



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI**

**DİABETİK MAKÜLA ÖDEMLİ HASTALARDA SERÖZ
MAKÜLA DEKOLMANININ KOROIDAL VASKÜLER
İNDEKS ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr.Ayşenur PAŞAOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ / 2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI**

**DİABETİK MAKÜLA ÖDEMLİ HASTALARDA SERÖZ
MAKÜLA DEKOLMANININ KOROIDAL VASKÜLER
İNDEKS ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr.Ayşenur PAŞAOğLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ender SIRAKAYA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KAYSERİ / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde, iyi bir göz hekimi olmam için klinik ve cerrahi tecrübesiyle yol gösteren aynı zamanda tezimi yazma aşamasında her zaman yanımda olan, tez danışmanım ve kliniğimizin şefi Doç. Dr. Ender SIRAKAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım sürecinde, her durumda bizim yanımızda olan, iyi bir göz hekimi olabilmemiz için büyük bir özveri gösteren, cerrahi ve klinik tecrübesini sürekli bizimle paylaşan Doç. Dr. Mustafa Ataş hocama teşekkürlerimi sunarım. Başlıca Şaşılık birimi olmak üzere birçok alanda yol gösterici olan Doç. Dr. Soner GÜVEN'e, Retina birimi ve yine birçok alanda tecrübesini esirgemeyen Doç. Dr. Cemal ÖZSAYGILI'ya, Doç. Dr.Sedat ARIKAN'a, Doç. Dr. Semra KOCA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle Glokom biriminde ve yine birçok alanda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Doç. Dr. Zeynep DURU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Oküloplasti biriminde cerrahi ve klinik tecrübelerini paylaşan,Op. Dr. Bedirhan ALABAY'a, Op. Dr. Alperen AĞADAYI'ya, Doç. Dr. Deniz KILIÇ'a teşekkürü borç bilirim.

Başta eğitim hayatım olmak üzere her zaman yanımda olan anneme, babama her daim desteğini benden esirgemeyen canım eşim Veysel Paşaoğlu'na en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr Ayşenur PAŞAOĞLU

KAYSERİ,2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Anatomisi.....	3
2.2. Koroid Anatomisi	7
3. DİABETİK RETİNOPATİ	10
3.1. Diabetik Retinopati Epidemiyolojisi.....	10
3.2. Diabetik Retinopati Patogenezi.....	10
3.2.1. Aldoz Redüktaz Yolağı.....	11
3.2.2. Vazoproliferatif Faktörler	11
3.2.3.Trombositler ve Kan Viskozitesi.....	12
3.3.Diabetik Retinopati Sınıflaması	12
3.3.1 Non-proliferatif diabetik retinopati	12
3.3.1.1. Çok hafif non-proliferatif diabetik retinopati.....	12
3.3.1.2. Hafif non-proliferatif diabetik retinopati	13
3.3.1.3 Orta non-proliferatif diabetik retinopati.....	13
3.3.1.4 Şiddetli non-proliferatif diabetik retinopati	13
3.3.1.5 Çok şiddetli non-proliferatif diabetik retinopati	13
3.3.2 Proliferatif diabetik retinopati	13
3.4. Diabetik Maküla Ödemi	14
3.4.1. Klinik Olarak Anlamlı Maküler Ödem	15
3.4.2. Diabetik Maküler Ödem Epidemiyolojisi	15
3.4.3. Diabetik Maküler Ödem Patolojisi ve Patofizyolojisi	16
3.4.4. Diabetik Maküler Ödemin Optik Koherens Tomografi Görüntülemesi.....	18

4. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT) ve KOROİD GÖRÜNTÜLEME	20
.....	
5.GEREÇ VE YÖNTEM	21
5.1. Hasta Seçimi Ve Değerlendirilmesi	21
5.2. İstatiksel Analiz	25
5.3. Bulgular	25
5.3.1 Görme Keskinliklerinin Değerlendirilmesi	27
5.3.2 Göz İçi Basınçlarının(GİB) Değerlendirilmesi	28
5.3.3 Santral Maküla Kalınlığının Değerlendirilmesi	29
5.3.4 Koroid Kalınlıklarının Değerlendirilmesi	30
5.3.5 Koroidal Vasküler İndekslerin Değerlendirilmesi	31
6.TARTIŞMA	32
7. SONUÇLAR	39
8. KAYNAKÇA	40
ÖZGEÇMİŞ	47

KISALTMALAR

DMÖ	: Diabetik Maküla Ödemi
DR	: Diabetik Retinopati
EDI	: Enhanced Depth Imaging
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ELM	: Dış Sınırlayıcı Membran
ERM	: Epiretinal Membran
ETDRS	: Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
GİB	: Göz İçi Basıncı
ILM	: İç Sınırlayıcı Membran
IRMA	: İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
KVİ	: Koroidal Vasküler İndeks
NPDR	: Non-Proliferatif Diabetik Retinopati
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PDR	: Proliferatif Diabetik Retinopati
SFKK	: Subfoveal Koroid Kalınlığı
SFNKK	: Subfoveal Nazal Koroid Kalınlığı
SFTKK	: Subfoveal Temporal Koroid Kalınlığı
SMD	: Seröz Maküla Dekolmanı
SMK	: Santral Maküla Kalınlığı
SMNKK	: Submaküler Nazal Koroid Kalınlığı
SMTKK	: Submaküler Temporal Koroid Kalınlığı
SRD	: Seröz Retina Dekolmanı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Retina Tabakalarının ve Hücre Tiplerinin Histolojisi	4
Şekil 2. Makülanın Anatomik Kısımları	7
Şekil 3. Retina ve Koroidin ana vasküler yapıları.....	9
Şekil 4. Yüksek riskli PDR fundus floresein anjiografi görüntüsü.....	14
Şekil 5. Diabetik makülopatide kistoid maküla ödemi, klinik muayene ile ya da flöresein anjiografi	17
Şekil 6. Koroid sınırı sarı oklarla gösterilmiştir, subfoveal koroid kalınlığı kırmızı çizgi ile gösterilmiştir.....	22
Şekil 7. Santral Maküla Kalınlığı ölçümünde kullanılan teknik.....	23
Şekil 8. KVİ hesaplaması aşamaları	24
Şekil 9. Koroid sınırları kırmızı oklarla gösterilmiştir, subfoveal 1500 mikron içindeki nazal ve temporal bölge koroid ölçümleri sarı oklarla,submaküler 6000 mikron nazal ve temporal bölge koroid ölçümleri yeşil oklarla gösterilmiştir	30

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	Etkilenen gözlerin cinsiyet dağılımı.....	26
Tablo 2.	Etkilenen gözlerin yön dağılımı	26
Tablo 3.	Etkilenen gözlerin yaş dağılımı.....	26
Tablo 4.	Grupların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)	27
Tablo 5.	Grupların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği(EİDGK) ile subfoveal koroid kalınlığı subfoveal ve submaküler KVI ve santral maküla kalınlığı arasındaki korelasyon tablosu	28
Tablo 6.	Grupların göz içi basıncı(GİB) değerleri(mmHg).....	29
Tablo 7.	Grupların GİB'leri ile subfoveal koroid kalınlıkları , subfoveal ve submaküler koroidal vasküler indeksleri arasındaki korelasyon tablosu	29
Tablo 8.	Grupların santral maküla kalınlığı (SMK) değerleri	29
Tablo 9.	Grupların farklı alanlara göre koroid kalınlıklarının dağılımı	31
Tablo 10.	Grupların subfoveal (1500 mikron) ve submaküler (6000 mikron) KVI değerleri.....	31

