana bağılı değişimi.....	29



ŞEKİLLER

ŞEKİL 1. Retinal katmanların şematik gösterimi.....	4
ŞEKİL 2. Maküla anatomisinin şematik gösterimi.....	6
ŞEKİL 3. LogMAR cinsinden ortalama EİDGK'nin zaman bağılı değişimi... ..	25
ŞEKİL 4. Ortalama en yüksek retinal kalınlığın zamana bağılı değişimi.....	26
ŞEKİL 5. Ortalama santral maküla kalınlığının zamana bağılı değişimi.....	28
ŞEKİL 6. Ortalama maküler sert eksuda alanının zamana bağılı değişimi	29
ŞEKİL 7. Parafoveal ödemi olan bir olgunun OKT görüntüleri.....	31
ŞEKİL 8. Aynı olgunun eş zamanlı kesitsel OKT görünümü.....	31
ŞEKİL 9. Maküler sert eksudası olan bir olgunun fundus görüntüleri.....	32
ŞEKİL 10. Aynı olgunun maküler sert eksudalarının Image J ile gösterimi.....	32

SANTRAL TUTULUM GÖSTERMEYEN DİYABETİK MAKÜLER ÖDEMDE 577 NM EŞİKALTI MİKROPULSE LAZER TEDAVİSİNİN 6 AYLIK SONUÇLARI

ÖZET

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı, diyabetik maküler ödemde yeni bir tedavi yöntemi olan ve konvansiyonel lazer yöntemlerinin komplikasyonlarını içermeyen 577 nm eşikaltı mikropulselazer (SMPL) tedavisinin etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için etik kurul izni Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi S.B.Ü. Klinik Araştırma Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alındı. Çalışmaya Temmuz 2021 – Ekim 2021 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz hastalıkları Retina Polikliniği'ne başvuran ve parafoveal diyabetik maküla ödemi (DMÖ) tanısı konulan 15 hastanın 17 gözü dahil edildi. Hastaların başlangıçtaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral maküla kalınlığı (SMK) ve en yüksek retinal kalınlıkları belirlendi. Lazer tedavisi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda santral maküla kalınlığı, EİDGK ve en yüksek retinal kalınlık açısından tekrar değerlendirildi. Hastaların SMPL yapılan bölgeye özel maküler sert eksudaları Image J yazılımının MaxEntropy fonksiyonu ile hesaplandı ve başlangıca göre 1., 3. ve 6. aylardaki hesaplamalar ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastaların 9'u (%60) kadın, 6'sı (%40) erkekti. Hastaları yaşları 44-76 arasında değişmekteydi, ortalama yaş $56,8 \pm 8,5$ idi. Takipte EİDGK'de 1.ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken ($p=0,015$), 3. ve 6. ayda başlangıca göre EİDGK'de anlamlı bir değişiklik yoktu (Sırasıyla $p=0.057$, $p=0.064$). Takip süresince SMK'da başlangıca göre 1., 3. ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (Sırasıyla $p=0,066$, $p=0.534$, $p=0.356$). En yüksek retinal kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı ($p=0,047$), 3.ay ve 6.aydaki en yüksek retinal kalınlık başlangıç düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (Sırasıyla $p=0,028$ $p=0,029$). Takiplerde 1. ile 3.

ay arasında ve 3. ay ile 6. ay arasında en yüksek retinal kalınlık açısından anlamlı fark yoktu (Sırasıyla $p=0.137$, $p=0.466$). Maküler sert eksuda alanı ortalamalarında başlangıca göre işlem sonrası 1., 3. ve 6. ayda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Sırasıyla $p=0.267$, $p=0.379$, $p=0.218$).

Sonuçlar: Santral tutulumu olmayan DMÖ’de eşikaltı mikropulse lazer retinal kalınlığı azaltmada etkili bulunmuştur. Etki 3. ayda başlayıp 6. aya kadar devam etmiştir. Hiçbir gözde intravitreal anti VEGF ihtiyacı olmamıştır. Hiçbir gözde lazer ilişkili skar veya komplikasyon görülmemiştir. SMPL etkinliği ve daha az yan etki profiliyle parafoveal DMÖ’de konvansiyonel lazer (KL) tedavisine alternatif bir seçenek olabilir. Lazer parametrelerinin ve tedavi protokollerinin henüz tüm dünyada kabul görmüş bir standardının olmayışı, ilave maliyet gerektirmesi şu an için SMPL tedavisinin dezavantajları olarak görülmektedir. Bu konularda net bir tedavi protokolünün belirlenmesi için geniş seri ve uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Maküler Ödem, Parafoveal Ödem, Eşikaltı Mikropulse Lazer, Konvansiyonel Lazer, Anti VEGF

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to evaluate the effectiveness of 577 nm subthreshold micropulse laser therapy, which is a new treatment method in diabetic macular edema and does not include the complications of conventional laser (CL) methods.

Material and Methods: Ethics committee approval for the study was obtained from Haseki Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Clinical Research Ethics Committee. Seventeen eyes of 15 patients diagnosed with non-center diabetic macular edema (DME) in the Retinal Outpatient Clinic of Haseki Training and Research Hospital between July 2021 and October 2021 were included in the study. The patients' baseline best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and maximum retinal thickness were determined re-evaluated at 1, 3, and 6 months after laser treatment. Macular hard exudates specific to the SMPL area

of the patients were calculated with the MaxEntropy function of Image J software and compared with the calculations at 1, 3 and 6 months from baseline ($p=0.267$, $p=0.379$, $p=0.218$, respectively).

Results: Of the patients participating in our study, 9 (60%) were female and 6 (40%) were male. The ages of the patients ranged from 44 to 76, with a mean age of 56.8 ± 8.5 . In the follow-up, the increase in BCVA at 1 month was statistically significantly lower than baseline ($p=0.015$), and there was no significant change in BCVA at 3 and 6 months ($p=0.057$, $p=0.064$, respectively). The maximum retinal thickness was statistically significantly lower than baseline at 3 and 6 months after laser treatment ($p=0.028$ $p=0.029$, respectively). There was no significant difference in the maximum retinal thickness between the 1st and 3rd months and between the 3rd and 6th months ($p=0.137$, $p=0.466$, respectively). There was no significant change in the mean area of macular hard exudate at 1, 3 and 6 months after laser treatment.

Conclusions: Subthreshold micropulse laser has been found to be effective in reducing retinal thickness in non-center DME. The effect started at 3 months and continued until 6 months. None of the eyes needed intravitreal anti-VEGF. No laser-related scars or complications were observed in any of the eyes. SMPL may be an alternative to CL treatment in parafoveal DME with its effectiveness and less side-effect profile. The lack of a globally accepted standard for laser parameters and treatment protocols, requiring additional costs are currently considered as disadvantages of SMPL treatment. Prospective studies with large series and long follow-up are needed to determine a clear treatment protocol on these issues.

Keywords: Diabetic Macular Edema, Parafoveal Edema, Subthreshold Micropulse Laser, Conventional Laser, Anti VEGF

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sistemik hastalıktır. Diyabetin oküler komplikasyonları 20-74 yaş arası popülasyonun başlıca görme kaybı sebebidir.¹ Diyabetik retinopati (DRP) diyabetik hastalardaki görme kaybının en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerdeki çalışma çağındaki popülasyonun en önemli görme kaybı sebebi DRP'dir. Dünyada 415 milyonu aşkın diyabet hastasının oluşu DRP'yi de küresel bir yük haline getirmiştir.²

Diyabetik retinopatinin hücresel patogeneğinde kronik hiperglisemiye bağlı oksidatif stres, polyol ve heksozamin yolağı aktivasyonu, ileri glutatyonyon son ürün oluşumu ve protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu yer alır.³ Vasküler patolojide vasküler duvarda perisit kaybına ilave olarak endotel hücre hasarı ve bazal membran kalınlaşması sonucu kan retina bariyerinin bozulması rol oynamaktadır.⁴ Artmış perisit ve endotel kaybı kapiller oklüzyona ve buna bağlı olarak retinal iskemi ve hipoksiye neden olur.

Diyabetik retinopati klinik olarak nonproliferatif DRP (NPDRP) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDRP) olarak ikiye ayrılır. Nonproliferatif diyabetik retinopati, DRP'nin erken aşamasını temsil eder. Nonproliferatif diyabetik retinopatide artan vasküler geçirgenlik ve kapiller oklüzyon retinal vasküler sistemde gözlenen ana patolojilerdir.⁵ Bu aşamadaki bazı bulgular; keskin kenarlı nokta benzeri mikroanevrizmalar (MA), çeşitli şekil ve boyutlarda retinal hemorajiler, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) ile sert ve yumuşak eksudalardır. Nonproliferatif diyabetik retinopati tablosuna neovaskülerizasyon eşlik ettiği zaman PDRP adını alır.

Diyabetik retinopatiye bağlı görme kaybının en sık sebebi ise diyabetik maküla ödemi (DMÖ)⁶. Diyabetik maküla ödemi gelişim riski hastalığın süresi ve evresi ile doğru orantılıdır.⁶ Diyabet süresi 20 yılı aşan hastaların yaklaşık %20'si, PDRP olgularının ise %71'inde DMÖ saptanmıştır.⁷

Diyabetik maküler ödem, kan retina bariyerinin bozulmasıyla tetiklenen vasküler sızıntıya bağlı olarak makülada subretinal ve intraretinal sıvı birikmesi nedeniyle maküler kalınlık artışı ile karakterizedir.⁸

Diyabetik maküler ödem fokal veya diffüz olabilir. Fokal ödem kapiller mikroanevrizmalardan sızıntıya bağlı olarak gelişir ve lipoprotein birikimlerini temsil eden sert eksuda halkaları ile karakterizedir.⁹ Diffüz ödem ise damar duvarındaki perisit kaybı ve bazal membran kalınlaşması sonucu oluşan pateloid (çiçek benzeri) tarzda ödemdir.⁹

Retinadaki artmış hipoksi ile indüklenen vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve bazı inflamatuvar sitokinlerin maküla ödemi gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.^{10, 11} Artan VEGF kan retina bariyerini bozarak vasküler geçirgenliği artırır ve sonucunda maküla ödeme katkıda bulunur.⁹

Diyabetik retinopati ve DMÖ tanısında dilate fundus muayenesi, optik koherens tomografi (OKT), floreseinli fundus anjiyografisi (FFA) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) kullanılmaktadır. Optik koherens tomografide intraretinal kistik boşluklar, FFA'da makülada vasküler sızıntı alanları ve pateloid boyanma DMÖ tanısında yol göstericidir.

Santrali tutan (foveal) DMÖ tedavisinde intravitreal anti-VEGF ajanlar son yıllarda ilk basamakta yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan anti VEGF ajanlardan başlıcaları bevasizumab, ranibizumab ve aflibercepttir.¹² Dirençli olgularda başlıca triamsinolon ve deksametazon olmak üzere intravitreal steroidler kullanılır.

Parafoveal DMÖ tedavisinde konvansiyonel (termal) lazer (KL) yöntemleri uzun yıllardır kullanılmaktadır. Konvansiyonel lazer yöntemi fokal sızıntı ve nonperfüzyon alanlarında görülebilir yanık oluşturarak uygulanır. Ancak terapötik etkinliğinin yanında lazer skarlarının genişlemesi, görme alanı kaybı, epiretinal membran, retinal fibrozis ve koroidal neovaskülerizasyon gibi yan etkileri vardır.¹³ Bu dezavantajlarından dolayı ilerleyen teknolojinin de katkılarıyla, dokuya hasar vermeyen eşikaltı (subthreshold) mikropulse lazer (SMPL) yöntemleri geliştirilmiştir.

Eşikaltı mikropulse lazer, enerjiyi düşük şiddette ve kısa süreli pulse şeklinde vererek dokunun istirahatine (soğumasına) izin vererek dokuya etki eder.¹⁴ Retina katlarına ve fotoreseptörlere zarar vermeden retina pigment epitelini (RPE) stimüle eder ve pompa fonksiyonunun aktive olmasını sağlar.¹⁵

Bu tez çalışmasının amacı, DMÖ’de yeni bir tedavi yöntemi olan ve konvansiyonel lazer yöntemlerinin komplikasyonlarını içermeyen 577 nm SMPL tedavisinin etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

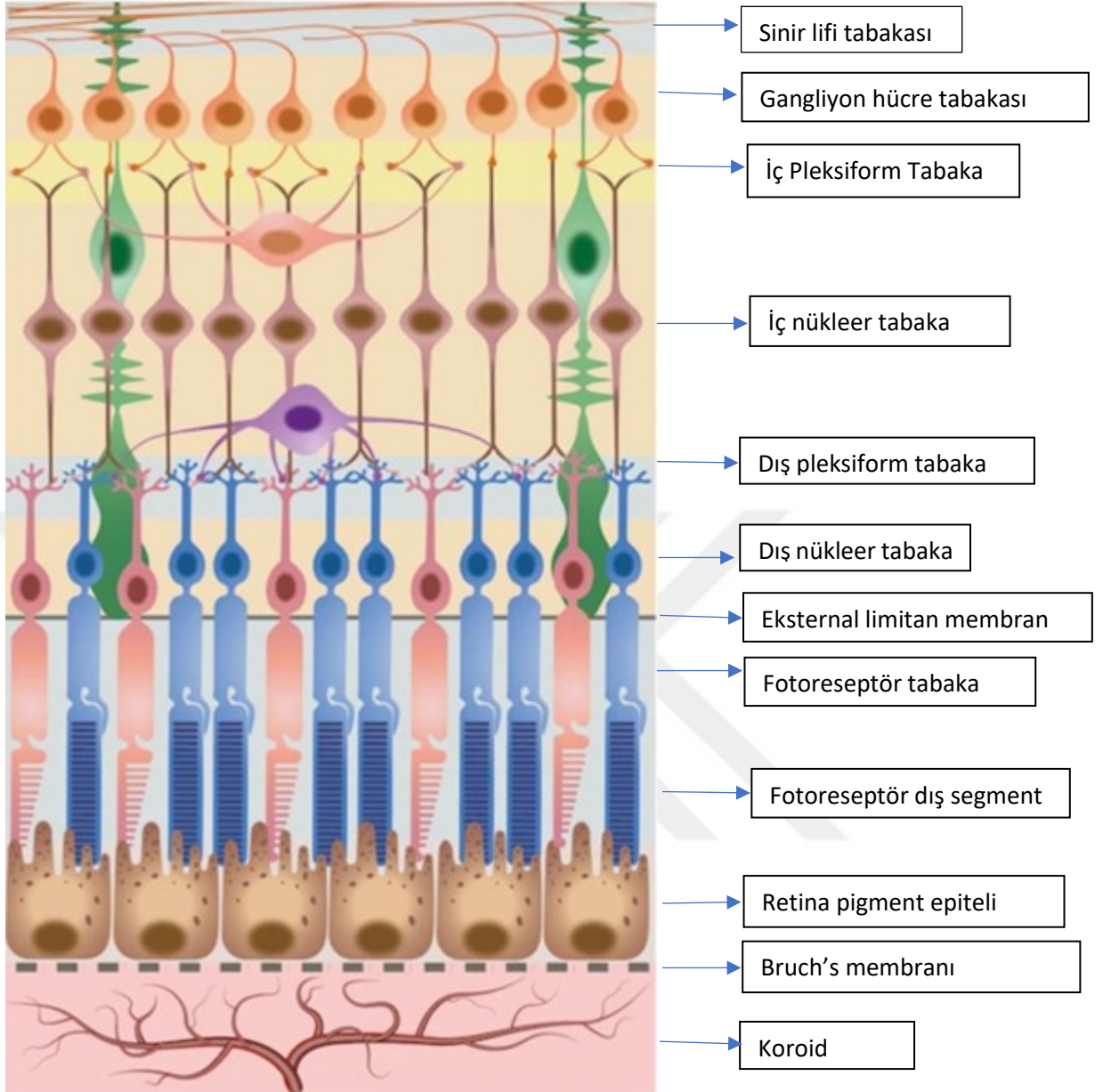
2.1 RETİNA ANATOMİSİ

Retina anatomik olarak kabaca periferik retina ve santral retina (maküla) olarak ayrılabilir.