ÖZET

Amaç: Diabetik maküla ödeminde koroidal vasküler sistemin seröz maküla dekolmanı oluşumundaki rolünü incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2018-Haziran 2022 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Birimi'ne başvuran hastaların retrospektif taraması yapıldı. 90'ı diabetik maküla ödemi olup seröz maküla dekolmanı olmayan ve 36'sı diabetik maküla ödemi ve seröz maküla dekolmanı olan 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Optik koherens tomografiye göre diabetik maküla ödemi olup seröz maküla dekolmanı olmayanlar grup 1, diabetik maküla ödemi ve seröz maküla dekolmanı olanlar grup 2 olarak incelendi. Grupların, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ile göz içi basıncı (GİB) değerleri incelendi. Grupların çekilen EDİ-OKT görüntüleri incelenerek santral maküla kalınlığı (SMK) , subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) , subfoveal 1500 mikron alanın nazal (SFNKK) ve temporal (SFTKK) sınırındaki koroid kalınlıkları ile submaküler 6000 mikron alanın nazal (SMNKK) ve temporal (SMTKK) sınırındaki koroid kalınlıkları, subfoveal ve submaküler koroidal vasküler indeks (KVİ) verileri değerlendirildi

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 59'u (%47,6) kadın, 67'si (52,4) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $63,79 \pm 8,12$ yıl olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen gözlerin 69'u (54,8) sağ göz, 57'si (45,2) sol göz olarak tespit edildi ($p=0,910$). Grup 2'nin EİDGK'ları Grup 1'e göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Grup 1 ve Grup 2 arasında GİB değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,131$). Grup 2'nin SMK' sının Grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir ($p<0,001$). Grup 2'nin SFK'sının, SFNKK' sının, SFTKK sının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p<0,001, p<0,001, p<0,001$). Grup 2'nin SMNKK'sı Grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,046$) . Grup 1 ve Grup 2'nin SMTKK değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,074$). Grup 1 ve Grup 2'nin submaküler ve subfoveal KVİ verileri arasında anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,142, p=0,468$).

Sonuç: DMÖ olan gözlerde SMD olan grubun subfoveal koroidleri daha kalınken koroidal vasküler indekslerinde fark görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Diabetik maküla ödemi, seröz maküla dekolmanı, koroidal vasküler indeks.

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the role of the choroidal vascular system in the formation of serous macular detachment in diabetic macular oedema.

Materials and Methods: A retrospective review of patients admitted to the Retina Unit of the Ophtalmology Department of Kayseri City Training and Research Hospital between June 2018 and June 2022 was performed. 126 patients, 90 of whom had diabetic oedema without serous macular detachment and 36 of whom had diabetic macular oedema and serous macular detachment, were included in the study. According to optical coherence tomography, patients with macular oedema without serous macular detachment were divided into group 1 and patients with diabetic macular oedema and serous macular detachment were divided into group 2. Best corrected visual acuity (BCVA) and intraocular pressure (IOP) values of the groups were analysed. Central macular thickness (CMT) subfoveal choroidal thickness (SFCT) choroidal thickness at the nasal (SFNCT) and temporal (SFTCT) borders of the subfoveal 1500 micron area, choroidal thickness at the nasal (SMCNT) and temporal (SMTCC) borders of the submacular 6000 micron area subfoveal and submacular choroidal vascularity index (CVI).

Results: The mean age of patients was $63,79 \pm 8,12$ years, 59 (%47,6) were female and 67 (%52,4) were male. Among the eyes included in the study, 69 (%54,8) were right eyes and 57 (%45,2) were left eyes ($p=0,910$). BCVA of Group 2 was significantly lower than Group 1 ($p<0,001$). There was no significant difference in IOP values between Group 1 and Group 2 ($p=0,131$). The CMT of Group 2 was significantly higher than that of Group 1 ($p<0,001$). It was found that SFCT, SFNCT and SFTCT of Group 2 were significantly higher ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ respectively). SMNCT of Group 2 was found to be significantly higher than Group 1 ($p=0,046$). There was no significant difference between the SMTCC values of Group 1 and Group 2 ($p=0,074$). There was no significant difference between the submacular and subfoveal data of Group 1 and Group 2 ($p=0,142$, $p=0,468$ respectively).

Conclusion: In eyes with DME, subfoveal choroids were thicker in the SMD group but there was no difference in choroidal vascularity index.

Keywords: Diabetic macular oedema, serous macular detachment, choroidal vascularity index.

1. GİRİŞ

Diabetik retinopati başlıca mikrovasküler komplikasyonlardan biridir ve diabetik maküla ödemi, diabetik retinopatili hastalarda ciddi görme bozukluğunun önde gelen nedenidir (1).

Diabetik maküla ödemi morfolojik olarak üç alt tipe ayrılır:

1.Yaygın kalınlaşma (sünger benzeri yaygın retinal kalınlaşma)

2.Kistoid maküler ödem tipi (intraretinal kistoid değişikliği ile foveanın kalınlaşması)

3.Seröz retina dekolmanı (subretinal sıvı ile retina kalınlaşması) (2).

Diabetik maküla ödemi mikroanevrizmalardan fokal sızıntı ve hasarlı retina kapillerden yaygın sızıntı ile sonuçlanan retina damarlarının aşırı geçirgenliğine bağlanmıştır (3). Diabetik maküla ödemi patofizyolojisinde sadece retina kapillerlerinin değil, koroid vasküleritesinin de önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (4-8).

Koroid damar sistemi dış retinaya oksijen ve besin sağlar ve özellikle foveal bölgede metabolik olarak aktif fotoreseptörleri destekler. Koroid damar sisteminin hasar görmesi retinada ciddi fonksiyonel hasara neden olabilir ve görsel iyileşmeyi bozabilir. Diabetik maküla ödemi patolojisinde koroid anomalileri oldukça fazladır (9)(10). Koroidal özellikleri tanımak diabetik maküla ödeminde anti-vegf tedavisi için prognostik faktörleri daha kapsamlı bir resmini sağlayabilir. Gelişmiş derinlik görüntüleme (EDI) - OKT daha ayrıntılı ve derinleştirilmiş bir koroid damar görüntüsü gösterir. EDI görüntüsüne dayalı olarak yeni geliştirilen koroid vasküler indeksi (KVI) belirteci stromal ve luminal vasküler bileşenler arasındaki nispi değişim hakkında bilgi sağlar ve subfoveal koroid kalınlığından daha ayrıntılı bilgi sağlar (11). Koroid kalınlığı kullanarak koroid değişikliklerinin analizi düşük tekrarlanabilirliği ve düşük güvenilirliği olabileceğinden koroid vasküler indeks, sadece koroid kalınlığı kullanımıyla ilişkili sınırlamaların üstesinden gelebilecek koroid vasküleritesinin değerlendirilmesi için daha stabil ve objektif bir belirteç olabilir (12). Hastaların koroid kalınlığı, EDI-OKT görüntüleri üzerinden RPE alt sınırı ile koroidal-skleral sınır arasında bir çizgi çekilerek fovea altından manuel

olarak ölçülür. Koroidal vasküler indeks ölçümü için Image J yazılımı kullanılır. EDI-OKT B tarama görüntüleri 8 bit görüntülere dönüştürülür. Koroid damarlarının luminal alanı (LA) ve koroidal stromal alanı belirlemek için Niblack'in otomatik eşik aracı uygulanır. RPE alt sınırı ile koroid-sklera birleşim noktasında işaretlenmiş alt sınırı çizilerek toplam koroid alanı (TKA) hesaplanır. Koroidal vasküler indeks ise LA (luminal alan) / TKA (toplam koroid alanı) olarak hesaplanır.