2.1.1. Periferik retina

Maküladan ora serrataya kadar uzanan retinal bölgeyi tarifler. Periferik retina arka kutupta daha kalınken ora serrataya doğru incelikir ve pars plananın non pigmente epiteli ile devam eder. Nazal ora serrata limbusun 6 mm arkasında, temporal ora serrata ise 7 mm arkasındadır. Ekvator ora serratanın 6-8 mm gerisinde, makula ise ekvatorun 18-20 mm gerisindedir. Ora serrata ile optik disk arası nazalde 27 mm, temporalde 32.5 mm, inferior ve süperiorda ise 31 mm’dir. Nörosensoriyal retina ile RPE arasındaki potansiyel boşluk subretinal alan olarak adlandırılır. Retina içten dışa doğru aşağıda ve Şekil 1’de gösterildiği katmanlardan oluşmaktadır.

- İç limitan membran (ILM)
- Sinir lifi tabakası
- Ganglion hücre tabakası
- İç pleksiform tabaka
- İç nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- Dış nükleer tabaka
- Eksternal limitan membran (ELM)
- Fotoreseptör tabaka
- Retina pigment epiteli



Şekil 1. Retinal katmanların şematik gösterimi

2.1.2. Maküla

Çapı yaklaşık 6 mm olup santrali optik diskin 0,8 mm inferiorunda ve 4 mm temporalindedir. Bu bölgeyi dıştan içe perifovea, parafovea, fovea, foveola ve umbo oluşturur.

2.1.2.1. Perifovea

Parafoveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki zondur. Koni/basil oranı 1/2'dir.

2.1.2.2. Parafovea

Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki bölgedir. İç nükleer ve gangliyon hücre tabakası bu bölgede kalınlaşır. Retinanın normal morfolojik yapısı gözlenmektedir.

2.1.2.3. Fovea

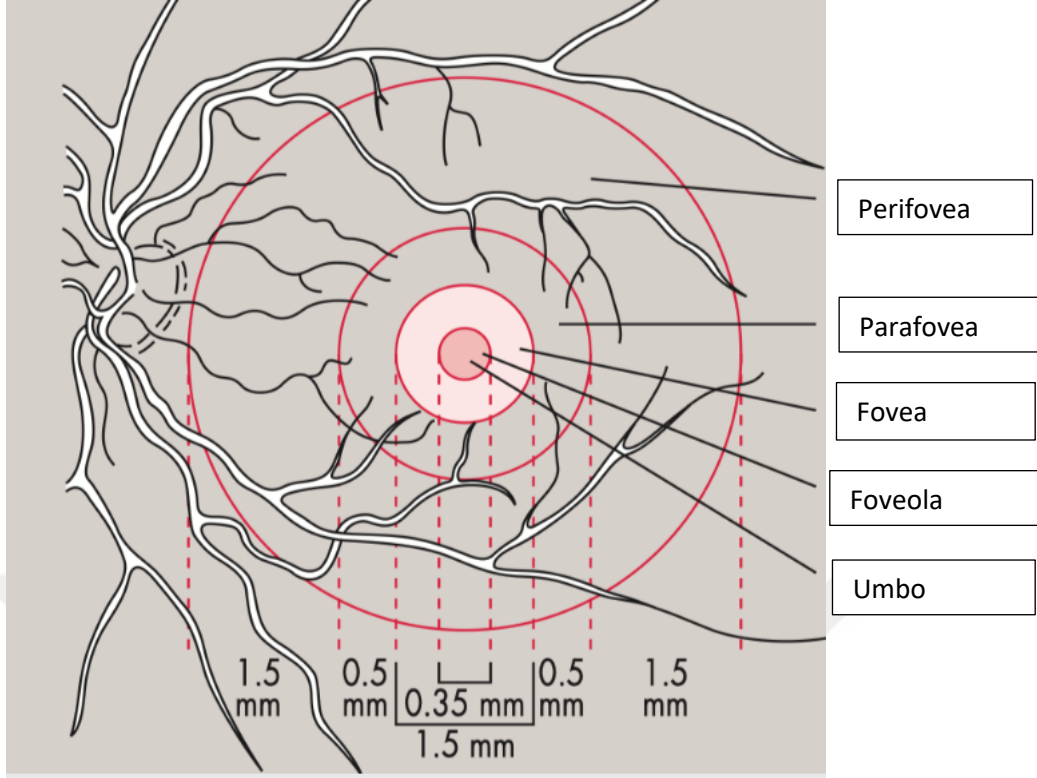
Optik disk merkezinden 4 mm temporalde, 0.8 mm aşağıda yer alan 1,5 mm çaplı bölgedir. Foveada retinal kalınlık ortalama 0.25 mm'dir. Foveada sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka yoktur. Fovea sınırları klinik muayenede ILM'nin oluşturduğu halka şeklindeki refle olarak görülür. İkinci ve üçüncü nöronların yanlara itilmesiyle 22 derecelik bir konkav eğim oluşturur.

2.1.2.4. Foveola

Fovea merkezindeki 350 mikronluk bölgedir ve sadece koni hücrelerinden oluşur. Foveal avasküler zon (FAZ), iç nükleer tabakadaki kapillerlerin çevrelediği 250-600 mikron genişliğindeki bölgedir.

2.1.2.5. Umbo

Foveolanın merkezindeki 150-200 mikronluk bölgedir. Uzun koni reseptörlerini içerir. Koni hücreleri bakımından engindir ve en keskin görmeyi bu bölge sağlar.



Şekil 2. Maküla anatomisinin şematik gösterimi

2.2. RETİNAL DOLAŞIM

Santral retinal arter optik sinire globun yaklaşık 1 cm gerisinden girer. Devamındaki arteriol ve kapiller ağ, retinanın iç 2/3'ünün beslenmesini sağlarken, dış 1/3 retina koryokapillaristen beslenir. İç kapiller pleksus gangliyon hücre tabakasında, dış kapiller pleksus ise iç nükleer tabakada yer alır. Kapillerler aşağıdaki 3 ana tabakadan oluşmaktadır.

Endotel: Bazal membran üzerinde yer alır, tek sıradır. Aralarındaki sıkı bağlantılar iç kan retina bariyerini oluşturur.

Bazal Membran: Endotel hücrelerinin altındadır perisitleri içerir.

Perisitler: Endotel hücrelerinin dış yüzündedir. Psödopolip benzeri çıkıntılarıyla kapillerleri oluştururlar. Kontraksiyon özelliği ile mikrovasküler dolaşımın regülasyonunu sağlarlar.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Çalışma çağındaki popülasyonda görme kaybının önde gelen nedeni olan DRP düşük yaşam kalitesi, düşük psikososyal refah seviyeleri ve diğer diyabet komplikasyonları ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir.^{16, 17} Tüm dünyada diyabet hastalarının üçte birinden fazlasında DRP olduğu ve yaklaşık %10'unda PDRP ve DMÖ gibi görmeyi tehdit eden seviyelerde olduğu tahmin edilmektedir.¹⁸ Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar, yüksek gelirli ülkelerde halk sağlığı çalışmaları, artan farkındalık, bölgesel ve ulusal düzeyde DRP taramaları sayesinde DRP'ye bağlı görme kaybının azalma eğilimde olduğunu ortaya koymuştur.¹⁹ Ancak düşük-orta gelirli ülkelerin planlama ve tedavi kaynaklarının azlığı sebebiyle aynı eğilimi göstermesi olası gözükmemektedir.

Tip 1 diyabette hastalığın başlangıcından 20 yıl sonra DRP görülme oranı yaklaşık %99 iken, bu oran tip 2 diyabette %60 olarak bulunmuştur.^{20, 21} Zayıf glisemik kontrolün hem tip 1 hem tip 2 diyabette progresyonu arttırdığı prospektif çalışmalarla gösterilmiştir.^{22, 23} Benzer şekilde hipertansiyon ve yüksek sistolik kan basıncı her iki diyabet tipinde DRP progresyonunu hızlandırmıştır.^{24, 25} Diyabetik retinopati için risk faktörü olarak görülen dislipidemin etkisi yukarıda sayılan faktörlere oranla epidemiyolojik çalışmalarda daha az tutarlı bulunmuştur.

2.4. PATOGENEZ

Diyabetik retinopati, esas olarak retinal inflamasyon, vasküler oklüzyon, artan vasküler geçirgenlik ve retinal yüzeyde anormal anjiyogenez sonucu oluşan bir grup mikrovasküler değişiklikleri ifade eder.

Uzun süreli hipergliseminin tetiklediği hücre içi sorbitol artışı, peroksit düzeyinin artışı, polyol ve heksozamin yolağının indüklenmesi, ileri glikozilasyon son ürünlerinin birikimi ve protein kinaz C (PKC) izoformlarının yoğun aktivasyonu DRP hücrel patogenezinde rol oynamaktadır.²⁶ Yapılan çalışmalar bahsedilen bu mekanizmalarla DRP patogenezinin polyol ve anjiyotensin II yolağı, ileri glikozilasyon son ürünleri, heksozamin yolağı ve PKC aktivasyonu olarak 5 major sebepte toplamıştır.^{27 28}

2.4.1. Polyol Yolağı

Hiperglisemik koşullar altında, polyol yolu aktivitesi artar, bunu hücre içi bir antioksidan olan redükte glutasyonu (GSH) yeniden oluşturabilen NADPH seviyelerinde bir azalma izler.²⁹ Glikoneogenezis ve glikoliz arasındaki denge bozulur ve glikoz aldoz redüktaz ile sorbitola çevrilir. Sorbital hücre zarından kolayca geçemez. Sorbitol moleküllerinin bir kısmı sorbitol dehidrojenaz tarafından katalize edilir ve fruktoz oksidasyonuna yol açar. Bu nedenle sorbitol ve fruktoz hücrelerde birikerek ozmotik basınçta artışa, hücrel ödeme ve membran hasarına sebep olarak permeabilityi artırır.

2.4.2. Heksozamin Yolağı

Heksozamin yolunun, hiperglisemide reaktif oksijen radikallerinin (ROR) toksik etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir.³⁰ Artmış glikoz seviyelerinde, gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (GAPDH) aktivitesini inhibe eden ve heksozamin yoluna glikolitik ürünlerin akışına neden olan büyük miktarda ROR üretilir^{27, 31}. Aktive heksozamin tarafından üretilen glukozamin, H₂O₂ üretimini artırır, bu da oksidasyonun artması, hücre endotelinde değişiklikler, artmış vasküler geçirgenlik ve anjiyogenez ile sonuçlanır.³²

2.4.3. Protein Kinaz C Yolağı

Birçok çalışma, PKC yolunun aktivasyonunun, endotel geçirgenliğini artırarak, NO biyoyararlanımını değiştirerek, prostaglandin üretimini azaltarak, VEGF ekspresyonunu indükleyerek ve tromboksan ve endotelin-1 (ET-1) üretimini indükleyerek endotel hücre hasarına yol açabileceğini göstermiştir.^{33, 34} Hiperglisemi ROR birikimini ve diasilgliserol (DAG) sentezinin indükleyerek PKC aktivasyonuna sebep olur. Diyabetik retinopati patogenezi sırasında PKC- α , - β , - δ ve - ϵ gibi birkaç PKC izoformu gösterilmiştir³⁵. Protein kinaz C aktivasyonunun endotel hücrelerinde NO, ET-1 ve VEGF salınımını indüklediği, retinal vasküler geçirgenlikte artışa ve kan akışında azalmaya yol açarak makula ödeme neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NF- κ B ekspresyonuyla platelet kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) inhibe edip kaspaz yolunu aktive ederek perisit kaybına ve mikroanevrizmaya sebep olduğu bulunmuştur.³⁶

2.4.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri (IGSU)

Hiperglisemi, doku makromoleküllerinin enzimatik olmayan glikasyonunda bir artışa yol açar. İleri glikasyon son ürünleri reseptörleri sitokin salınımına ve hücre ölümüne sebep olur.³⁷ Mikrovasküler yapıda biriken IGSU ve reseptörleri, doğrudan hücre içi proteinlerle etkileşime girerek endotel disfonksiyonuna yol açar.³⁸ Artan IGSU birikimi, NF- κ B'nin aktivasyonu yoluyla retinada perisit apoptozunu indükler.³⁹

2.4.5. Anjiotensin II Yolağı

Anjiotensin II, Renin-Anjiotensin sisteminin bir ürünüdür. Ateroskleroz ve diyabet patogeneğinde önemli rol oynar.⁴⁰ Anjiotensin II'nin vasküler endotelial hücrelerde peroksinitrit üretimini indüklediği ve PARP sinyal aktivasyonunu teşvik ettiği, bu da NF- κ B'yi ve birçok inflamatuvar sitokin salınımını aktive ederek endotel hücre hasarına yol açtığı bildirilmiştir.^{41, 42}

Mitokondriyal hasar ve oksidatif stres, reaktif oksijen radikallerini artırırken endotel ve perisit hücrelerinin apoptozunu indükleyerek, hücrelerarası sıkı bağlantıları bozarak kan retina bariyerinin bozulmasına ve DRP gelişimine katkıda bulunur.⁴³ İnflamasyonla tetiklenen kapiller bazal membran kalınlaşması ve artan perisit kaybı vasküler yapıyı bozarak kapiller oklüzyona ve iskemiye sebep olmaktadır. İskemik retinadan salınan VEGF kan retina bariyerinin bozarak ve endotel hücre proliferasyonunu indükleyerek neovaskülerizasyon sürecini başlatır.⁴⁴

Yukarıda anlatılan hücresel ve vasküler patolojiler diyabetin klinik bulgularının ortaya çıkmasını sağlamaktadır.

2.5. KLİNİK BULGULAR

Diyabetik retinopatide en erken bulgu kapiller duvarda sakküler çıkıntılar şeklinde, keskin kenarlı kırmızı noktalar olarak gözüken mikroanevrizmalardır. Anjiyografik olarak saptanan kapiller nonperfüzyon bölgelerinde sıkça gözlenir. Diğer bir bulgu retinal hemorajilerdir. Tüm fundusta ve retinanın çeşitli tabakalarında bulunabilir. Sinir lifi tabakasında ise alev şekilli hemorajiler, orta katlarında yer alıyorsa nokta benzeri hemorajiler, derin katlarda ise koyu renkli yuvarlak hemorajiler

gözükür. İntraretinal mikrovasküler anomaliler ise dilate, tortiyöz intraretinal vasküler segmentlerdir. Venöz boncuklarda fokal bir bölgede ven çapındaki yuvarlak şekilli artıştır. Sert eksudalar kapillerden kronik sızıntı sonrası gelişir. Lipid içerikli oldukları için sınırları belirgin sarı-beyaz lezyon olarak gözükürler ve mikroanevrizmalara yakın olarak konumlanırlar. Yumuşak eksudalar fokal iskemiye bağlı olarak retina sinir lifi tabakasındaki aksoplazmik akım bozulduğunda ortaya çıkan sınırları belirsiz tüysü kenarlı gri-beyaz yuvarlak birinkintilerdir. İç retinal katlardaki enfarktüsü temsil eder.⁴⁵

Diyabetik maküler ödemde geçirgenliği artmış kapillerden sızan sıvı sebebiyle makulanın kalınlığı artmıştır.⁴⁶ Santrali tutan (foveal) DMÖ'de, normal morfolojinin aksine santral makula en kalın bölgedir. Foveal avasküler zonda, ekstraselüler sıvı rezorpsiyonunun tek mekanizması RPE hücrelerinin pompa mekanizmasıdır, bu da bu bölgede ödem sıvısının daha fazla birikmesini açıklayabilir.¹²

Fokal maküler ödemin mikroanevrizmalardan kaynaklandığı, diffüz ödemin ise maküla boyunca genel olarak genişlemiş ve permeabilitesi artmış kapillerden kaynaklandığı düşünülmektedir.⁴⁷ Fokal DMÖ, diffüz DMÖ'den daha çok bildirilmiştir ancak birçok vakada bulgular iç içe girmiştir ve ikisinin ayrımını yapmak zordur.⁴⁸

Diyabetik maküler ödem, Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması'na (ETDRS) göre klinik anlamlı maküla ödemi olarak sınıflandırılmıştır. Aşağıdaki durumlardan en az 1 tanesinin bulunması durumunda klinik anlamlı maküla ödeminden bahsedilir.