Koroidal vasküler indeks çeşitli koroidal ve vasküler hastalıkları, vasküler ve inflamasyon kaynaklı sistemik durumları olan hastaların erken teşhisi, ilerlemesinin izlenmesi ve sınıflandırılması için bir belirteç olarak önerilmiştir (13). Koroidal vasküler indeksi diabetik retinopatinin şiddeti ile korelasyon gösterir ve diabetik maküla ödeminde azalır ve diabetik maküla ödeminde koroidal vasküler değişimin hassas bir belirteçi olabilir (14)(15). Diabetik maküla ödeminde seröz maküla dekolmanı sonucu olarak da koroidal vasküler indeks değişimi beklenmektedir. Seröz maküla dekolmanında sıvının kaynağı koroidal vasküler sistem olabileceği için koroidal vasküler indeksin ödemi öngördüren bir parametre olması beklenmektedir.

Seröz maküla dekolmanı teşhisi sadece OKT ile yapılabilir ve önceki çalışmalarda diabetik makülopati hastası olan gözlerin %31 inde rapor edilmiştir (16-19).

Seröz maküla dekolmanı vasküler endotelial büyüme faktörü, interlökin-6 ve interlökin-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığını düşündüren daha kalın koroid ile ilişkilendirilmiştir.

Diabetik maküla ödeminde seröz maküla dekolmanının varlığının artmış inflamatuvar durumla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Daha yüksek intravitreal IL-6 düzeylerinin seröz maküla dekolmanı ile korele olduğu gösterilmiştir (16). Koroidal vasküler indeksin santral seröz koryoretinopati, HLA-B27 üveiti gibi patogenezinde inflamasyon olduğu durumlarda arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Literatür incelendiğinde diabetik maküla ödeminde seröz maküla dekolmanı olan hastalarda koroidal vasküler indeksin incelenmediği görülmüştür.

Diabetik maküla ödeminde seröz maküla dekolmanı olan hastalarda koroidal vasküler indeksin prognostik kriter olarak kullanılması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Anatomisi

Retina, görmenin başlangıç yeri olan sensöriyal nöronların, fotoreseptörlerin bulunduğu nöroektoderm kökenli, ince ve transparan bir dokudur. Retina embriyolojik olarak ön beynin çıkıntısı olan optik vezikülden türer. Retina santral sinir sisteminin gözle görülen kısmıdır. Retina metabolik olarak oldukça aktif bir dokudur. Retinanın fonksiyonu ışık enerjisini kimyasal ve elektrik enerjisine çevirip beyne iletmektir. Optik sinir başına komşu bölgede 0.4 mm ile en kalın olan retina ora serrataya doğru giderek incelerek yaklaşık 0,14mm'ye düşmektedir (20).

Retina nörosensöriyel retina ve retina pigment epiteli olarak iki grupta incelenmektedir. Nörosensöriyel retina ile üzerine yerleştiği RPE arasında potansiyel bir boşluk vardır. Histolojik olarak nörosensöriyel retina 9 tabakaya ayrılmaktadır.

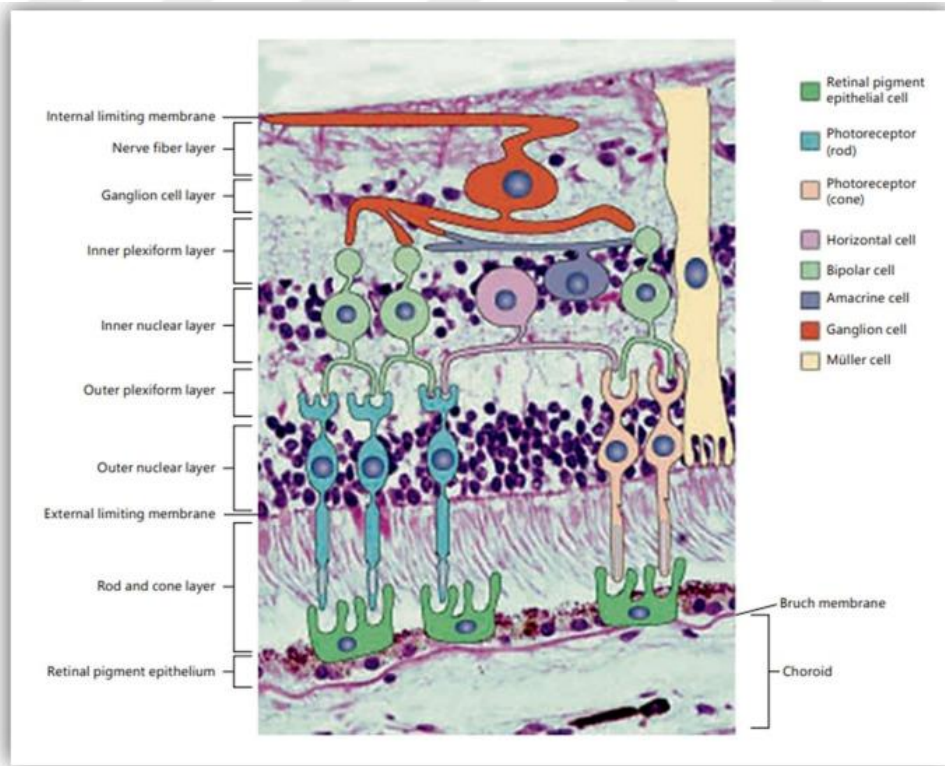
Bunlar, dışta RPE ile komşu olmak üzere içe doğru sırasıyla;

- ✓ Rod ve koni hücrelerinin bulunduğu fotoreseptör dış ve iç segmentleri (OS/IS),
- ✓ Dış sınırlayıcı membran (ELM),
- ✓ Dış nükleer tabaka,
- ✓ Dış pleksiform tabaka,
- ✓ İç nükleer tabaka,
- ✓ İç pleksiform tabaka,
- ✓ Ganglion hücre tabakası,
- ✓ Retina sinir lifi tabakası,
- ✓ İç sınırlayıcı membran (İLM) tabakalarından oluşmaktadır (20) (Şekil 1).

Bu katlar birbirine sinaptik bağlarla bağlı nöron hücreleridir. Bu sinir hücrelerinden sadece fotoreseptörler ışığa duyarlıdır. En iç tabakada bulunan İLM vitreus korteksi ile temas halindedir. Optik sinir ve ora serratada RPE ile nörosensöriyel retina RPE ile fizyolojik yapışıklık gösterirken diğer bölgelerde yapışıklık bulunmamaktadır.

Retina pigment epiteli (RPE) : Enine kesitlerde, hegzagonal olan tek sıra hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler dışta nükleus içeren, pigmente olmayan bazal tabaka ile içte bol melanazom içeren pigmente apikal kısımdan oluşur. Hücre apekslerinde fotoreseptör dış segmentleri arasına uzanan çok sayıda ipliğimsi villöz çıkıntı bulunmaktadır. Hücre tabanı Bruch membranı ile temas halindedir. Arka kutupta, özellikle fovea bölgesinde RPE hücreleri daha ince ve uzundur, şekilleri daha düzenli, perifere göre daha fazla sayıda ve daha büyük melanazom içerir. RPE hücreleri dış kan-retina bariyerini oluşturmaktadır. RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri ekstraselüler sıvının koryokapillaristen subretinal boşluğa sızmasını engeller. Subretinal boşluktan dışarı aktif iyon ve su pompalar. Fotoreseptör hücrelerin dökülen dış segmentini RPE hücreleri fagositoz yapmaktadır.

Metabolitlerin içeri taşınması ve metabolik atık ürünlerin dışa taşınması için anahtar rol oynamaktadır. Görsel sıklusta A vitamininin depolanması, metabolizması ve transportunda görev almaktadır. Yoğun RPE pigmenti yansıyan ışıkları absorbe etmeye yardımcı olur.



Şekil 1. Retina Tabakalarının ve Hücre Tiplerinin Histolojisi (20)

Fotoreseptör iç ve dış segmentleri (IS/OS bandı) : Rod ve kon olarak adlandırılan özelleşmiş nöroepitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Rodlar karanlıkta konlar ise gündüz görmeyi sağlar. Her fotoreseptör hücresi bir dış, bir de iç segmentten oluşur. RPE'nin apikal uzantılarıyla temas halinde olan dış segment mukopolisakkarid matriks içermektedir. Sıkı bağlantılar veya diğer hücrearası ilişkiler RPE ve fotoreseptör dış segmentleri arasında bulunmaz. Bu tabakaları bir arada tutan faktörler tam olarak anlaşılmasa da muhtemelen aktif transportun rolü vardır. Fotoreseptör dış segmentleri madeni para yığına benzeyen üst üste dizilmiş membran disklerinden oluşmaktadır. Bu disklere yenileri eklendikçe eski diskler retina pigment epiteli tarafından fagosite edilmektedir.

Dış sınırlayıcı membran (ELM): Fibröz ve protoplazmik astrositler ve mikroglialar gibi diğer glial elemanlarla beraberdir bu yüzden ELM gerçek bir membran değildir. Rod, koni ve müller hücre gövdelerini birbirine bağlamaktadır (20).

Periferik retinada ELM, ora serratada retina pigment epiteli ile birleşir.

Dış nükleer tabaka: Fotoreseptör hücreleri olan rod ve koni hücrelerinin nükleuslarından oluşan ve foveada en kalın olan tabakadır.

Dış pleksiform tabaka: Maküler bölgede daha kalın ve daha fazla lif içeren dış pleksiform tabaka fotoreseptör sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası bağlantılardan oluşmaktadır. Maküla bölgesinde Henle lif tabakası olarak bilinir. Dış pleksiform tabaka hem retinal hem de koroidal dolaşıma uzak olduğu için retina içi birikimler sıklıkla bu tabakayı etkilemektedir.

İç nükleer tabaka: Fotoreseptörlerden gelen sinyalleri ganglion hücrelerine aktaran bipolar hücrelerinin, fotoreseptörlerin iç segmentinden, iç limitan membrana kadar uzayan ve bir yerde retina iskeletini oluşturan müller hücrelerinin ve lateral inhibisyonda rol alan amakrin hücrelerinin çekirdeklerinden oluşan tabakadır.

İç pleksiform tabaka: Bipolar ve amakrin hücrelerinin aksonları ve ganglion hücrelerinin dendritleri ve sinapsları ile oluşur.

Ganglion hücre tabakası: Retina iç yüzeyinde uzanan ganglion hücre gövdelerinden oluşmaktadır. Bu tabakada ganglion hücrelerinin sadece gövdeleri bulunmaktadır, aksonları sinir lifi tabakasında bulunmaktadır. En kalın olduğu bölge fovea kenarıdır. Makülada bir reseptör hücreye, bir ganglion hücresi düşerken; tüm retina göz önüne alınırsa 130 reseptöre, 1 ganglion hücresi düştüğü görülecektir (21).

Retina sinir lifi tabakası (RNFL): Optik sinir çevresinde en kalın, periferik retinada en ince olan sinir lifi tabakası ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşmaktadır. Fovea santralisten çıkan aksonlar, doğrudan mediale uzanarak optik sinire katılır; temporaldeki lifler ise bu liflerin alt ve üst kısmından geçerek radyal tarzda optik sinire katılır (21).

İç sınırlayıcı membran (İLM): Retina iç yüzeyinde bulunan, müller hücrelerinin hyaloid membranına bağlantıları ile oluşan membrandır. Gerçek bir membran değildir. Yaşla birlikte kalınlaşan İLM tabakası, retina ve vitreus arasındaki yapısal bağlantıdan ve dolayısıyla da tanjansiyel traksiyonel kuvvetlerin sebep olduğu patolojilerden sorumlu tutulmaktadır (22).

Retina, histolojik olarak sınıflamanın yanısıra fonksiyonları daha iyi anlamak için anatomik belirteçlere ayrılmıştır (Şekil 2). Bunlar;

Maküla (Merkezi Retina): Merkezi retina bölgesinde 5-6 mm genişliğinde temporal damar arkadları içindeki bölgedir. Retinadaki ganglion hücrelerinin neredeyse yarısı makülada yer almaktadır. Makülanın merkezinde yoğun olarak bulunan oksijenize karotenoidlerden lutein ve zeaxantin sarı görünüme neden olur. Fovea, foveola, umbo, parafovea olmak üzere diğer anatomik kısımları içermektedir (23).

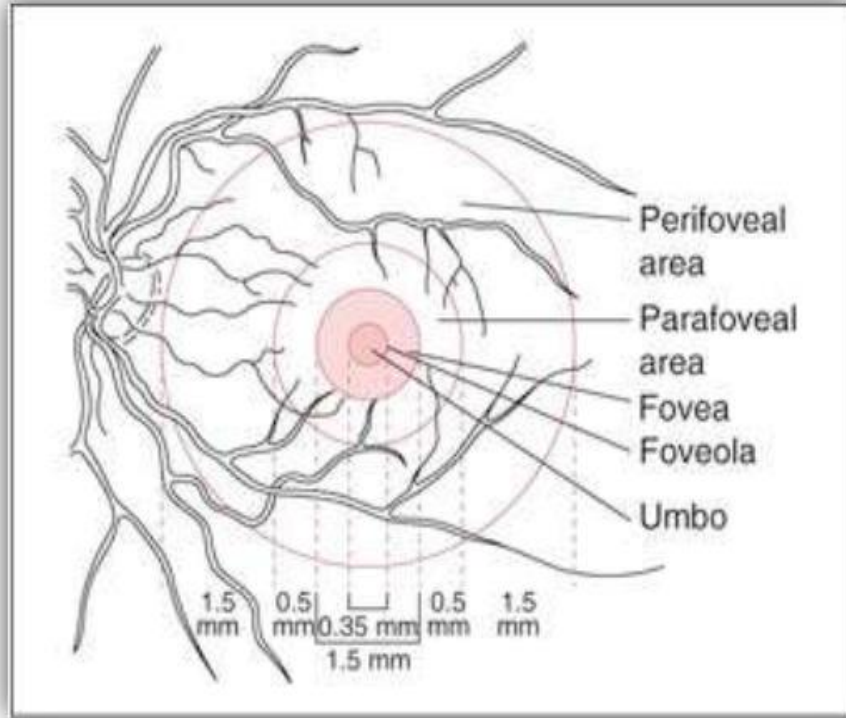
Fovea (Area Centralis): Yaklaşık 1.5 mm çapında renkli ve keskin görmenin sağlandığı makülanın merkezi bölgesidir. Fovea bölgesinde, retinanın diğer bölgelerinde olan bazı histolojik tabakalar bulunmamaktadır. Bunlar; sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakadır.

Foveola: Foveanın santralindeki 0,35 mm lik çukurluktur. Yalnızca koni fotoreseptörlerini ve müller hücrelerini içerdiği için retinanın en ince kısmını oluşturur.

Umbo: Foveolanın ortasındaki 150 mikron çapındaki depresyon bölgesi olup santral görmeyi temsil etmektedir.

Parafovea: Fovea bölgesini çevreleyen 0,5 mm'lik halka alandır. Parafovea bölgesinde dış pleksiform, iç nükleer ve ganglion hücre tabakası en kalındır.

Perifovea: Parafoveayı saran 1,5 mm'lik konsantrik halkadır.