-Maküla merkezinin (fovea) 500 mikron çapı alan içinde retinal kalınlaşma

-Foveanın 500 mikron çapı alan içerisinde sert eksuda ve bitişigindeki retinal alanda kalınlaşma

-Herhangi bir bölümü foveadan bir disk çapı mesafenin içine denk gelen en az bir disk çapındaki retinal kalınlaşma⁴⁹

Diyabetik maküla ödemi sınıflandırması son yıllarda DMÖ olmayan, santrali tutmayan DMÖ ve santrali tutan DMÖ olarak güncellenmiştir ve klinik pratikte daha sık kullanılmaktadır.⁵⁰

2.6. DİYABETİK RETİNOPATİ EVRELEMESİ

Diyabetik retinopatinin klinik evrelemesi orijinal ETDRS evreleme şemasına dayanır. Buna göre DRP önce NPDRP ve PDRP olarak ikiye ayrılır. Nonproliferatif diyabetik retinopati hafif-orta şiddetli NPDRP (background retinopati), orta şiddetli NPDRP, şiddetli NPDRP olarak; PDRP ise düşük-orta riskli PDRP ve yüksek riskli PDRP olarak ayrılır.⁵¹

Hafif-orta şiddetli NPDRP: En az 1 mikroanevrizma olmalıdır. Retinal hemoraji, sert ve yumuşak eksuda eşlik edebilir. Venöz boncuklanma ve IRMA yoktur.

Orta şiddetli NPDRP: Her kadranda 20'den fazla retinal hemoraji, 1-3 kadranda IRMA vardır.

Şiddetli NPDRP: 4 kadranda ciddi hemoraji varlığı, en az 2 kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda IRMA vardır.

Hafif-orta riskli PDRP: Disk üzerinde (NVD) veya herhangi bir retinal bölgede (NVE) neovaskülerizasyon vardır.

Yüksek riskli PDRP: 1/3 disk alanından büyük NVD, vitreus hemorajisi veya preretinal hemorajiyle birlikte NVD, vitreus veya preretinal hemoraji ile birlikte ½ disk çapından büyük NVE vardır.

2.7. TANI

DRP tanısı esas olarak diyabet varlığında muayenede tipik fundus bulgularının olmasıyla konulur. Yardımcı görüntülemeler ise renkli fundus fotoğrafı RFF, OKT, FFA ve OKTA'dır. Maküla ödemi varlığında OKT ve FFA özellikle değerlidir.

2.7.1. Optik Koherens Tomografi

Diyabetik retinopatide esas olarak retinal katların morfolojik bilgisini verir. OKT'nin kullanıma girmesi, retinal tabakaların segmentasyonunu ve retina kalınlığının in vivo olarak ölçülmesini sağlamıştır. Tedavi cevabı ve izlemdeki yeri büyüktür. İç nöroretinal tabakanın incelenmesi, DRP'si olmayan diyabetik hastaların birincil OKT bulgusu olarak farklı yayınlarda bildirilmiştir.⁵²⁻⁵⁴

Klinisyenler artık diffüz kalınlaşma, kistoid maküler ödem (KMÖ) ve seröz retina dekolmanı (SRD) gibi farklı morfolojideki maküler değişiklikleri OKT ile gözlemleyebilmektedir.⁵⁵ DMÖ'de, derin kapiller pleksustaki (DKP) sızıntı, dış pleksiform tabakada; yüzeysel kapiller pleksustaki (SKP) sızıntı, iç nükleer tabakada sıvı birikmesine ve ödeme yol açar.⁵⁶

Diyabetik maküler ödemdeki diffüz kalınlaşma artan oksidatif stres ve inflamasyondan dolayı iç KRB'nin bozulmasından kaynaklanmaktadır.^{55, 57} Kistoid maküler ödem tipi ödemin, Müller hücrelerin likefaksiyonu ve nekrozu ile prostoglandin ve sitokinlerin üretiminden kaynaklandığı savunulmuştur. Derin kapiller pleksusun azaldığı veya olmadığı bölgelerde kistoid boşlukların varlığı, sıvının drenajına retina Müller hücrelerinden ziyade derin kapiller pleksusun aracılık ettiğini düşündürmektedir.⁵⁸

Subretinal sıvı birikimi ve SRD, dış KRB'de zayıflamış ELM veya disfonksiyonel RPE sebebiyle bozulma olduğunu gösterir ve kötü görsel prognoz ile ilişkilidir.^{58, 59} Araştırmalar SRD tipi DMÖ'de vitre içi VEGF'in yanı sıra IL-6 ve IL-8 seviyelerini de yüksek bulmuşlardır ve bu tipteki DMÖ'de koroid kalınlığının daha fazla oluşunu artmış VEGF sebebiyle koryokapillarisin artmış permeabilitesine bağlamışlardır.⁶⁰ İnterlökin-6 artışının SRD tipi ödem ile ciddi bir korelasyon göstermesi bu tip ödemde inflamasyonun rolünü ortaya çıkarmıştır.⁶¹

Sert eksudalar OKT'de; dilate fundus muayenesinde karşılığı olan, altında gölgelenmeye sebep olan ayırık veya kümeler halinde hiperreflektif noktalar olarak görülür.⁶²

Hiperreflektif noktalar, sert eksudalardan farklı olarak OKT'de gölgelenme göstermeyen, sert eksudalardan daha küçük ayırık odaklar olarak tanımlanmıştır ve mikrogliyal aktivasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.⁶³

2.7.2. Floreseinli Fundus Anjiyografisi

Floreseinli fundus anjiyografi uzun yıllardır DRP ve DMÖ tanısında kullanılan, patolojinin ciddiyetini ve tedavi uygulanacak bölgenin belirlemesini sağlayan bir tanı aracıdır. Hastalığın ciddiyetini ve tedavi planını belirlemede çok önemlidir. İskemik periferik retinayı ve makulayı, IRMA'yı, FAZ'ın sınırlarını ve neovaskülerizasyonu

gösteren en önemli tanı yöntemidir. Sızdıran MA'ları açıkça gösterebildiği için maküler lazer tedavilerinde vazgeçilmez bir görüntüleme aracıdır. FFA'da IRMA ve MA'lar fokal veya diffüz sızıntı bölgelerinin arasında yer almaktadır. MA'ya bağlı fokal sızıntı çoğunlukla bir lipid birikimini temsil sert eksuda kümesi ile çevrelenmiştir.⁶⁴ Kistoid maküler ödemde pateloid tarzı maküler boyanma tipiktir. Yapılan çalışmalarda FFA ve OKT'nin eş zamanlı kullanımının DMÖ'yü detaylandığı ve farklı katmanlara ait sıvıları ayırt edebildiği gösterilmiştir.⁶⁵

İskemik maküla ödemi DMÖ'nün bir çeşididir ve FFA ile görülebilir. İskemik makülopati, perifoveal kapillerin oklüzyonu sonucu FAZ'ın genişlemesi olarak gözükmemektedir. Maküler ödem olmasa bile FAZ'ın genişlemesi ve sınırlarının düzensizleşmesi FFA'da sık görülen bir bulgudur.⁶⁶

2.7.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik koherens tomografi anjiyografi kan akımını hızlı ve noninvaziv olarak değerlendirmemizi sağlayan bir görüntüleme aracıdır. Retinal kapillerdeki kan akımını eritrosit hareketlerini algılayarak belirlemektedir. Mikrovasküler ve kapiller değişiklikleri saptamanın yanı sıra yüzeyel retinal tabakalar ile derin retinal tabakaları da ayırt etme yeteneğine sahiptir.⁶⁷ Vasküler sızıntıyı göstermesi de mikrovasküler değişiklikleri non invaziv olarak detaylı bir şekilde göstermesi ve 3 boyutlu değerlendirmeye olanak sağlaması, OKTA'yı FFA'dan üstün yapan özellikleridir. MA, IRMA, NVE gibi vasküler değişiklikleri saptamasının yanı sıra lokalizasyonu hakkında da daha detaylı bilgi verir.⁶⁸

2.8. TEDAVİ

2.8.1. Medikal Tedavi

2.8.1.1. Sistemik Kontrol

Diyabetik retinopati ve komplikasyonlarının (ör:DMÖ) gelişimini önlemede ve azaltmada diyabetin sistemik kontrolü önemlidir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ‘nda retinopatisi olmayan Tip 1 DM hastalarında sıkı glisemik kontrolün, sıkı kontrol uygulamayan gruba göre DRP geliştirme riskini %76 azalttığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada hafif-orta düzey DRP’si olan sıkı glisemik kontrollü Tip 1 DM hastalarında DRP progresyonunun sıkı kontrol uygulamayan gruba göre %54 oranında önlendiği görülmüştür.⁶⁹

HbA1c, DRP ve DMÖ gelişimde belirleyici faktörlerdendir. Düşük HbA1c seviyelerinin, hastalığın süresinden bağımsız olarak daha düşük DMÖ insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Başlangıç ve takip arasındaki HbA1c’deki %1’lik bir artış, 21 yıllık kümülatif maküler ödem insidansında %22’lik bir artışla ilişkilendirilmiştir.⁷⁰

Eksenatid, deri altından uygulanan, DRP ve DMÖ’de gerileme sağladığı bildirilen yeni bir glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistidir. ⁷¹ Bu bilgilerin yanı sıra glikoz seviyesinde çok hızlı bir azalma DMÖ’yü kötüleştirebileceği için kademeli bir düşük tercih edilmelidir.⁶⁶

Diyabetik retinopati ve DMÖ kliniğinin progresyonunu önlemek için sistemik hipertansiyon kontrolü de önemlidir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) kullanılan ilacın türünden ziyade, düşük kan basıncı seviyesinin makula ödeminin seyrini sınırlamada kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir.⁷² Bir antihipertansif olan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinden Lizinopril ile yapılan bir çalışmada, lizinoprilin DRP’deki bir basamak progresyon riskini %50 azalttığı ortaya çıkmıştır.⁷³

2.8.1.2. Anti VEGF Ajanlar

İskemik retinada VEGF, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF 1), anjiyopoietin 1 ve 2, fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF 2) ve tümör nekroz faktörü α (TNF α) dahil olmak üzere bir dizi büyüme faktörünün aşırı ekspresyonu KRB’nin

bozulmasına yol açar.⁷⁴ Diyabetik maküler ödem ve PDRP olan hastalarda vitre içi VEGF düzeyi artmıştır. Kapiller vasküler geçirgenlik artışında ve anjiogenez sürecinde artmış VEGF düzeylerinin rolü büyüktür.¹⁰ Santral makülayı tutan DMÖ tedavisinde intravitreal anti-VEGF ajanlar son yıllarda ilk basamakta yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan ajanlar bevasizumab, ranibizumab ve aflibercepttir.

2.8.1.2.1. Bevasizumab

Esas olarak göz dışı malignitelerde kullanılan, DMÖ tedavisinde FDA onayı olmadan kullanılan monoklonal VEGF antikorudur. Çoklu doz olarak kullanıldığı için maliyeti ranibizumab ve aflibercepte göre daha düşüktür.

DRCR.net'in yayınladığı, Protokol T çalışmasının sonuçlarına göre bevasizumab , ranibizumab ve aflibercept DMÖ tedavisinde etkili bulunmuş ve kendi aralarında etkinlik olarak anlamlı fark bulunmamıştır.⁷⁵

2.8.1.2.2. Ranibizumab

Diyabetik maküler ödem, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), retinal ven oklüzyonu (RVO) ve miyopik neovaskülerizasyonda onay almış VEGF-A monoklonal antikorudur. Otuz altı aylık takipli RISE-RIDE çalışmaları ranibizumabın 24. ayda sağladığı görme keskinliği ve anatomik iyileşmenin 36 aya kadar sürdüğü ve plasebo grubunda benzer iyileşme olmadığı gösterilmiştir.⁷⁶ Protokol S çalışmasında (DCDR.net) PDRP'li gözlerde panretinal fotokoagülasyon (PFK) ile ranibizumab etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışma PFK grubunda ortalama periferik görme alanı duyarlılık kaybının daha fazla olduğunu, vitrektomi gereksiniminin daha fazla olduğunu ve DMÖ gelişiminin daha sık olduğunu gösterdi. NPDRP olgularında anlamlı fark görülmemiştir.⁶⁶

2.8.1.2.3. Aflibercept

Aflibercept VEGF-A ve VEGF-B'yi inhibe eden rekombinant füzyon proteindir. Diyabetik maküler ödem, YBMD ve RVO ve miyopik neovaskülerizasyonda FDA onayı almıştır. Çok merkezli, randomize, çift kör olarak yapılan VIVID ve VISTA çalışmalarında aflibercept uygulanan hastalarda kontrol

grubuna göre EİDGK’de anlamlı iyileşme olduğu ve her iki çalışmada bu iyileşmenin 100. haftada korunmuş olduğu belirtilmiştir.⁶⁶

2.8.1.3. Oküler Steroidler

Diyabetik maküler ödem patogeneğinde inflamasyonun rolü bilinmektedir. Retinal kapillerin yüzeyinde lökositlerin birikimine lökostaz denir ve KRB’nin bozulmasında önemli rol oynar.⁷⁷ Lökostaz, hücre içi adezyon molekülünün (ICAM)-1 yukarı doğru düzenlenmesine yol açar. Bu molekülün diyabette retinal lökostaz, vasküler geçirgenlik ve KRB’nin bozulmasını daha da arttırdığı bulunmuştur.⁷⁸ İnterlökin-6 ve pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) diyabetli hastaların vitrelerinde yüksek miktarda bulunmuştur.⁷⁹ Steroidler dokudaki inflamatuvar mediatörleri, VEGF seyilerini baskılamaları ve kapiller permeabiliteyi azaltmaları sayesinde DMÖ tedavisinde etkin olarak kullanılırlar. En sık kullanılan ajanlar intravitreal deksametazon, triamsinolon ve fluosinolondur.