Şekil 2. Makülanın Anatomik Kısımları (24)

2.2. Koroid Anatomisi

Gözün üveal kısmını oluşturan yapılar iris, siliyer cisim ve koroiddir. Koroid dış retina pigment epiteline, foveal avasküler bölgeye ve optik sinire kan sağlayan, retina ile sklera arasına sıkıştırılmış ince bir yoğun damar ağı tabakasıdır (25). Birim ağırlık başına diğer vücut dokularından daha yüksek kan akışına sahip

olan koroid, dış retina için termal düzenleyici olarak da işlev görür. Bir koroid defekti veya bozulmuş koroidal kan akımı dejeneratif değişikliklere ve neovaskülarizasyona neden olacaktır. Yaklaşık 0.25 mm kalınlığındadır ve kalınlığı yaşla birlikte azalmaktadır. Arka kutupta yaklaşık 220 mikron ile en kalın olan koroid ora serratada 100 mikron ile en incedir (26). Koroidi histolojik olarak beş katmanda incelemek mümkündür. Bu tabakalar dıştan içe doğru suprakoroidal alan, daha büyük çaplı damarlardan oluşan Haller tabakası ve daha küçük çaplı damarlardan oluşan Sattler tabakası, koryokapillaris ve Bruch membranı.

Suprakoroidal alan (lamina fusca): İnce pigmente bir bağ dokusu olan bu yapının içinden gözün ön segmentini besleyen damar ve sinirler geçmektedir.

Sattler ve Haller tabakası: Bu iki tabaka koryokapillaris tabakasına komşu olarak koroidin stromasını oluşturmaktadır. Sattler tabakasında orta boy damarlar bulunurken Haller tabakasında lümeni daha geniş damarlar bulunmaktadır.

Bu tabakalarda vasküler yapıların yanısıra melanosit, makrofaj, fibroblast gibi hücreler ve gevşek bağ dokusu bulunmaktadır. Bu iki tabaka arasındaki sınır tam olarak belirgin değildir.

Koryokapillaris: Koroidin kapiller kısmını oluşturan bu tabaka yoğun anostomoz içerir. Retinal kapillerlerin aksine, koryokapillaris 700-800 nm çapında fenestrasyonlara sahiptir ve bu da moleküllerin daha hızlı taşınmasına (sızıntı) izin verir (27). Kapillerlerin bu özelliği sayesinde dış retinaya metabolit geçişi kolaylaşmaktadır. Koryokapillarisdeki geniş fenestrasyonlardan dolayı hücrelerarasında protein birikimi de olmaktadır. Biriken bu proteinler sayesinde onkotik basınç artar ve subretinal alana sıvı geçişi engellenir.

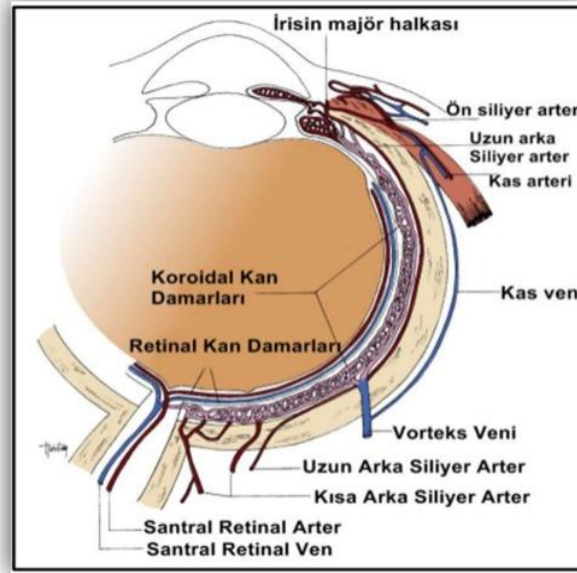
Bruch membranı: Yaklaşık 3 mikron kalınlığında olan bu tabaka RPE ve koryokapillarisin bazal membranlarının birleşmesiyle oluşmaktadır. Bruch membranı elektron mikroskopide beş ayrı elemandan oluşur. Bunlar;

- ✓ RPE bazal laminası
- ✓ İç kollajenöz tabaka
- ✓ Kalın elastik lif bandı

- ✓ Dış kollajenöz tabaka
- ✓ Koriyokapillaris iç tabakasının bazal laminası (28).

Bruch membranı, metabolik atık ürünlerinin retinadan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Bruch membranındaki yapısal değişikliklerin birçok maküler hastalığın patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir.

Koroide kan temini, oftalmik arterin dalları olan ön ve arka siliyer arterlerin dallarından sağlanır (Şekil 3). Venöz drenajı ise 4 ya da 5 adet vorteks veni ile süperior ve inferior orbital vene buradan da kavernöz sinüse olmaktadır. Koroiddeki özelleşmiş olan bu ağ sayesinde hızlı kan akımı olmaktadır. Bu hızlı kan akımının termal enerji ve ısınma etkisini absorbe ettiği düşünülmektedir. Koroiddeki kan akımının düzenlenmesi, genel olarak vücutta olduğu gibi otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Servikal sempatik zincirin uyarılması koroid akımını azaltır ve sempatektomi onu artırır (29). Göz içi basıncındaki değişimler, koroid damar basıncındaki telafi edici değişiklikler tarafından yansıtılmaz (29) ve ameliyat sırasında gözün açılmasında meydana gelen ani değişiklikler uveal efüzyona neden olabilir.



Şekil 3. Retina ve Koroidin ana vasküler yapıları (30)

3. DİABETİK RETİNOPATİ

Diabet, tüm dünyada sağlık hizmeti sistemleri için büyük bir sorundur. Birçok ülkede diabetik retinopati, çalışma çağındaki yetişkinlerde önlenebilir en sık görülen körlük nedenidir (31). Diabetli bireylerin yaklaşık yarısı zamanla retinopati geliştirecektir. Diabetik retinopati, insülin yetersizliği veya hiperglisemi sonucu oluşan retinanın arteriol, venül veya kapillerlerini tutan multifaktöriyel spesifik bir anjiyopati ve nöropatidir. Diabetik maküla ödemi görme kaybının en yaygın nedenidir.

3.1. Diabetik Retinopati Epidemiyolojisi

Diabetik retinopati insidansı ile en çok ilişkili olan durum diabetin süresidir. Tip 1 diabetin ilk 5 yılında retinopati gelişme riski çok düşüktür. Diabetin kontrol ve komplikasyonları çalışması (The Diabetes Control and Complications Trial)(DCCT) ile kan şekerinin sıkı kontrolünün herhangi evrede retinopati gelişme oranında ve gelişmiş retinopatinin progresyon oranında azalma gösterilmiştir. DCCT, Hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyinde her %1 lik azalma ile diabetik retinopati insidansında %28 azalma olduğunu göstermiştir. Diabetik retinopatinin hızlı ilerlemesinde bir diğer risk faktörü de gebeliktir. Gebelik öncesi retinopatinin şiddeti, diabetin kötü kontrolü, diabetin hızlı ve yoğun kontrolü preeklampsi belirleyici faktör olarak sayılabilir. Tip 2 diabetlilerde hipertansiyon çok yaygındır. Diabetik retinopati için bağımsız bir risk faktörü olduğu için titizlikle kontrol altında tutulmalıdır. Güçlü kan basıncı kontrolünün, DR progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (32). Diabetin vasküler komplikasyonlarından olan nefropati şiddeti de DR'nin kötüleşmesi ile ilişkilidir. Renal hastalığın tedavi edilmesi retinopatinin fotokoagülasyon tedavisine daha iyi yanıt vermesi ile ilişkilendirilebilir.