2.8.1.3.1. Triamsinolon Asetonit

Diyabetik maküler ödem tedavisinde intravitreal, subtenon ve perioküler enjeksiyon ve intravitreal uzamış salınımlı implant olarak uygulanabilmektedir.⁸⁰ Yapılan bir çalışmada intravitreal TA enjeksiyonu, subtenon TA enjeksiyonu ve plasebo grubu karşılaştırılmıştır. Görme keskinliği kazanımında 3 ay sonunda intravitreal TA grubu, subtenon TA grubu ve plasebo grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁸¹ İntravitreal triamsinolon asetonitin DMÖ’de fonksiyonel ve morfolojik iyileşme sağladığı çok sayıda randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir.^{82, 83} Aköz inflamatuvar (IL-6, IL-8, interferon kaynaklı protein-10, monosit-kemoatraktan protein-1, PDGF) ve anjiyojenik mediatör (VEGF) düzeylerindeki değişiklikleri değerlendiren bir çalışmada intravitreal bevasizumab ile intravitreal triamsinolonun karşılaştırılmıştır. Bevasizumabın sadece VEGF düzeyini azalttığı görülürken triamsinolonun hem VEGF hem inflamatuvar sitokinleri azalttığı görülmüştür.

İntravitreal TA endoftalmi, iatrojenik retinal yırtık ve göz içi basınç artışı gibi bazı riskler barındırmaktadır. Bir 1739 göz ile yapılan bir çalışmada intravitreal TA uygulaması sonucu endoftalmi oranı %1.4 olarak bulunmuştur.⁸⁴

Başka bir çalışmada triamsinolonun geniş bir DMÖ popülasyonunda lazer tedavisinden daha az etkili olduğu, katarakt ve glokom gibi yan etkilere neden olduğu ve kullanımının psödotakik gözlerle sınırladığı gösterilmiştir.⁸⁵

2.8.1.3.2. Dexametazon

Deksametazon implant, nispeten küçük, suda çözünür ve farmakokinetik yarı ömrü yaklaşık 3 saat, biyolojik yarı ömrü 36-45 saat olan sentetik bir glukokortikoiddir.⁸⁶ Uzamış salınımlı yapısı, hedef dokudaki etkinliğini uzatmaktadır. Biyolojik olarak parçalanabilen, uzatılmış salınımlı bir deksametazon formudur. Çok merkezli, plasebo kontrollü randomize MEAD çalışmasında deksametazon implant ile plasebo grubu karşılaştırılmıştır. Görsel kazanımda deksametazon, plasebo grubundan anlamlı olarak daha başarılı iken, göz içi basınç artışı ve katarakt gelişimi deksametazon grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.⁸⁷

Randomize kontrollü bir çalışma olan DCDR.net'in Protokol U çalışmasında çoklu anti VEGF tedavisi almış gözlerde deksametazon implant ve ranibizumab kombinasyonunun, ranibizumab monoterapisine göre anatomik iyileşmede daha üstün olduğu, ancak görme keskinliği kazanımında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.⁸⁸

2.8.1.3.3. Fluosinolon Asetat

Fluosinolon asetat (FA) implant (İluvien) DMÖ tedavisinde 36 aya kadar etken madde salan bir implanttır. Çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışma olan FAME çalışmasında 36 ay sonunda FA grubunda kontrol grubuna göre EİDGK kazanı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yan etki olarak neredeyse tüm hastalarda katarakt gelişmiştir ve hastaların %4'ü glokom cerrahisine gidecek ölçüde göz içi basınç artışı olmuştur.⁸⁹

2.8.2. Lazer Tedavisi

2.8.2.1. Konvansiyonel Laser Fotokoagülasyonu

Konvansiyonel lazer fotokoagülasyon, intravitreal enjeksiyon yaklaşımının ortaya çıkmasından önce DMÖ tedavisi için standart bir tedavi yöntemi idi. Diyabetik maküler ödemde lazer fotokoagülasyonun etki mekanizması hala tam olarak

açıklanabilmiş değildir. Lazer tedavisinin primer etki mekanizması RPE düzeyinde indüklenen termal hasardır. Bununla birlikte, koryokapillaris, fotoreseptör tabaka ve dış retinal tabakalarda eş zamanlı kalıcı hasar oluşmaktadır. Bu dış retinal katlardaki hasar dokunun oksijen ihtiyacını azaltmakta ve iç retinal katlara olan oksijen geçişinin artmasına izin vermektedir.⁶⁶ Oluşan lazer skarları yoluyla koryokapillaristen retinaya diffüzyon yoluyla oksijen geçişini ve retinal hipoksinin hafiflemesini sağlamaktadır.⁹⁰ Çalışmalar, lazer fotokoagülasyonu sonrası retinal kapiller kaybının, permeabilitesi artmış sızdıran mikrovasküler yapıları da azalttığı ve DMÖ kliniğini iyileştirdiğini göstermektedir.⁹¹ Başka bir teori, lazer tedavisinin retina oksijenasyonunun iyileşmesini uyarabileceğini, maküler arteriollerin ve venüllerin otoregülatuar vazokonstriksiyonunu indükleyebileceğini, böylece retinal kan akışını ve dolayısıyla maküler ödemi azaltabileceğini öne sürmektedir.⁹²

Lazer fotokoagülasyonu panretinal ve fokal (grid) fotokoagülasyon olarak uygulanmaktadır.

Lazer fotokoagülasyonun DRP ve DMÖ tedavisindeki etkilerini ortaya koyan ilk prospektif randomize çalışma ETDRS'dir.⁴⁹ Bu çalışma, uygun takip koşullarında hafif ila orta şiddette NPDRP için PFK'yı önermemiştir ve yüksek riskli PDRP vakalarında PFK'nın gecikmeden yapılması gerektiğini belirtmiştir. Ayrıca santral makülayı içeren veya tehdit eden DMÖ'lü gözlerde fokal fotokoagülasyonun düşünülmesi gerektiğini öne sürmüştür.

Fokal lazer fotokoagülasyon diffüz maküler sızıntı, kalınlaşmış iskemik alanlar ve sızdıran mikroanevrizmalara yönelik olmalıdır.⁴⁵

Modifiye ETDRS tekniğine göre orijinal ETDRS tekniğinde olduğu gibi, fokal/grid lazer fotokoagülasyon, maküla merkezinden 500–3000 µm uzaklıkta (optik diskin 500 µm yakınında değil) retina kalınlaşması alanlarındaki tüm sızıntı yapan mikroanevrizmalara 0,05–0,1 s süreyle doğrudan uygulanır; ancak, daha az yoğun bir lazer, daha büyük boşluk ve 50–100 µm yerine 50 µm spot büyüklüğü kullanılır.⁹³ Üç yıllık ETDRS sonuçları, klinik olarak anlamlı maküla ödemi için fokal fotokoagülasyon ile tedavi edilen hastaların, kontrol grubuna kıyasla orta derecede görme kaybı (>15 harflik EİDGK kaybetme) riskinde %50 azalma sağladığını göstermiştir.⁹⁴

Konvansiyonel lazer fotokoagülasyonunun komplikasyonları arasında geçici DMÖ artışı, parasantral skotomlar, foveal yanıklar, skar genişlemesi, skotomlar, subretinal fibrozis ve koroid neovaskülarizasyonu yer almaktadır.⁹⁵

2.8.2.2. Eşikaltı Mikropulse Lazer (SMPL)

Teknolojideki ilerlemeler selektif lazer tedavilerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Friberg ve Karatza ilk olarak DMÖ için 810-nm diyot mikropulse lazer tedavisinin klinik uygulamasını bildirmiştir.⁹⁶

Konvansiyonel lazer yönteminde sızıntıya sebep olan MA ve iskemik alan kalıcı olarak ortadan kaldırılmasına rağmen bazı dezavantajları vardır. Yukarıda belirtilen KL ilişkili retinal hasara bağlı olumsuz etkileri önlemek amacıyla, farklı dalga boylarında etki eden SMPL geliştirilmiştir. Eşikaltı mikropulse lazer yöntemleri 577 nm (sarı) veya 810 nm (diyet) dalga boylarında olabilir. Retina pigment epiteli hücrelerine odaklanan mikropulse tekniğinin bir özelliği olarak 577 nm sarı lazer, 810 nm lazer dalga boyuna kıyasla melanin tarafından daha iyi absorpsiyon üstünlüğüne sahiptir. Eşikaltı mikropulse lazer tekniğinde enerji sürekli olarak değil, kısa bölünmüş süreler halinde, dokunun istirahatine (soğumasına) izin verecek şekilde verilir.¹⁴ Lazer enerjisine maruz kalma süresini azaltmak ve tedavi için görünür olmayan bir enerji kullanmak konvansiyonel lazer tedavisindeki komplikasyonları azaltabilir.⁹⁷

Eşikaltı mikropulse lazerin etki mekanizması hala tam olarak anlaşılmamıştır. Bu yöntemde lazer fotokoagülasyonunun terapötik etkisini elde etmek için RPE ve fotoreseptör tabakanın yok edilmesinden ziyade RPE'nin uyarılması gerekmektedir.¹⁵ Bununla birlikte, birkaç çalışma SMPL'nin hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1), IL-1a2, IL-6, IL-8, VEGF, matriks metalloproteinaz 1 (MMP-1) ve MMP-9 gibi sitokinlerinin ekspresyonundaki değişiklikleri indükleyerek RPE'yi hedeflediğini göstermiştir.^{98, 99} Bir in vitro çalışmada, mikropulse lazer tedavisinin, başta HSP70 olmak üzere, ısı şoku proteini (HSP) aktivasyonuna neden olduğunu ve RPE fonksiyonunun, retinal otheregülasyonun ve immünomodülasyonun onarım ve iyileştirme süreçlerine yol açtığı gösterilmiştir.¹⁰⁰

Eşikaltı mikropulse lazerin aynı zamanda Müller hücrelerini modifiye ederek DMÖ gerilemesinde etkili olduğu çeşitli yayınlarda söylenmektedir.^{101, 102} Glial hücre grubunun bir parçası olan Müller hücreleri retinal hücrelere yapısal destek sağladığı gibi retinal homeostazı da aktif olarak korurlar. Müller hücreleri, özellikle kronik hiperglisemi tarafından aktive edildiğinde, retinal sıvı kontrolü ve inflamatuvar yanıtta özel olarak yer alır.¹⁰³

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için etik kurul izni Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi S.B.Ü. Klinik Araştırma Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alınmıştır. Çalışmaya Temmuz 2021 – Ekim 2021 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz hastalıkları Retina Polikliniği'ne başvuran ve santral tutulum göstermeyen DMÖ tanısı koyulan 15 hastanın 17 gözü dahil edildi. Santrali tutmayan DMÖ tanısı tam oftalmolojik muayene, OKT ve FFA ile desteklenerek konuldu. Tedavi öncesi ve 6 aylık takip sonunda hastaların HbA1c değerleri tetkik edildi. Hastaların göz içi basınçları (GİB) tedavi öncesi non kontakt yöntem ile ölçüldü. Tüm kontrollerde ölçümler tekrarlandı. Hastaların cinsiyeti, yaşı ve sistemik hastalıkları (DM, HT, KAH, Hiperlipidemi) açısından bilgileri kaydedildi.

3.1. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Daha önce DMÖ için herhangi bir tedavi almamış hastalar
- ETDRS haritasında parafoveal kalınlık artışı olan hastalar
- Diyabetik retinopati dışında kronik oftalmolojik hastalığı olmayan hastalar

Çalışmanın dışlama kriterleri:

- Proliferatif diyabetik retinopatili hastalar
- Daha önce retina cerrahisi geçirmiş, intravitreal anti VEGF veya steroid uygulanmış veya retinal lazer tedavisi alan hastalar
- Son 6 ay içerisinde katarakt ameliyatı olan hastalar

- Diyabetik retinopati dışında retinal patolojisi olan hastalar
- Glokom tanılı veya çalışma öncesi muayenede düzeltilmiş GİB >21 olan olgular
- Görüntülemeyi engelleyecek ortam opasitesi olan hastalar
- Lazer tedavisine ve takiplere uyumu zor hastalar

3.2. Lazer Prosedürü

Lazer uygulaması sırasında NIDEK YLK 500 marka 577 nm sarı eşikaltı mikropulse lazer kullanıldı. Lazer uygulama bölgesi OKT'deki (CIRRUS HD-OCT 5000, ZEİSS) retinal kalınlık artışı olan bölgenin fundus muayenesindeki mikroanevrizma ve eksudalar ile ve FFA'daki mikroanevrizma ve sızıntı bölgelerinin birbiri ile örtüştürölüp doğrulanmasıyla belirlendi. Lazer uygulaması öncesi hasta uyumunu arttırmak amacıyla %0,5'lik proparakain etken maddeli anestezi madde damlatıldı. Lazer işleminde kullanılacak fundus lensi ile korneal yüzey arasına %2'lik karbomer etken maddeli jel konuldu.

Lazer uygulamasında, önce temporal vasküler arkadlar dışında makülanın ödemli olmayan bölgesine mikropulse modunda ve 100mW güçte tek noktaya test atışı uygulandı. Lazer gücü, hafifçe görülebilen bir lazer spotu oluşturana kadar 10 mW artışlarla kademeli olarak artırıldı. Hafifçe görülen lazer spotu oluşturan güç lazerin eşik değeri olarak belirlendi. Mikropulse lazerin gücü bu gücün %50'sine ayarlandı. Kullanılan diğer lazer parametreleri; 200 ms süre, 100 um spot çapı, düşük çalışma döngüsü (%5) ve yüksek yoğunluk (spotlar arası 0.25 spot çapı boşluk) olacak şekilde her göz için standart olarak belirlendi.

3.3. Değerlendirme Parametreleri

Lazer tedavisi öncesi hastaların EİDGK ve fundus muayenesi yapıldı. Renkli fundus fotoğrafı (RFF) ve OKT çekildi. Optik koherens tomografide SMK ve en yüksek retinal kalınlık noktası ölçüldü. Lazer uygulaması sonrası hastalar 1. ay, 3. ay ve 6. ayda kontrole çağırıldı. Hastaların her kontrolünde EİDGK ve fundus muayenesi, renkli fundus fotoğrafı (RFF) ve OKT çekimi tekrarlandı. Renkli fundus fotoğrafı çekimlerinde eksuda ve MA'ların seyri takip edildi. Optik koherens tomografi çekimlerinde SMK ve daha önce belirlenen en yüksek maküler kalınlığın olduğu noktanın lokalizasyonundan ölçüm alındı. Lazer tedavisi öncesi belirlenen en kalın noktanın lokalizasyonunun her seferinde aynı noktada olabilmesi için fovea ve vasküler yapılar kılavuz olarak belirlendi.

Sert eksuda ölçümlerinde İmage J yazılımının MaxEntropy fonksiyonu kullanıldı. Sert eksudaları ve optik diski siyah zemin üzerinde beyaz piksel olarak gösteren bu görüntülemelerde referans uzunluk olarak her hasta için optik disk çapı 1,5 mm olarak alındı. Her hastaya özel SMLP'nin yapıldığı bölgedeki sert eksudaların olduğu bölge halka içine alındı sert eksudaların o bölgedeki toplam alanı (beyaz bölgeler) mm² cinsinden hesaplandı.

Hastaların intravitreal veya subtenon enjeksiyon ihtiyacı olup olmadığı belirlendi. 6 aylık takip sonrası tekrar FFA çekilip mikropulse lazer uygulanan bölgedeki mikroanevrizmaların durumu kontrol edildi, retinal iskemi ve proliferasyon açısından genel DRP kliniği değerlendirildi. Takip sonunda Hastaların EİDGK değerleri LogMAR skorlamasına uyarlandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Grupların tanımlayıcı analizleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal demografik veriler ile testler normal dağılım koşulu sağladığı durumda Pearson Korelasyon analizi, sağlamadığı koşulda Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenlerin tekrarlı ölçümleri değişkenlerin farkları

normal dağılım koşulunu sağladığında Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Friedman Test ile analiz edildi. Alt grup analizleri nonparametrik testte Wilcoxon Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 15 hastanın 17 gözü dahil edildi. Hastaların 9'u (%60) kadın, 6'sı (%40) erkekti. Hastaların yaşları 44-76 arasında değişmekteydi, ortalama yaş $56,8\pm 8,5$ idi. Tüm hastalar tip 2 diyabet hastasıydı. Diyabet süreleri 10-22 yıl arasında değişmekteydi, ortalama diyabet süresi $14,2\pm 3,8$ idi.

Lazer tedavisi öncesi HbA1c değerleri 7,9-13 aralığındaydı, ortalama HbA1c değeri $9,40\pm 1,35$ idi. Takip sonundaki HbA1c değerleri 7,6-12,7 aralığındaydı, ortalama HbA1c değeri $9,94\pm 1,38$ idi. Hasta özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların 4'ü (%26.7) sağ göze, 9'u sol göze (%60), 2'si (%13.3) bilateral lazer tedavisi aldı. Lazer tedavisi için belirlenen eşik değer 100-140 mW arasındaydı, ortalama eşik değer $113,5\pm 12,7$ idi.

Tablo 1.

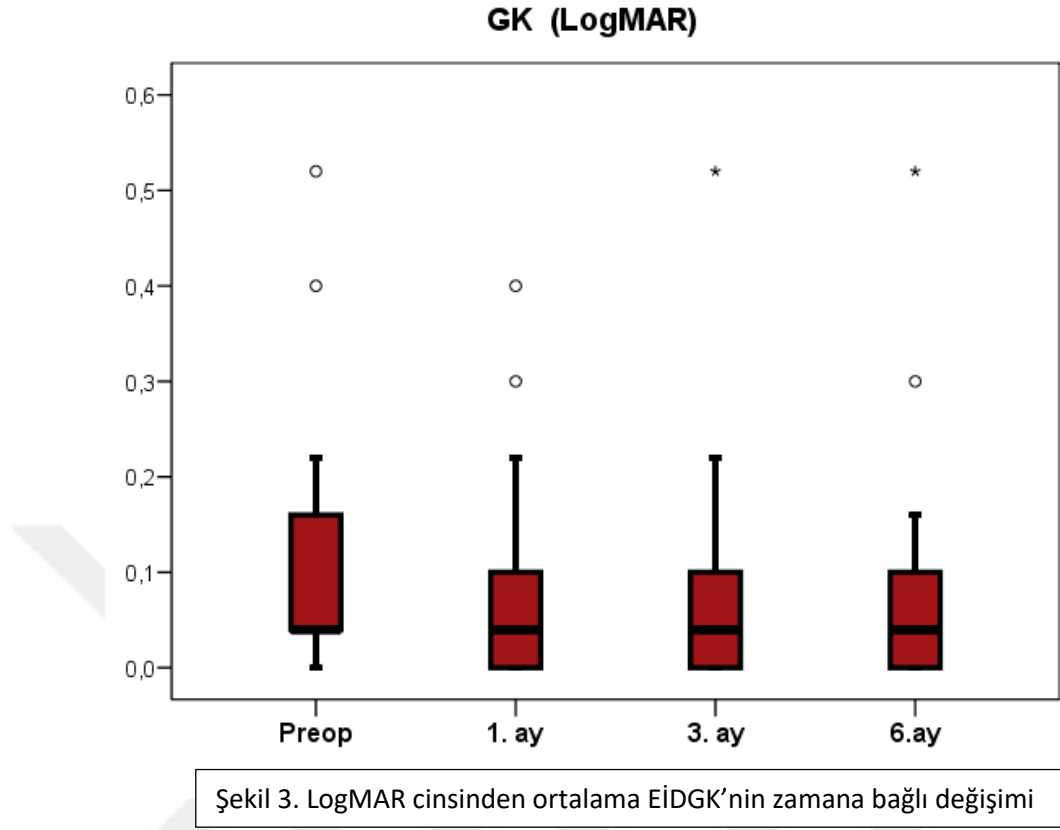
Hasta Özellikleri		
Yaş	Ort. $\pm$ SD / Median (Min-Maks)	$56,8\pm 8,5$ / 56 (44-76)
Cinsiyet	n (%)	
	Kadın	9 (60,0)
	Erkek	6 (40,0)
Taraf	Sağ	4 (26,7)
	Sol	9 (60,0)
	Bilateral	2 (13,3)
DM Süresi (yıl)	Ort. $\pm$ SD / Median (Min-Maks)	$14,2\pm 3,8$ / 14 (10-22)
HbA1c	Ort. $\pm$ SD / Median (Min-Maks)	$9,40\pm 1,35$ / 8,8 (7,9-13)
HbA1c 6.ay	Ort. $\pm$ SD / Median (Min-Maks)	$9,94\pm 1,38$ / 9,6 (7,6-12,7)

Hastaların EİDGK başlangıç, lazer sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda değerleri Tablo 2’de, takipteki değişimleri Şekil 3’te gösterilmiştir. Birinci aydaki artış başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,015$). Hastaların 3. ve 6. aylardaki EİDGK değerlerinin başlangıca göre değişimi istatistiksel olarak anlamsızdı (Sırasıyla $p=0,084$, $p=0,088$).

Tablo 2.

Göz Özellikleri	Ort.±SD	Median (Min-Maks)
Görme Keskinliği (LogMAR) Preop	0,115±0,146	0,04 (0-0,52)
1. ay	0,080±0,117	0,04 (0-0,40)
3. ay	0,084±0,133	0,04 (0-0,52)
6.ay	0,088±0,137	0,04 (0-0,52)
p*	0,053	
Preop vs. 1. ay p**	0,015	
Preop vs. 3. ay p**	0,057	
Preop vs. 6. ay p**	0,064	

*Friedman Test **Wilcoxon Test Bonferroni düzeltmesi $p<0,017$

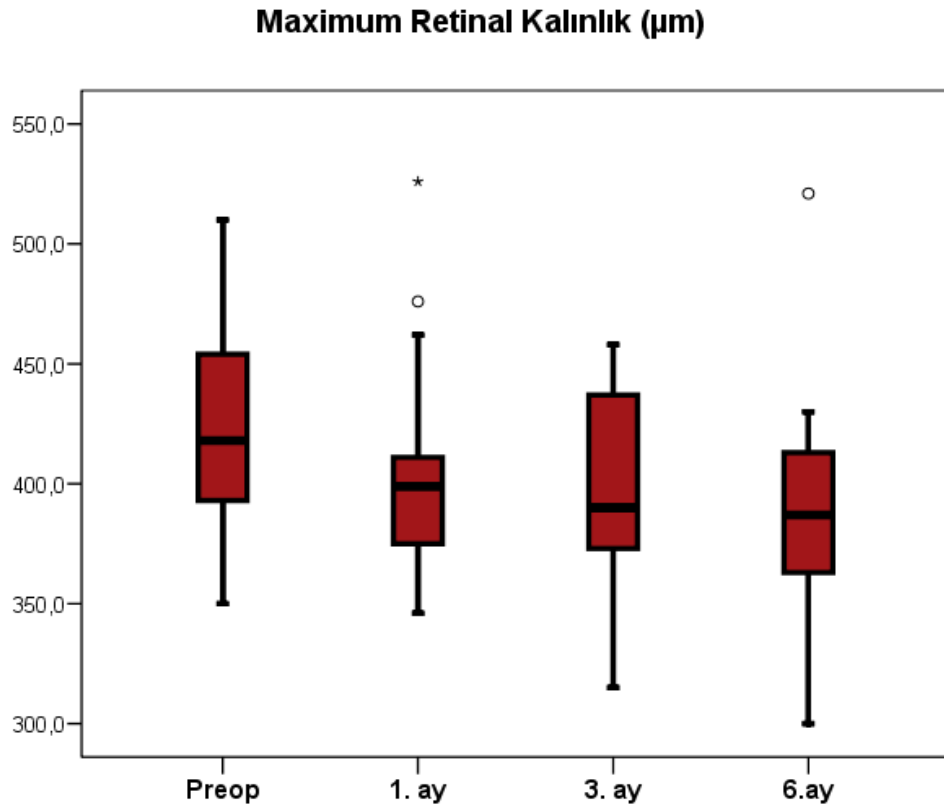


Hasta takipleri boyunca en yüksek retinal kalınlık ortalamaları Tablo 3'te, takip sürecindeki değişimleri Şekil 4'te gösterilmiştir. En yüksek retinal kalınlık ortalaması 3. ay ve 6. ayda başlangıç düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,028$ $p=0,029$). Takiplerde 1. ile 3. ay arasında ve 3. ay ile 6. ay arasında en yüksek retinal kalınlık açısından anlamlı fark yoktu (Sırasıyla $p=0.137$, $p=0.466$).

Tablo 3.

Göz Özellikleri	Ort.±SD	Median (Min-Maks)
Maximum Retinal Kalınlık (µm) Preop	423,8±46,6	418 (350-510)
1. ay	406,6±48,4	399 (346-526)
3. ay	396,4±42,4	390 (315-458)
6.ay	388,2±48,8	387 (300-521)
p*	0,047	
Preop vs. 1. ay p	0,054	
Preop vs. 3. ay p	0,028	
Preop vs. 6. ay p	0,029	

*Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi



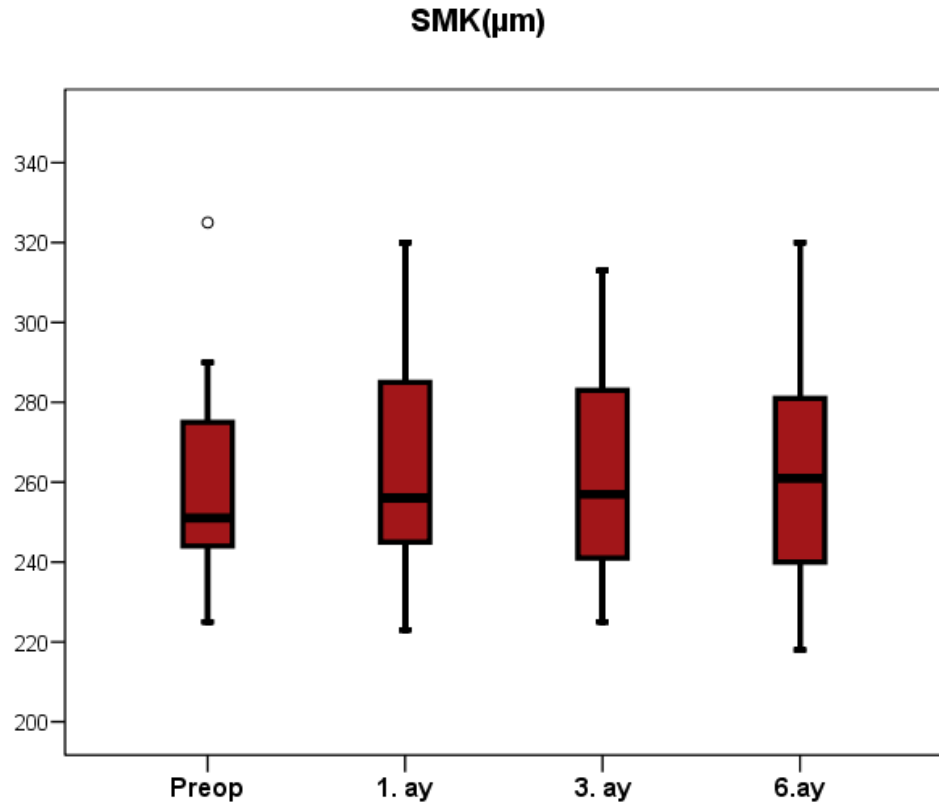
Şekil 4. Ortalama en yüksek retinal kalınlığın zamana bağlı değişimi

Hasta takipleri boyunca SMK ortalamaları Tablo 4'te, takip sürecindeki değişimleri Şekil 5'te gösterilmiştir. Takip süresince SMK'da başlangıç düzeyine göre 1., 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır (p=0,294).

Tablo 4.

Göz Özellikleri	Ort.±SD	Median (Min-Maks)
Santral Maküla Kalınlığı (µm) Preop	260,2±25,3	251 (225-325)
1. ay	263,9±26,4	256 (223-320)
3. ay	262,6±26,9	257 (225-313)
6.ay	264,6±28,4	261 (218-320)
p*	0,294	
Preop vs. 1. ay p**	0,066	
Preop vs. 3. ay p**	0,534	
Preop vs. 6. ay p**	0,356	

*Friedman Test **Wilcoxon Test Bonferroni düzeltmesi p<0,017



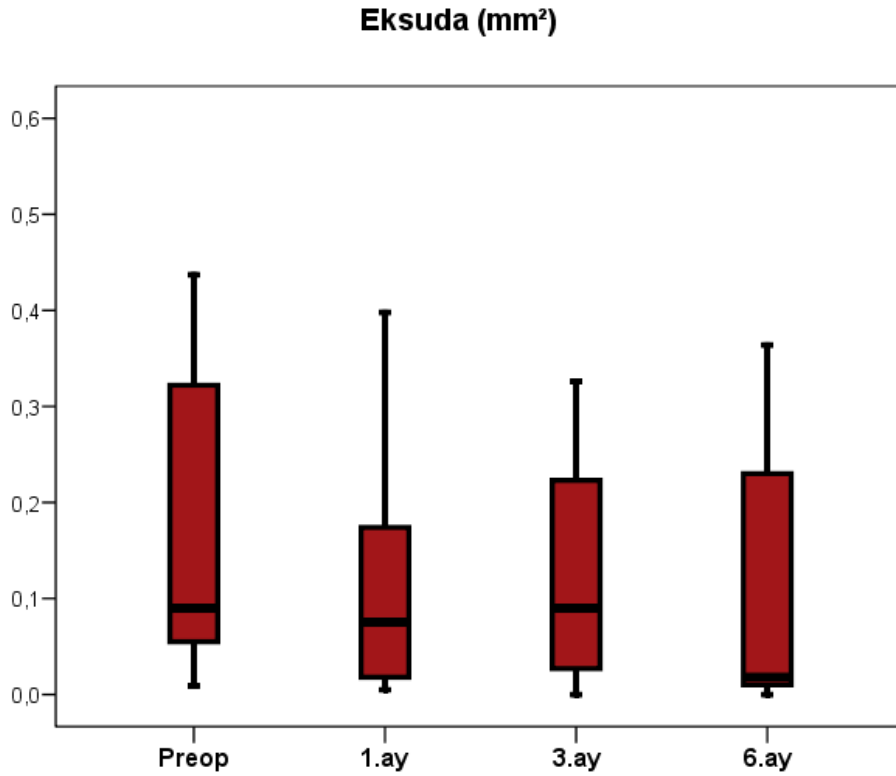
Şekil 5. Ortalama maküla kalınlığının zamana bağlı değişimi

Çalışmamızdaki 17 gözün 13'ünde (%76,4) maküler sert eksuda mevcuttu. Hastaların takipteki maküler sert eksuda ortalamaları Tablo 5'te, takip sürecindeki değişimleri Şekil 6'da gösterilmiştir. Hastaların maküler sert eksuda alanları ortalaması başlangıçta $0,164 \pm 0,149 \text{ mm}^2$, 1. ayda $0,117 \pm 0,124$, 3. ayda $0,125 \pm 0,118$ ve 6. ayda $0,105 \pm 0,135$ idi. Başlangıca göre maküler sert eksuda alanlarında işlem sonrası 1., 3. ve 6. ayda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Sırasıyla $p=0.267$, $p=0.379$, $p=0.218$).

Tablo 5.