3.2. Diabetik Retinopati Patogenezi

Diabetik retinopati, ağırlıklı olarak küçük kan damarlarının yüksek glikoz seviyelerinden kaynaklanan hasara özellikle açık olduğu bir mikroanjiyopatidir. Retina hücreleri üzerinde hiperglisemik etkilerin doğrudan bir rol oynaması muhtemeldir. DR'nin patogenezi hala tam olarak açıklanamamış değildir.

Günümüzde bu konuda birçok araştırma devam etmektedir. DR gelişen hastalarda antioksidan savunmanın bozulduğu serbest radikal ürünlerinin arttığı gözlenmiş ve lipid peroksidasyon ürünlerinin DR'nin vasküler hasarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Sitokinlerin de DR patogenezinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Sitokin ailesinden interlökin- 8 (IL-8)'in nötrofillere güçlü kemotaksis yaptırdığı, angiogenezi uyardığı ve neovaskülarizasyon gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (33-36). Bunlara ilaveten son yıllarda birçok hastalığın patogenezinde rolü olduğu kanıtlanan nitrik oksidin (NO) proliferatif vitreoretinal hastalıklarda önemli bir endojen madde olduğu, söylenmektedir (38). Bunların yanısıra birbirini dışlamayan birçok teori mevcuttur.

Bunlar;

3.2.1. Aldoz Redüktaz Yolağı

Aldoz redüktaz, şekerleri hücre içinden kolaylıkla atılamayan alkollere dönüştürür. Bu alkollere örnek olarak sorbitol ve galaktitol verilebilir. Hücre içinde konsantrasyonları artan alkoller, osmotik etki ile hücre içine su çeker. Bazı araştırmacılar diabetik retinopatide hasarlanan perisitlerde ve schwann hücrelerinde bu enzimin yüksek oranda olmasından dolayı patogeneizde aldoz redüktazın rol oynadığını ileri sürmektedir.

3.2.2. Vazoproliferatif Faktörler

Diabetin de içinde bulunduğu proliferasyon gösteren retinal vasküler hastalıklarda VEGF gibi vazoproliferatif faktörler retina ve retina pigment epitelinden salgılanır. VEGF damar geçirgenliğini artırır ve DMÖ'den sorumludur (37).

Aköz ve vitreus sıvısındaki VEGF miktarı ile retinopati arasında korelasyon vardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda anti-VEGF tedavilerinin DMÖ'de etkili olduğu gösterilmiştir. Diabetik gözlerde, büyüme faktörü beta (TGF- β) ve bağ doku büyüme faktörü (FGF) gibi başka vazoaktif sitokinler de salgılanmaktadır. Ayrıca kompleman aktivasyonu gibi inflamatuvar komponentler de diabetik retinopati ve maküler ödem

oluşumunda rol oynamaktadır. Uzun süreli DMÖ' de inflamasyonun daha ön planda olduğu bu yüzden kortikosteroidlere daha iyi yanıt verdiği inaniılmaktadır.

3.2.3.Trombositler ve Kan Viskozitesi

Diabetik hastalarda trombosit fonksiyonlarında bozukluk ve kan viskozitesinde değişiklik vardır. Bu durumun retinadaki kapillerlerde tıkanıklık ve fokal iskemik alanlara yol açarak diabetik retinopati patogenezinde rol alabileceği öne sürülmektedir.

3.3.Diabetik Retinopati Sınıflaması

Diabetik retinopati temel olarak erken evre olan non-proliferatif DR ve ileri evre olan proliferatif DR olarak sınıflandırılabilir. Non-proliferatif DR de ETDRS'ye göre çok hafif, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olarak sınıflandırılır.

3.3.1 Non-proliferatif diabetik retinopati

DR gelişen hastada neovaskülarizasyon yoksa non-proliferatif DR olarak tanımlanır. Non-proliferatif diabetik retinopatide görülen lezyonlar şunlardır; mikroanevrizma, nokta ve leke hemorajiler, eksüda, cotton wool spotlar, venöz değişiklikler, intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) ve derin retinal hemorajilerdir.

3.3.1.1. Çok hafif non-proliferatif diabetik retinopati

Sadece mikroanevrizmalardan oluşan evredir. Mikroanevrizmalar, iç kapiller pleksusta (ganglion hücre tabakası) kapillerlerden gelişen sakküler lokalize çıkıntılardır. Sıklıkla, kapiller perfüzyonu olmayan alanlara komşudur.

Mikroanevrizmalardan kan-retina bariyeri bozulduğu için retinaya plazma bileşenleri sızabilir. Mikroanevrizmalar, DR' de en erken bulgu olarak tanımlanabilir.

3.3.1.2. Hafif non-proliferatif diabetik retinopati

Orta NPDR seviyesine kadar, mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler eksudalar, cotton wool spotlardan herhangi biri veya hepsinin olması. Orta NPDR de olan IRMA veya venöz boncuklanma yoktur.

3.3.1.3 Orta non-proliferatif diabetik retinopati

Orta NPDR olarak tanımlayabilmek için 1-3 kadranda olacak şekilde retinal hemorajilerin veya hafif IRMA bulunması gerekir. Bu lezyonların yanı sıra 1 kadranı geçmeyecek şekilde venöz boncuklanma olabilir. Genellikle fundusta atılmış pamuk manzarası (cotton-wool spotlar) vardır. Bu evrede olan hastalar 6 ayda bir takip edilmeli. Proliferatif diabetik retinopatiye ilerleme riski %26'dır.

3.3.1.4 Şiddetli non-proliferatif diabetik retinopati

Bu evrede 4-2-1 kuralı vardır. Bunlar, 4 kadranda da şiddetli hemorajiler, 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma, 1 veya daha fazla kadranda IRMA dır.

Bu evrede hastalar 4 ayda bir takip edilmeli. Proliferatif diabetik retinopati gelişme riski %50'dir. Floresein anjiyografi yapıldığında geniş alanda kapiller non-perfüzyon alanları görülebilir.

3.3.1.5 Çok şiddetli non-proliferatif diabetik retinopati

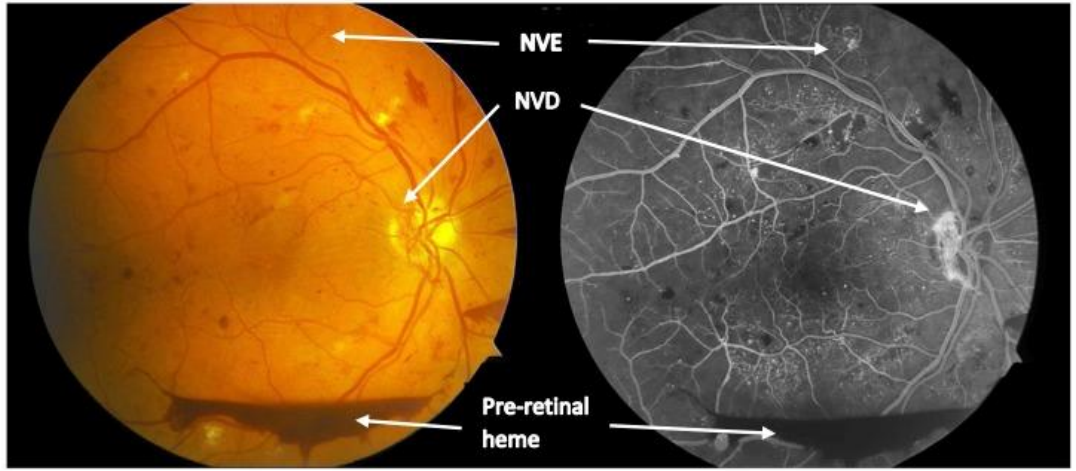
Bu evrede şiddetli NPDR'de olan kriterlerden iki veya daha fazlası vardır. 2-3 ayda bir takip edilmeli. Bir yıl içinde proliferatif diabetik retinopati gelişme riski %45'dir.