Göz Özellikleri		Ort.±SD	Median (Min-Maks)
Eksuda (mm ²)	Preop	0,164±0,149	0,090 (0,009-0,437)
	1. ay	0,117±0,124	0,075 (0,005-0,398)
	3. ay	0,125±0,118	0,090 (0,000-0,326)
	6.ay	0,105±0,135	0,018 (0,000-0,364)
	p*	0,382	
	Preop vs. 1. ay p	0,267	
	Preop vs. 3. ay p	0,379	
	Preop vs. 6. ay p	0,218	
	1. ay vs 3. ay p	0,746	
	3. ay vs 6. ay p	0,247	

*Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi



Şekil 6. Maküler sert eksuda alanı ortalamasının takipteki değişimi

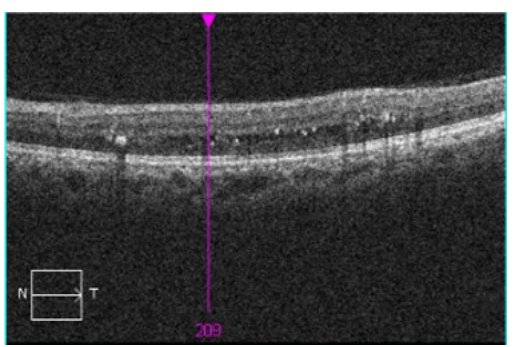
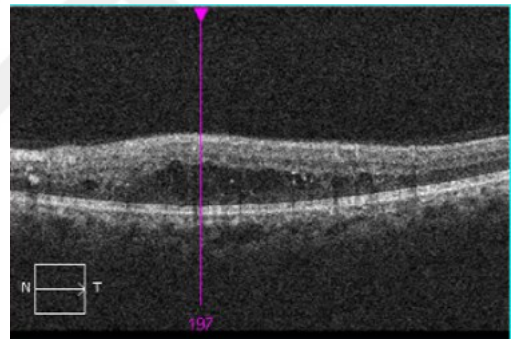
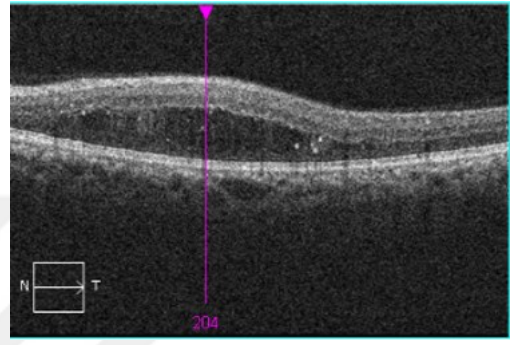
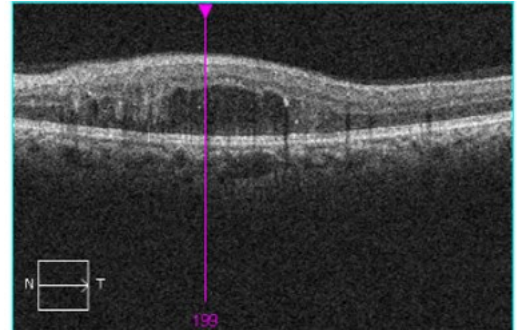
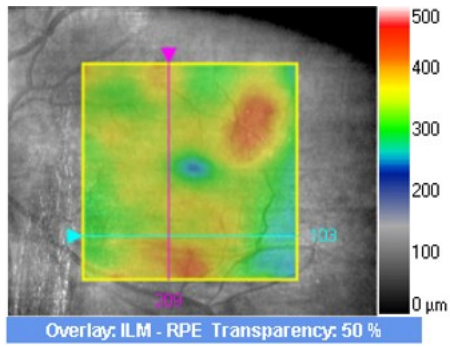
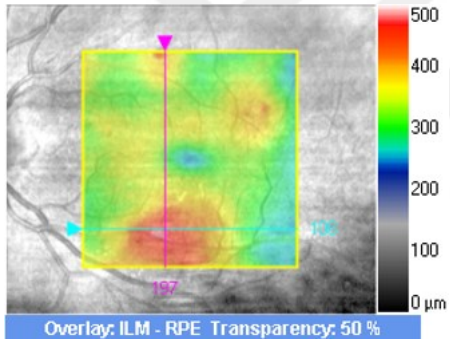
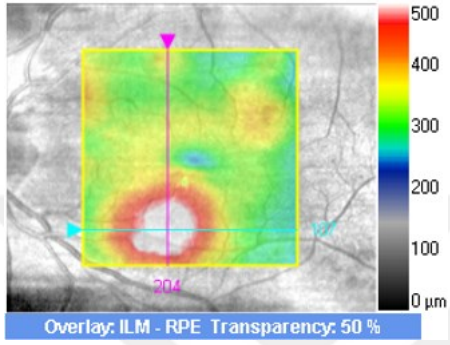
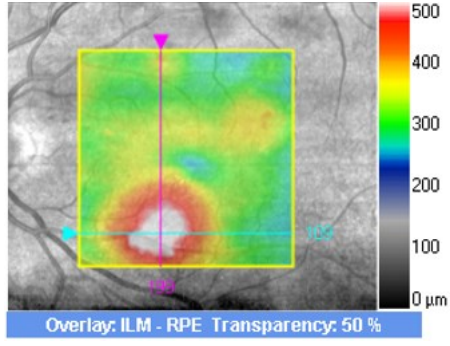
Çalışmamızdaki hiçbir hastada lazer ilişkili komplikasyon (maküler pigment değişikliği, koryoretinal skar, neovaskülerizasyon, görme azalması) olmamıştır.

4.1. Çalışmamızdan Olgular

Şekil 7 ve 8’de parafoveal ödemi olan bir olgumuzun OKT haritası ve kesitsel OKT görüntüsünde ödemin geriledi görülmektedir.

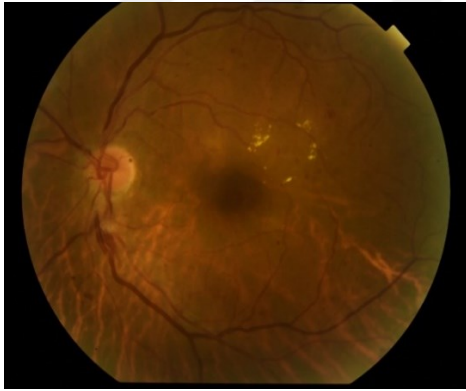
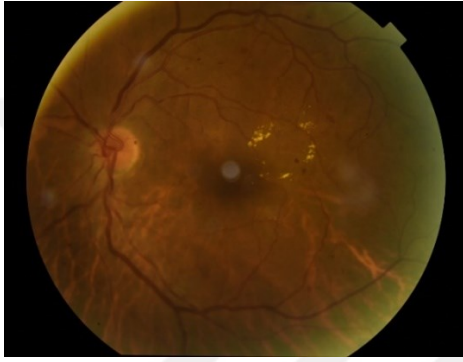
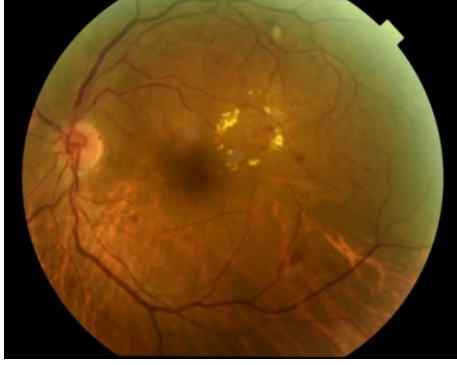
Şekil 9 ve 10’da maküler sert eksudası olan bir olgunun fundus görüntüleri ve Image J yazılımında sert eksuda alanlarının azaldığı görülmektedir.



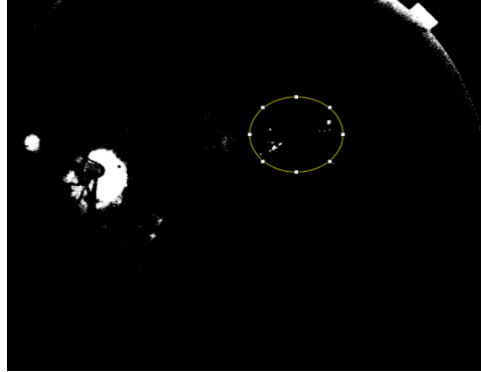
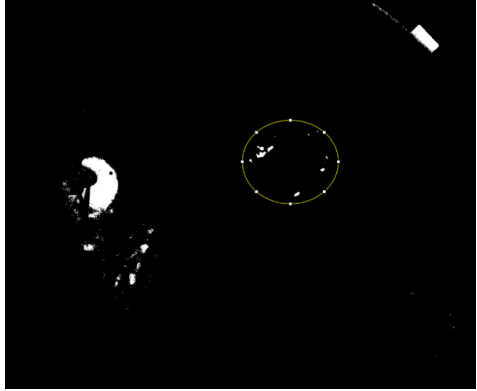
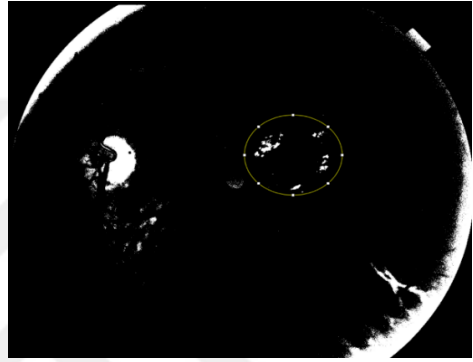
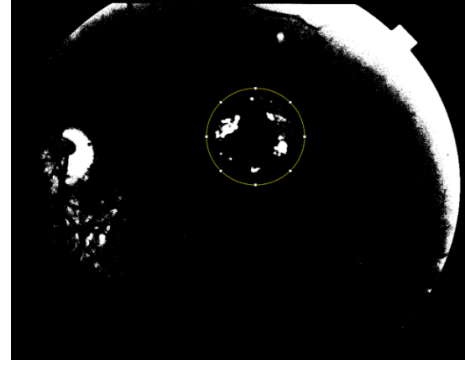


Şekil 7. Parafoveal ödemi olan bir gözde sırasıyla başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6. aydaki OKT görüntüleri

Şekil 8. Aynı gözün eş zamanlı kesitsel OKT görüntüleri



Şekil 9. Maküler sert eksudası olan bir gözün sırasıyla başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. aydaki fundus görüntüleri



Şekil 10. Aynı gözün maküler sert eksudalarının Image J ile gösterimi

5. TARTIŞMA

Diyabetik retinopati diyabetik hastalardaki görme kaybının en sık sebebidir. Parafoveal DMÖ tedavisinde KL yöntemleri uzun yıllardır kullanılmaktadır. Konvansiyonel lazer yöntemi fokal sızıntı ve nonperfüzyon alanlarında görülebilir yanık oluşturarak uygulanır. Ancak terapötik etkinliğinin yanında lazer skarlarının genişlemesi, görme alanı kaybı, epiretinal membran, retinal fibrozis ve koroidal neovaskülerizasyon gibi yan etkileri vardır.¹³ Bu dezavantajlarından dolayı ilerleyen teknolojinin de katkılarıyla, dokuya hasar vermeyen SMPL yöntemleri geliştirilmiştir.

Eşikaltı mikropulse lazer tedavileri 577 nm (sarı) veya 810 nm (diyet) dalga boylarında olabilir. Teorik olarak 577 nm sarı lazer, melanin ve hemoglobin tarafından iyi absorbe edildiği ve maküler ksantofiller tarafından çok az absorbe olduğu için maküler bölge için ideal dalga boyuna sahiptir. Maküler ksantofillerin absorpsiyon spektrumunun dışında bir dalga boyuna sahip olduğu için tedavinin foveanın yakınlarına hatta direkt fovea üzerine dahi lazerin uygulanmasına olanak sağlar.¹⁰⁴

Eşikaltı mikropulse lazer tekniğinde enerji sürekli olarak değil, kısa bölünmüş süreler halinde, dokunun istirahatine (soğumasına) izin verecek şekilde verilir.¹⁴ Bu şekilde, enerji verilme süresinden oluşan 'on' ve soğuma süresinden oluşan 'off' şeklindeki bölünmüş döngüye görev döngüsü (Duty cycle, DC) adı verilir. Görev döngüsü literatürde genellikle %5 ve %15 olarak kullanılmaktadır. Lazer enerjisine maruz kalma süresini azaltmak ve tedavi için görünür olmayan bir enerji kullanmak KL tedavisindeki komplikasyonları azaltabilmektedir.⁹⁷ Eşikaltı mikropulse lazer yönteminde lazer fotokoagülasyonunun terapötik etkisini elde etmek için RPE ve fotoreseptör tabakanın yok edilmesinden ziyade RPE'nin uyarılması gerekmektedir.¹⁵ Literatürde diyabetik parafoveal ödem tedavisinde SMPL tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmamızda parafoveal DMÖ'de 577 nm SMPL tedavisinin 6 aylık takipteki etkilerini ortaya koyduk. Çalışmamıza katılan 15 hastanın 17 gözüne 577 nm SMPL tedavisi uyguladık. Primer değişkenlerimiz SMK, EİDGK, en yüksek retinal kalınlık ve maküler sert eksuda alanıydı. Sekonder sonuçlarımız ise ilave SMPL tedavisi gereksinimi, intravitreal anti VEGF tedavisi gereksinimi ve bunların sayılarıydı.

Çalışmamızda tedavi sonrası takiplerimizde EİDGK'de 1.ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış (logMAR değerinde azalma) saptandı ($p=0,015$), 3. ve 6. ayda ise anlamlı bir değişiklik yoktu (Sırasıyla $p=0.057$, $p=0.064$). Çalışmamızda SMK'da tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ayda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Sırasıyla $p=0.066$, $p=0.534$, $p=0.356$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve SMK bulgularımız SMPL'nin parafoveal ödemde foveal tutulumun ve vizyon kaybının önlenmesinde etkili olduğu görüşümüzü desteklemektedir.

Bu çalışmamızdaki EİDGK ve SMK değerlerindeki sonuçlarımız literatür ile uyum göstermektedir. Ecsedy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parafoveal ödemi olan 16 göze 577 nm SMPL uygulanmış ve 6 aylık takip sonunda EİDGK ve SMK'da anlamlı değişiklik izlenmemiştir ($p>0.05$).¹⁰⁵ Ülkemizden Kaan Değirmenci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parafoveal ödemi olan 8 hastanın 9 gözüne 577 nm SMPL yapılmış ve 3 ay sonunda EİDGK'de anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p=0.16$).¹⁰⁶

Çalışmamızda en yüksek retinal kalınlık noktasında takip boyunca 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı kalınlık azalması olmayıp ($p=0.054$) 3. ve 6. aylarda anlamlı retinal kalınlık azalması oldu (Sırasıyla $p=0.028$, $p=0.029$). Çalışmamız SMPL'nin retinal kalınlığa etkisi yönünden literatür ile uyum göstermektedir.

Ülkemizden Kaan Değirmenci ve arkadaşlarının yaptığı yukarıda bahsedilen çalışmada hastaların en yüksek retinal kalınlık noktası ölçülmüş ve 3 ay sonunda anlamlı olarak azalmıştır ($p=0.01$).¹⁰⁶

Chhablani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parafoveal ödemi olan 20 hastanın 30 gözüne %5 DC ile SMPL, %15 DC ile SMPL ve kontinü laser olmak üzere eşikaltı lazer uygulanmıştır. Çalışma döngüsü %5 ve %15 olan SMPL uygulanan gruplarda retinal volümün 12 hafta sonunda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (Sırasıyla $p=0.02$, $p=0.01$).¹⁰⁷

Çalışmamızda takiplerdeki 3. ay ile 6. ay arasında en yüksek retinal kalınlık açısından anlamlı fark yoktu (Sırasıyla $p=0.137$, $p=0.466$). Bu sonuçlar bize SMPL etki süresinin 3. ayda efektif olarak başladığını ve en az 6. aya kadar etkinin korunduğunu düşündürmektedir. Literatürde etkinin başlangıç zamanı ve etki süresi

ile ilgili bizim düşüncemiz ile aynı veya küçük farklılıklar içeren görüş bildiren yayınlar vardır.