3.3.2 Proliferatif diabetik retinopati

Proliferatif ve proliferatif olmayan diabetik retinopati arasında ana ayırt edici özellik anormal yeni kan damarlarının varlığı veya yokluğudur (38). PDR'de optik diskte (NVD) veya retinanın herhangi bir yerinde (NVE) yeni damar oluşumu vardır (Şekil 4). Ayrıca iriste (NVI) ve açıda (NVA) yeni damarlar oluşabilir.

Diabetik mikrovasküler hastalığın kesin nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da uzun süre hiperglisemiye maruz kalmak biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere neden olur ve sonuçta endotel hasarına neden olur. Kapiller bazal membran kalınlaşması ve selektif perisit kaybı kapiller oklüzyona ve retinal non-perfüzyona neden olur (39). Non-perfüze iskemik retina alanlarından VEGF salgılanır.

VEGF, vasküler geçirgenlikte artışla ödeme ve yeni damar oluşumuna neden olur. PDR gelişmesi için retinanın dörtte birinden daha fazlasının non-perfüze olması gerektiği düşünülmektedir



Şekil 4.Yüksek riskli PDR fundus floresin anjiografi görüntüsü.Fundus foto disk neovaskülarizasyonu(NVD),retina neovaskülarizasyonu(NVE) ve pre-retinal hemorajiyi gösteriyor (38)

PDR tedavi edilmezse birçok komplikasyona neden olabilir. Bunlar, neovasküler glkom traksiyonel retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, katarakt ve görme kaybına neden olan maküla ödemi.

3.4. Diabetik Maküla Ödemi

Diabetik maküla ödemi, diabetlilerde görmede azalmanın en yaygın sebebidir. Diffüz fokal ve iskemik olarak 3 tür DMÖ vardır. Diffüz DMÖ, kapillerden yaygın sızıntı ile oluşan, FAZ'ı da içine alan iki veya daha fazla disk çapı büyüklüğündeki retinal kalınlaşmadır. Diffüz maküla ödemi oluşmasında iç kan-retina bariyerindeki bozukluğun yanı sıra, retina pigment epiteli bariyer ve pompa fonksiyonlarında bir

anomalinin yani dış kan-retina bariyerinin de bozulmasının rolü olduğu düşünülmektedir (40).

3.4.1. Klinik Olarak Anlamlı Maküler Ödem

Tedavide eşik değeri belirlemek için ETDRS klinik olarak anlamlı maküler ödem tanımı yapmıştır. Klinik muayene sonucuna göre tespit edilmektedir. Klinik olarak anlamlı maküler ödem olarak tanımlayabilmek için aşağıdaki 3 kriterden en az birine sahip olması gerekir:

1.Makula santraline 500 µm mesafe içinde retinal kalınlaşma

2.Makula santralinin 500 µm mesafe içinde retinal ödem ile birlikte eksüdaların olması. Retinal ödem 500 µm mesafe'nin dışında olabilir.

3.Makula santralinden 1 disk çapı alanda yerleşmiş 1 disk çap (1500 µm) yada daha fazla retinada kalınlaşma olması.

3.4.2. Diabetik Maküler Ödem Epidemiyolojisi

Diabetik maküla ödemi (DMÖ), fovea bölgesinde ödem veya retinal dokunun kalınlaşmasına bağlı olarak merkezi görmede azalmaya neden olur (41).

DMÖ'lü gözlerin %33'ünde tedavi edilmediği takdirde görme kaybı meydana gelmektedir (42) ve diabet hastalarının %6.8'inde DMÖ mevcuttur (43). DMÖ görülme prevalansının diabetin kontrolü ve süresi ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur.

Ayrıca, proteinüri ve hipertansiyon da DMÖ ile ilişkili faktörler arasındadır. DMÖ, DRP'nin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir (44). Fakat retinal kapiller bütünlüğün bozulup ödem oluşmasıyla, kapillerlerin oklüde olup neovaskülarizasyon oluşması aynı moleküler sebeplerle oluşmadığı için, bazen NPDR hastalarında ödem oluşabilmekte, bazen ise PDR hastalarında ödem oluşmamaktadır (45).

Glisemik kontrolün sıkı olması DMÖ gelişimi ve progresyonu açısından prediktördür.

Dislipidemi de DMÖ gelişimi için bağımsız risk faktörüdür. Bu etkinin lipid peroksidasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir (46). Gebelikte glisemik kontrol kötüyse ve preeklampsi de varsa DMÖ'nün progresyon gösterme ihtimali artar.

Katarakt ve DMÖ'sü olan hastalara katarakt operasyonundan önce DMÖ tedavisi yapılmalı. DMÖ tedavisi yapılmazsa operasyondan sonra beklenen görme artışı olmayabilir.

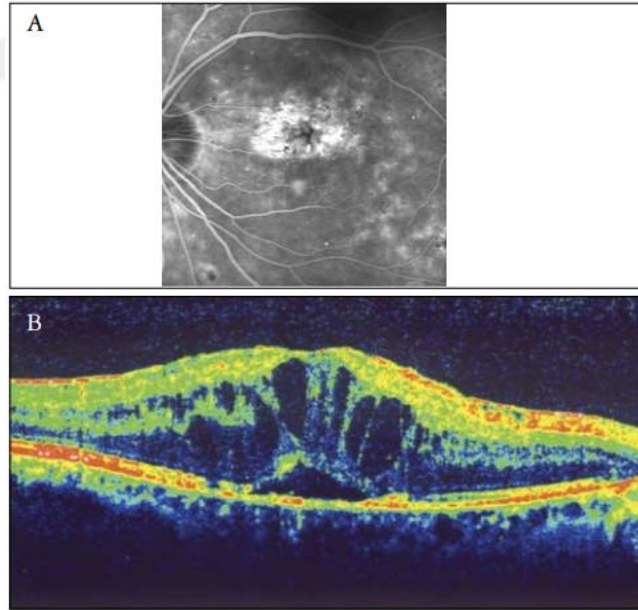
3.4.3. Diabetik Maküler Ödem Patolojisi ve Patofizyolojisi

Diabetin erken aşamalarında perisitlerde kayıp ve bazal membranda kalınlaşma sonucunda kapillerlerde hasar meydana gelir. Glisemik kontrol kötü devam ettikçe kapillerlerde oklüzyon ve mikroanevrizmalar gelişir. Retinada bulunan kapillerlerin endoteli vücudun diğer bölümlerindeki kapillerlerin endotelinden ayıran iki temel özellik mevcuttur. Bunlar, endotel hücreleri arasında iç kan retina bariyerini oluşturan sıkı bağlantılar ve transendotelyal transport veziküllerinin daha az olmasıdır. Hiperglisemi ile birlikte iç kan-retina bariyerinde bozulma sonucunda transendotelyal sıvı akımında artış olur. Retinadaki sıvı homeostazisi tam olarak bilinmese de retina kapillerindeki artan geçirgenlik sıvı geri alım kapasitesini geçtiği zaman ödem meydana gelir.