Nicolo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada santral DMÖ tanılı tedavi almamış 12 göz ile daha önce tedavilere dirençli 10 göze SMPL uygulanmış. Takiplerde tedavi naiv grupta SMK 3. ve 6. ayda başlangıca göre anlamlı oranda düşük bulunmuş ($p=0.03$, $p=0.0108$). Diğer grupta SMK'da 3. ayda sınırda anlamlı, 6. ayda ise anlamlı azalma görülmüştür ($p=0.05$, $p=0.04$).¹⁰⁸

Donati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada santral DMÖ tanılı 24 göze sabit enerji ile SMPL (S-SMPL), 15 göze hasta bazlı değişken enerji ile SMPL (D-SMPL) uygulanmış. Takiplerde S-SMPL grubunda 3., 6. ve 9. ve 12. aylarda SMK'nın başlangıca göre azalmış olduğu gösterilmiştir (Sırasıyla $p=0.030$, $p=0.034$, $p=0.005$, $p=0.037$). Hasta bazlı değişken enerjili SMPL grubunda ise 3. ayda anlamlı değişiklik olmayıp 6., 9. ve 12. aylarda anlamlı azalma gösterilmiştir. (Sırasıyla $p=0.107$, $p=0.03$, $p=0.03$, $p=0.025$).¹⁰⁹ Eşikaltı mikropulse lazerin klinik olarak görülebilir etkiye ulaştığı sürenin ve etkinin devam ettiği sürenin daha net belirlenebilmesi için daha geniş olgu serilerine ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır.

Diyabetik maküler ödemin seyrinde diyabetin sistemik kontrolü oldukça önemlidir. HbA1c değeri bunun önemli bir göstergesidir. Çalışmamızda hastaların başlangıç ile 6. aydaki HbA1c değerleri benzerdi. Bu da tedavi sonrası retinal kalınlıktaki azalmanın diyabetin iyi sistemik kontrolünden ziyade SMPL tedavisinin başarısı ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda maküler sert eksuda alanlarında başlangıca göre işlem sonrası 1., 3. ve 6. ayda anlamlı bir değişiklik yoktu (sırasıyla $p=267$, $p=379$, $p=218$). Çalışmamız SMPL tedavisi sonrası maküler sert eksuda değişimini kantitatif olarak ölçen ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Bu konuda daha geniş katılımlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 6 aylık takipte hiçbir gözde ilave SMPL tedavisi veya intravitreal anti VEGF tedavisine gerek duyulmadı. Çalışmamızın kontrol grubu olmasa da hiçbir hastamızda ödemin foveaya ulaşip anti VEGF ihtiyacı doğurmaması literatürdeki veriler ile uyusmaktadır.

Ülkemizden Kanar ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmada intravitreal aflibercept tedavisi uygulanan 28 hasta ile aflibercept ve SMPL kombine tedavisi uygulanan 28 hasta, ilave anti VEGF ihtiyacı açısından karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi uygulanan grupta anlamlı olarak daha az intravitreal aflibercept enjeksiyon gerektiği ortaya konulmuştur ($p<0.001$).¹¹⁰

Khatab ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif randomize çalışmada aflibercept monoterapisi alan 27 göz ile aflibercept ve SMPL kombine tedavisi alan 27 göz, ilave aflibercept enjeksiyonu sayıları açısından 18 ay takip edilmiştir. Kombine tedavi grubunun aflibercept monoterapisine göre anlamlı derecede daha az aflibercept enjeksiyonu ihtiyacı olduğu gösterilmiştir ($p<0.005$)¹¹¹

Moisseiev ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif çalışmada DMÖ tanılı SMPL ile tedavi edilen 19 göz, ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen 19 gözü içeren kontrol grubuyla ilave ranibizumab enjeksiyonu gereksinimi açısından karşılaştırılmıştır. Eşikaltı mikropulse lazer grubunda 12 aylık takipte gereken ranibizumab enjeksiyonu sayısı kontrol grubundan anlamlı derecede daha az bulunmuştur ($p<0.001$).¹¹²

Bu literatür sonuçları bize SMPL'nin DMÖ'de intravitreal anti VEGF ihtiyacını azaltacağını, hasta konforu ve maliyette iyileşme sağlayacağını ve endoftalmi başta olmak üzere enjeksiyon ilişkili komplikasyonları azaltacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda 6 aylık takip sonunda tekrar çekilen FFA'larda, SMPL uygulanan bölgedeki MA'larda bir azalma olmadığı görüldü. Anevrizmalar geç dönemde sızdırmaya devam ediyordu. Bu bulgu bize SMPL'nin retinal kalınlığı azaltıcı etkisinin, retinal tabakalardaki yıkıcı etkiyle değil, RPE'nin stimülasyonu ile ekstrasvasküler sıvının rezorbe olmasının teşvik edilmesi yoluyla olduğunu düşündürmektedir. Bu kanı, SMPL'nin çalışma prensibi ile uyumaktadır.

Literatürde SMPL sonrası MA sayısı ile ilgili OKTA ile yapılan daha detaylı bazı çalışmalar MA sayılarında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Vujosevic ve arkadaşlarının bir çalışmasında 35 hastanın DMÖ tanılı 35 gözüne SMPL uygulanmış, hastaların diğer gözlerinden oluşan 15 göz kontrol grubu olarak alınmış ve hastalar 3.

ve 6. ayda OKTA ile derin kapiller plexus (DKP) ve yüzeyel kapiller plexus (SKP)'taki MA sayısı bakımından takip edilmiştir. Takiplerde SMPL yapılan grupta DKP'de 3. ve 6. ayda ($p=0.048$, $p<0.0001$), SKP'de ise 6. ayda MA sayılarında anlamlı bir azalma gösterilmiştir ($p=0.0007$).¹⁰² Bu çalışmadaki MA sayılarındaki azalma Müller hücrelerindeki değişiklikler ile açıklanmıştır. Glial hücre grubunun bir parçası olan Müller hücreleri retinal hücrelere yapısal destek sağladığı gibi retinal homeostazı da aktif olarak korur. Müller hücreleri, özellikle kronik hiperglisemi tarafından aktive edildiğinde, retinal sıvı kontrolü ve inflamatuvar yanıtta özel olarak yer alır.¹⁰³ Bu çalışmada da Müller hücreleri retinal mikroçevrenin düzenlenmesine katkıda bulunduğu, retinal nöronlara yapısal ve fonksiyonel destek sağladığı, böylece intermediyer kapiller pleksus (İKP) ve DKP'deki KRB'yi kontrol ettiği vurgulanmıştır.¹¹³ Müller hücrelerindeki yapısal ve fonksiyonel değişimler kan akışının azalmasıyla birlikte DKP düzeyinde de değişikliklere neden olabileceği, bunun da MA'ları OKTA ile görünmez/saptanamaz hale getireceği üzerinde durulmuştur.¹¹⁴

Çalışmamızdaki hiçbir hastada lazer ilişkili komplikasyon (makuler pigment değişikliği, koryoretinal skar, neovaskülerizasyon, görme azalması, subjektif görme alanı kaybı) olmadı. Takiplerdeki FF'lerde STMP lazer spotlarına dair bir iz görülmedi. SMPL'nin fonksiyonel ve yapısal iyileşme kaybına uğramadan KL'in sebep olduğu lazer skarlarının genişlemesi, görme alanı kaybı, epiretinal membran, retinal fibrozis ve koroidal neovaskülerizasyon gibi potansiyel yan etkileri elimine edeceği fikrindeyiz. Bu yönüyle KL yöntemlerine alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konudaki görüşümüzü destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur.

Bougatsou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parafoveal DMÖ tanılı 60 göze randomize olarak 532 nm SMPL ve KL uygulanmıştır. Takipte 6 ay sonunda SMPL ve KL uygulanan grupların her ikisinde de SMK'nın başlangıca göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$). Aynı zamanda SMPL grubunda 6 ay sonunda EİDGK'nin başlangıca göre anlamlı oranda iyileştiği gösterilirken ($p=0.001$), aynı iyileşme KL grubunda gözlenmemiştir ($p=0.30$).¹¹⁵

Luttrull ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 27 hastanın santral DMÖ tanılı 39 gözüne SMPL uygulanmış ve 3-36 ay arası değişen sürelerde takip edilmiştir.

Takipte OKT'deki retinal kalınlık azalması ve intraretinal kistlerin rezolüsyonunun yanı sıra hiçbir gözde takibin herhangi bir zamanında, herhangi bir görüntüleme yönteminde (İnfrared FF, Red-free FF, FAF, FFA, OKT) RPE ve nörosensöriyel retinada lazere ait hasar bulgusu gözlenmediği gösterilmiştir. Tedavi sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir.¹¹⁶

Figueira ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, randomize kontrollü çift kör bir çalışmada 53 hastanın KAMÖ tanılı 84 gözüne SMPL (n=44) ve KL (n=40) uygulanmış ve 12 ay takip edilmiş. Lazer skarları SMPL grubunda anlamlı olarak daha az bulunmuş (p=0.001). Gruplar arasında başlangıç, 4. ve 12. aydaki sonuçlarda EİDGK, retinal kalınlık ve kontrast duyarlılık açısından anlamlı fark görülmemiştir.¹¹⁷ Bu çalışma bize, KAMÖ tedavisinde SMPL'nin KL'ye göre EİDGK ve retinal kalınlık değişkenlerinden ödün vermeden daha az retinal skar ile ilişkili olduğunu göstermiş ve fonksiyonel başarıyı göz ardı etmeden potansiyel skar ilişkili komplikasyonları önlemede daha iyi bir seçenek olacağını düşündürmüştür.

Vujosevic ve arkadaşlarının yaptığı 50 hastayı içeren bir çalışmada 30 gözüne 810 nm SMPL, 32 göze ETDRS lazer protokolü (KL) uygulanmış ve tedavisi sonrası mikropometri (Mp) ve FAF bulguları açısından 12 aylık takipte karşılaştırılmıştır. Eşikaltı mikropulse lazer uygulanan grupta Mp'de santral 4°'deki ve santral 12°'deki retinal sensitivite 12 aylık takipte anlamlı olarak artmıştır (Sırasıyla p=0.002, p=0.0075). Konvansiyonel lazer grubunda santral 4°'deki retinal sensitivitede anlamlı değişiklik gözlenmemiş (p=0.2), santral 12°'deki retinal sensitivite anlamlı olarak azalmıştır (p=0.0026). Fundus otofloresansında SMPL grubunda otofloresans paterninde takip boyunca hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Konvansiyonel lazer grubunda ise otofloresans paterninde 1. ayda anlamlı artış gözlenmiş ve 3., 6., ve 12. aylarda değişmeden kalmıştır.¹¹⁸ Bu çalışma bize SMPL'nin DMÖ tedavisinde KL'ye göre daha az retinal hasar, daha az skar ve dolayısıyla daha iyi retinal sensitivite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Venkatesh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KAMÖ olan 33 hastanın 46 gözüne, 810 nm STMP lazer ve 532 çift frekans Nd:Yag lazer 23'er göze uygulanmış ve multifokal ERG (MfERG) açısından karşılaştırılmıştır. Eşikaltı mikropulse lazer grubunda P1 dalgası örtük zaman gecikmesinde başlangıca göre 3. ve 6. aylarda

anlamli bir değişiklik saptanmamıştır ($p=0.23$). Her iki grup arasında 3. ve 6. ayda anlamli bir fark bulunmamıştır. (Sırasıyla $p=0.65$, $p=0.46$) Bu alışma SMPL'in DMÖ tedavisinde etkinlik gösterirken klinik yan etkilerin olmamasının yanı sıra subklinik retinal yan etkilere sebep olmadığını düşündürmektedir.

Yukarıda bahsedilen literatür sonuçları SMPL'nin retinal dokulara zarar vermeden, aynı zamanda fonksiyonel ve yapısal sonuçlardan ödün vermeden RPE ve Müller hücre stimülasyonu orjinli etki mekanizmasını desteklemektedir.

Çalışmamızda mikropulse lazeri her bir spot arasında 0.25 spot çapı boşluk bırakarak yüksek yoğunluklu olarak uyguladık. Literatürde bu uygulamamızı doğrulan Lavinsky ve arkadaşlarının prospektif randomize kontrollü bir çalışmasında, yüksek yoğunluklu SMPL (Y-SMPL), normal yoğunluklu SMPL (N-SMPL) ve KL tedavileri karşılaştırılmıştır. Takiplerde SMK azalması Y-SMPL ve KL gruplarında N-SMPL grubuna göre anlamli olarak daha fazla bulunmuş ($p>0.001$), Y-SMPL ve KL arasında anlamli fark bulunmamıştır ($p=0.75$). Diğer gruplarla karşılaştırıldığında en iyi EİDGK kazanımı Y-SMPL grubunda olduğu görülmüştür ($p=0.009$)¹¹⁹.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biri pandemi şartlarından dolayı görece olarak az olan hasta sayımız ve takip süremiz ile kontrol grubumuzun olmayışıydı. Değerlendirme parametrelerimizin az olması da çalışmamızın diğer bir kısıtlayıcı yanıydı.

Diyabetik maküler ödemde yeni geliştirilen bir yöntem olan SMPL'nin kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Terapötik etkinliğinin yanında KL yöntemleriyle karşılaştırıldığında yapısal, klinik ve subklinik yan etki olasılığının daha düşük olması, ilerleyen yıllarda SMPL'nin KL yöntemlerinin yerini alabileceğini düşündürmektedir. Görünür olmayan enerji kullanılmasından dolayı yanıkların izlenememesi, gelişmekte olan bir yöntem olduğu için eşik değer parametrelerinin ve tedavi protokollerinin henüz tüm dünyada kabul görmüş bir standardının olmayışı, ilave maliyet gerektirmesi şu an için SMPL tedavisinin dezavantajları olarak görülmektedir. Bu konularda net bir tedavi protokolünün belirlenmesi için geniş seri ve uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- 1-Çalışmamızda parafoveal ödemde uygulanan SMPL sonrası 6 aylık takipte EİDGK'nin anlamlı oranda değişmediği gösterilmiştir.
- 2-Parafoveal en kalın bölgeye uygulanan SMPL sonrası 6 aylık takipte SMK'nın anlamlı oranda değişmediği gösterilmiştir.
- 3- Tedavi sonrası en yüksek retinal kalınlığa sahip olan noktanın 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir.
- 4- Tedavi sonrası maküler sert eksuda alanlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.
- 5-Takip sonunda tekrar edilen FFA'da mevcut MA'ların değişmeden kalması, retinal kalınlık azalmasının sıvının rezorpsiyonundaki artış ile açıklanmasını sağlamıştır.
- 6-Takip boyunca hiçbir hastada intravitreal anti VEGF enjeksiyonu veya ilave SMPL tedavisi ihtiyacı olmamıştır.
- 7-Takip boyunca dilate fundus muayenesi, FF ve FFA'da hiçbir hastada lazer ilişkili komplikasyon görülmemiş, hiçbir hastanın subjektif semptomları (Görme kalitesinde bozulma, ışık çakması, görme alanı daralması) olmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 844-851. 20041214. DOI: /S0042-96862004001100009.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40-50. 20170331. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
3. Heng LZ, Comyn O, Peto T, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med* 2013; 30: 640-650. DOI: 10.1111/dme.12089.
4. Beltramo E and Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem* 2013; 20: 3218-3225. DOI: 10.2174/09298673113209990022.
5. Wang W and Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 20180620. DOI: 10.3390/ijms19061816.
6. Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989; 96: 1501-1510. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32699-6.
7. Javadzadeh A. The effect of posterior subtenon methylprednisolone acetate in the refractory diabetic macular edema: a prospective nonrandomized interventional case series. *BMC Ophthalmol* 2006; 6: 15. 20060404. DOI: 10.1186/1471-2415-6-15.
8. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2156273. 20160928. DOI: 10.1155/2016/2156273.
9. Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, et al. Treatment of Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep* 2019; 19: 68. 20190729. DOI: 10.1007/s11892-019-1188-4.
10. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487. DOI: 10.1056/NEJM199412013312203.
11. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 686-694. 20110722. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.03.033.
12. Browning DJ, Stewart MW and Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 1736-1750. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1240_18.
13. Pearson AR, Tanner V, Keightley SJ, et al. What effect does laser photocoagulation have on driving visual fields in diabetics? *Eye (Lond)* 1998; 12 (Pt 1): 64-68. DOI: 10.1038/eye.1998.12.
14. Akkaya S, Acikalin B, Dogan YE, et al. Subthreshold micropulse laser versus intravitreal anti-VEGF for diabetic macular edema patients with relatively better visual acuity. *Int J Ophthalmol* 2020; 13: 1606-1611. 20201018. DOI: 10.18240/ijo.2020.10.15.
15. Scholz P, Altay L and Fauser S. A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv Ther* 2017; 34: 1528-1555. 20170524. DOI: 10.1007/s12325-017-0559-y.
16. Rees G, Xie J, Fenwick EK, et al. Association Between Diabetes-Related Eye Complications and Symptoms of Anxiety and Depression. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 1007-1014. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.2213.
17. Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, et al. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 677-684. 20120213. DOI: 10.1167/iovs.11-8992.
18. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-564. 20120201. DOI: 10.2337/dc11-1909.
19. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 2307-2313. DOI: 10.2337/dc09-0615.
20. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2009; 116: 1937-1942. 20090718. DOI: 10.1016/j.ophttha.2009.03.012.

21. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, et al. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2010; 117: 63-70. 20091031. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.051.
22. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801-1815. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)91020-X.
23. Raman R, Ganesan S, Pal SS, et al. Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy in Urban India: Sankara Nethralaya-Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SN-DREAMS II), Report 1. *Ophthalmic Epidemiol* 2017; 24: 294-302. 20170323. DOI: 10.1080/09286586.2017.1290257.
24. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, et al. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 126-132. 20110730. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.07.004.
25. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156-163. DOI: 10.1007/s001250051594.
26. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820. DOI: 10.1038/414813a.
27. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 12222-12226. DOI: 10.1073/pnas.97.22.12222.
28. Beisswenger PJ, Howell SK, Smith K, et al. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity as an independent modifier of methylglyoxal levels in diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1637: 98-106. DOI: 10.1016/s09254439(02)00219-3.
29. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Exp Diabetes Res* 2007; 2007: 61038. DOI: 10.1155/2007/61038.
30. Jones DR, Keune WJ, Anderson KE, et al. The hexosamine biosynthesis pathway and O-GlcNAcylation maintain insulin-stimulated PI3K-PKB phosphorylation and tumour cell growth after short-term glucose deprivation. *FEBS J* 2014; 281: 3591-3608. 20140714. DOI: 10.1111/febs.12879.
31. Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1049-1057. DOI: 10.1172/JCI18127.
32. Wu MY, Yiang GT, Lai TT, et al. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 3420187. 20180905. DOI: 10.1155/2018/3420187.
33. Amadio M, Bucolo C, Leggio GM, et al. The PKCbeta/HuR/VEGF pathway in diabetic retinopathy. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1230-1237. 20100701. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.06.033.
34. Das Evcimen N and King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007; 55: 498-510. 20070505. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.04.016.
35. Idris I, Gray S and Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 659-673. DOI: 10.1007/s001250051675.
36. Yokota T, Ma RC, Park JY, et al. Role of protein kinase C on the expression of platelet-derived growth factor and endothelin-1 in the retina of diabetic rats and cultured retinal capillary pericytes. *Diabetes* 2003; 52: 838-845. DOI: 10.2337/diabetes.52.3.838.
37. Hudson BI, Stickland MH, Futers TS, et al. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy. *Diabetes* 2001; 50: 1505-1511. DOI: 10.2337/diabetes.50.6.1505.
38. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol* 2003; 75: 95-108. DOI: 10.1016/s0014-4800(03)00035-2.
39. Katagiri M, Shoji J, Inada N, et al. Evaluation of vitreous levels of advanced glycation end products and angiogenic factors as biomarkers for severity of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 2018; 38: 607-615. 20170315. DOI: 10.1007/s10792-017-0499-1.

40. Chu KY and Leung PS. Angiotensin II in type 2 diabetes mellitus. *Curr Protein Pept Sci* 2009; 10: 75-84. DOI: 10.2174/138920309787315176.
41. van Dijk EHC, Duits DEM, Versluis M, et al. Loss of MAPK Pathway Activation in Post-Mitotic Retinal Cells as Mechanism in MEK Inhibition-Related Retinopathy in Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3457. DOI: 10.1097/MD.0000000000003457.
42. Cai Y, Li W, Tu H, et al. Curcuminolide reduces diabetic retinal vascular leukostasis and leakage partly via inhibition of the p38MAPK/NF-kappa B signaling. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; 27: 1835-1839. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.02.045.
43. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol* 2013; 2013: 343560. DOI: 10.1155/2013/343560.
44. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2155-2162. DOI: 10.1167/iovs.02-0807.
45. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237: 185-222. DOI: 10.1159/000458539.
46. Weinberger D, Fink-Cohen S, Gatton DD, et al. Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 728-731. DOI: 10.1136/bjo.79.8.728.
47. Verma LK, Vivek MB, Kumar A, et al. A prospective controlled trial to evaluate the adjunctive role of posterior subtenon triamcinolone in the treatment of diffuse diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004; 20: 277-284. DOI: 10.1089/1080768041725308.
48. 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. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.09.029.
49. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-1806.
50. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 140-149. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30128-1.
51. Solomon SD and Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res* 2019; 62: 190-195. DOI: 10.1159/000501372.
52. Carpineto P, Toto L, Aloia R, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 2016; 30: 673-679. DOI: 10.1038/eye.2016.13.
53. Chhablani J, Sharma A, Goud A, et al. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 6333-6338. DOI: 10.1167/iovs.15-17334.
54. Gundogan FC, Akay F, Uzun S, et al. Early Neurodegeneration of the Inner Retinal Layers in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ophthalmologica* 2016; 235: 125-132. DOI: 10.1159/000442826.
55. Otani T, Kishi S and Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00033-1.
56. Byeon SH, Chu YK, Hong YT, et al. New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography. *Retina* 2012; 32: 1087-1099. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182349686.
57. Figueras-Roca M, Molins B, Sala-Puigdollers A, et al. Peripheral blood metabolic and inflammatory factors as biomarkers to ocular findings in diabetic macular edema. *PLoS One* 2017; 12: e0173865. DOI: 10.1371/journal.pone.0173865.
58. Spaide RF. RETINAL VASCULAR CYSTOID MACULAR EDEMA: Review and New Theory. *Retina* 2016; 36: 1823-1842. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001158.
59. Kim JT, Lee DH, Joe SG, et al. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 3378-3384. DOI: 10.1167/iovs.12-11503.
60. 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: 5367-5374. DOI: 10.1167/iovs.13-12382.

61. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, et al. Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema. *Retina* 2014; 34: 741-748. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182a48917.
62. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 914-920. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.039.
63. Vujosevic S, Bini S, Midena G, et al. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 491835. 20131209. DOI: 10.1155/2013/491835.
64. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-997. DOI: 10.1016/s0161-6420(86)33650-9.
65. Wang H, Chhablani J, Freeman WR, et al. Characterization of diabetic microaneurysms by simultaneous fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 861-867 e861. 20120201. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.10.005.
66. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2010; 47: 73-110. 20100810. DOI: 10.1159/000320075.
67. Bhanushali D, Anegondi N, Gadde SG, et al. Linking Retinal Microvasculature Features With Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: OCT519-525. DOI: 10.1167/iovs.15-18901.
68. Sun Z, Yang D, Tang Z, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond)* 2021; 35: 149-161. 20201024. DOI: 10.1038/s41433-020-01233-y.
69. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 1995; 102: 647-661. DOI: 10.1016/s0161-6420(95)30973-6.
70. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009; 116: 497-503. 20090122. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.016.
71. Sarao V, Veritti D and Lanzetta P. Regression of diabetic macular edema after subcutaneous exenatide. *Acta Diabetol* 2014; 51: 505-508. 20130808. DOI: 10.1007/s00592-013-0506-6.
72. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1631-1640. DOI: 10.1001/archophth.122.11.1631.
73. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351: 28-31. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)06209-0.
74. Grant MB, Afzal A, Spoerri P, et al. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 1275-1293. DOI: 10.1517/13543784.13.10.1275.
75. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193-1203. 20150218. DOI: 10.1056/NEJMoa1414264.
76. 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: 2013-2022. 20130522. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034.
77. Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5257-5265. DOI: 10.1167/iovs.07-0112.
78. Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci* 2014; 4: 27. 20140514. DOI: 10.1186/2045-3701-4-27.
79. Gonzalez-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, et al. Tight junction proteins. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 81: 1-44. DOI: 10.1016/s0079-6107(02)00037-8.
80. 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. DOI: 10.1167/iovs.05-0297.

81. Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology* 2009; 116: 902-911; quiz 912-903. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.02.002.
82. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 624-630. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2006.00700.x.
83. Jonas JB, Kamppeiter BA, Harder B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006; 22: 200-207. DOI: 10.1089/jop.2006.22.200.
84. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004; 24: 676-698. DOI: 10.1097/00006982-200410000-00002.
85. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Beck RW, Edwards AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 245-251. DOI: 10.1001/archophthalmol.2008.610.
86. Graham RO and Peyman GA. Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 149-154. DOI: 10.1001/archopht.1974.01010010155016.
87. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904-1914. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
88. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 29-38. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4914.
89. 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: 2125-2132. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.030.
90. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 435-440. DOI: 10.1034/j.1600-0420.2001.790502.x.
91. Yu DY, Cringle SJ, Su E, et al. Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 988-999. DOI: 10.1167/iovs.04-0767.
92. Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, et al. Macular grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 100-105. DOI: 10.1001/archopht.1988.01060130106038.
93. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Fong DS, Strauber SF, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 469-480. DOI: 10.1001/archopht.125.4.469.
94. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987; 94: 761-774. DOI: 10.1016/s0161-6420(87)33527-4.
95. Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, et al. Laser treatment for diabetic macular edema in the 21st century. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10: 100-112. DOI: 10.2174/1573399810666140402123026.
96. Friberg TR and Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology* 1997; 104: 2030-2038. DOI: 10.1016/s0161-6420(97)30061-x.
97. Framme C, Brinkmann R, Birngruber R, et al. Autofluorescence imaging after selective RPE laser treatment in macular diseases and clinical outcome: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1099-1106. DOI: 10.1136/bjo.86.10.1099.

98. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 821-829.
99. Vujosevic S, Martini F, Convento E, et al. Subthreshold laser therapy for diabetic macular edema: metabolic and safety issues. *Curr Med Chem* 2013; 20: 3267-3271. DOI: 10.2174/09298673113209990030.
100. Inagaki K, Shuo T, Katakura K, et al. Sublethal Photothermal Stimulation with a Micropulse Laser Induces Heat Shock Protein Expression in ARPE-19 Cells. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 729792. DOI: 10.1155/2015/729792.
101. Frizziero L, Calciati A, Midena G, et al. Subthreshold Micropulse Laser Modulates Retinal Neuroinflammatory Biomarkers in Diabetic Macular Edema. *J Clin Med* 2021; 10: 20210715. DOI: 10.3390/jcm10143134.
102. Vujosevic S, Gatti V, Muraca A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Changes after Subthreshold Micropulse Yellow Laser in Diabetic Macular Edema. *Retina* 2020; 40: 312-321. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002383.
103. Tackenberg MA, Tucker BA, Swift JS, et al. Muller cell activation, proliferation and migration following laser injury. *Mol Vis* 2009; 15: 1886-1896. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182206f6c.
104. Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, et al. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina* 2012; 32: 375-386. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182206f6c.
105. Ecsedy M, Kovacs I, Gergely R, et al. First experiences with Navilas(R) 577s micropulse laser in the treatment of diabetic maculopathy. *Orv Hetil* 2020; 161: 2078-2085. DOI: 10.1556/650.2020.31935.
106. Degirmenci MFK, Demirel S, Batioglu F, et al. Short-term Efficacy of Micropulse Yellow Laser in Non-center-involving Diabetic Macular Edema: Preliminary Results. *Turk J Ophthalmol* 2018; 48: 245-249. DOI: 10.4274/tjo.04657.
107. Chhablani J, Alshareef R, Kim DT, et al. Comparison of different settings for yellow subthreshold laser treatment in diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 168. DOI: 10.1186/s12886-018-0841-z.
108. Nicolo M, Musetti D and Traverso CE. Yellow micropulse laser in diabetic macular edema: a short-term pilot study. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24: 885-889. DOI: 10.5301/ejo.5000495.
109. Donati MC, Murro V, Mucciolo DP, et al. Subthreshold yellow micropulse laser for treatment of diabetic macular edema: Comparison between fixed and variable treatment regimen. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 1254-1260. DOI: 10.1177/1120672120915169.
110. Kanar HS, Arsan A, Altun A, et al. Can subthreshold micropulse yellow laser treatment change the anti-vascular endothelial growth factor algorithm in diabetic macular edema? A randomized clinical trial. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68: 145-151. DOI: 10.4103/ijo.IJO_350_19.
111. Khattab AM, Hagraas SM, Abdelhamid A, et al. Aflibercept with adjuvant micropulsed yellow laser versus aflibercept monotherapy in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 57: 1373-1380. DOI: 10.1007/s00417-019-04355-6.
112. Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, et al. Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2018; 28: 68-73. DOI: 10.5301/ejo.5001000.
113. Newman E and Reichenbach A. The Muller cell: a functional element of the retina. *Trends Neurosci* 1996; 19: 307-312. DOI: 10.1016/0166-2236(96)10040-0.
114. Bandello F, Tejerina AN, Vujosevic S, et al. Retinal layer location of increased retinal thickness in eyes with subclinical and clinical macular edema in diabetes type 2. *Ophthalmic Res* 2015; 54: 112-117. DOI: 10.1159/000438792.
115. Bougatsou P, Panagiotopoulou EK, Gkika M, et al. Comparison of Subthreshold 532 nm Diode Micropulse Laser with Conventional Laser Photocoagulation in the Treatment of Non-Centre Involved Clinically Significant Diabetic Macular Edema. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2020; 63: 25-30. DOI: 10.14712/18059694.2020.12.
116. Luttrull JK and Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina* 2014; 34: 2010-2020. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000177.

117. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1341-1344. 20081203. DOI: 10.1136/bjo.2008.146712.
118. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 2010; 30: 908-916. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181c96986.
119. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA, Jr., et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 4314-4323. 20110617. DOI: 10.1167/iovs.10-6828.