VEGF salınımindaki artış da DMÖ patogeneğinde etkili bir faktördür. VEGF'in damar oluşumunda etkili bir faktör olmasının yanısıra damar geçirgenliğini artırıcı bir rolü de olduğu hayvan ve insan modellerinde gösterilmiştir. Bundan dolayı DMÖ tedavisinde anti-VEGF'lerin önemli bir yeri vardır. Protein kinaz C β (PKC β) de hiperglisemi ile artan ve diabetle ilgili bazı patolojilerde rol alan bir moleküldür. Bu molekül, VEGF salınımına, vasküler geçirgenlik artışına, lökostazis anormal kan akımına ve anjiogenezis oluşumuna katkı sağlar. Ödemin ilk evrelerinde Müller hücrelerinde ve diğer glial hücrelerde de kompensatuvar olduğu düşünülen bir sıvı birikimi olmaktadır (47). Ciddi ödem oluşumunda kistler oluşabilir ve kistoid boşluklar ilk olarak dış pleksiform tabakada oluşmaktadır. Dış pleksiform tabakada oluşmasının 2 nedeni olduğu düşünülmektedir. Bunlar, dış pleksiform retinanın en gevşek ve en elastik tabakası olmasıdır. DMÖ ilerlemesi ve kronikleşmesi sonucunda retinanın tümünde kistler oluşur ve retina kalınlaşır.

Eğer hücreler kronik olarak değişikliğe uğramadıysa kistler tedaviye iyi yanıt verir. Floresein anjiyografi yapıldığında kistler, sızan sıvının göllenmesi ile geç fazda rahatça görülebilir.

DMÖ de subretinal sıvı FFA veya klinikle tespit edilemez. Sadece OKT ile görülebilir. Olguların çok büyük bir oranında seröz maküla dekolmanına kistoid maküla ödemi eşlik etmektedir. Bu nedenle iki patoloji arasında ilişki kurulmaya çalışılmış ve retina içinde biriken kistik sıvının retina altına sızarak dekolmana neden olduğu düşünülmüştür. Turgut ve ark. tarafından düzenlenen bir çalışmada ise HbA1c seviyesi ile seröz maküla dekolmanı varlığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiş ve bu ilişkinin diabetin kötü kontrolüne ve kronik seyrine bağlı olabileceği düşünülerek retina pigment epitelinin diabete bağlı olarak bozulmasının retina altı sıvı birikimine neden olabileceği iddia edilmiştir (48).Mekanizması günümüzde halen net olarak açıklanamayan bu tablonun OKT bulgusu çok tipiktir (Şekil 5).



Şekil 5. Diabetik makülopatide kistoid maküla ödemi, klinik muayene ile ya da flöresein anjiyografi (A) ile seröz maküla dekolmanı görünümünü engellemiştir ve bu nedenle bu olgularda OKT (B) kullanmadan seröz maküla dekolmanı teşhisi mümkün değildir (49)

DMÖ' de en önemli patolojilerden biri de sert eksüdalar. Dış pleksiform tabakada oluşur ve kronik fokal retina ödemi sebep olmaktadır. Eksüdalar, lipit ve lipoprotein yüklü makrofajlardan oluşmaktadır. Dislipidemi olan hastalarda daha fazla olmaktadır. DMÖ geriledikçe sert eksüdalar da gerileme göstermektedir.

DMÖ ile birlikte olan ERM ve vitreus traksiyonu gibi patolojiler DMÖ sonuç görme keskinliğini değerlendirmeyi zorlaştırabilir.

3.4.4. Diabetik Maküler Ödemin Optik Koherens Tomografi Görüntülemesi

OKT, diabetik maküla ödeminin tedavi ve takibinde önemli bir tanı yöntemidir. DMÖ, OKT görünümüne göre 4 şekilde incelenebilir. Bunlar:

1. Diffüz retinal kalınlaşma
2. Kistoid maküler ödem
3. Seröz maküla dekolmanı
4. Vitreoretinal arayüz anomalileri

Diffüz retinal kalınlaşma: Yaygın kapiller sızıntıdan meydana gelmektedir. Kistik maküla ödeme göre daha nadir görülür. Retina içinde kistik boşluk oluşmadan retina dokusu kalınlaşmaktadır. Kalınlaşma genellikle dış pleksiform tabakanın üstünde olmaktadır (21). Bazı olgularda kalınlaşmadan dolayı foveal çukurlaşmada silinme olur.

Kistoid maküler ödem: Çok daha sıklıkla görülür ve genellikle floresein anjiyografide tipik kistoid maküla ödemi bulguları ile birlikte. Bu tip olguların OKT kesitlerinde yansıma özelliği olmayan yada orta derecede yansıma özelliği olan retina içi yuvarlak boşluklar vardır. Kistler arasında retinadan oluşan septalar bulunmaktadır. Septaların oluşumundan sorumlu en önemli yapı Müller hücreleridir. FFA'da santral alanda tipik çiçek paterni mevcuttur.

Seröz maküla dekolmanı: Seröz maküla dekolmanı, üçgen yada oval şekilli tepesi genellikle fovea çukurluğuna denk gelen içinde yansıma bulunmayan tavanını retinanın oluşturduğu yapılardır. Seröz maküla dekolmanı, retina içi kistler gibi çok sayıda değil her zaman tek hipo-reflektif boşluktur. Fundus muayenesi ve flöresein anjiyografi ile teşhis edilmeleri mümkün değildir (21). Bu olgularda santral görmeden sorumlu fovea dekole olduğu için fotoreseptörlerde hasar gelişebileceği unutulmamalıdır.

Diffüz retinal kalınlaşma kistoid maküler ödemden daha nadir görülür ve tedaviye daha dirençlidir. Vitreoretinal arayüz anomalileri, vitreomaküler adezyon ya da traksiyon ve ERM şeklinde ortaya çıkmaktadır.

4. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT) ve KOROİD GÖRÜNTÜLEME

Optik koherens tomografi, non invaziv retina, vitreus ve optik sinir başının yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerini sağlayan görüntüleme sistemidir. B-mod USG'ye benzer bir çalışma prensibi vardır. Ancak, OKT'de ses dalgaları yerine kızılötesine yakın ışık interferometri kullanılır. Günümüzde kullanılan OKT spektral-domain ve swept source optik kohorens tomografidir. SD-OKT ile mekanik hareket elimine edilir ve aynı zamanda daha hızlı çözünürlüğü daha yüksek görüntüler elde edilir. OKT, retina içi yapıları değerlendirmek için geliştirilmiş bir görüntüleme sistemidir. Koroid, daha derin lokasyonu ve retina gibi farklı yansıma özelliğine sahip katları olmadığından OKT için ideal bir doku değildir. Nispeten yeni bir teknik olan, artırılmış derinlik görüntüleme optik koherens tomografisi yani EDI-OKT ile dalga boyu daha uzun ışık kullanılarak koroid kalınlığı hızlı ve hassas şekilde ölçülebilmektedir (50). Bu görüntüleme sistemi ile koroid damar yapıları görülebilmekte koroidin bitip skleranın başladığı hiper-reflektif çizgi seçilebilmekte ve retinanın her bölgesinden koroid kalınlığı ölçümleri yapılabilmektedir. Bu yöntem koroidin görüntülenmesi için kolay ve kabul edilebilir bir yöntem olarak vurgulanmaktadır.

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kayseri Şehir Hastanesi retina polikliniğine başvurmuş ve 18-70 yaş arası gözünde diabetik maküla ödemi ve seröz maküla dekolmanı olanla gözünde diabetik maküla ödemi olup seröz maküla dekolmanı olmayan hastalar dahil edildi. Haziran 2018 ile Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları ve OKT görüntüleri retrospektif olarak tarandı ve uygun olanlar çalışmaya dahil edildi. Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.(Etik Kurul Karar No:750,Tarih:06.12.2022)

5.1. Hasta Seçimi Ve Değerlendirilmesi

Etik kurul onayı alındıktan sonra, Haziran 2018-Haziran 2022 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Retina Birimi'ne başvuran hastaların retrospektif taraması yapıldı. Bu hastalardan çalışmaya dahil edilmeme kriterlerinden bir yada birkaçı olanlar çıkarıldıktan sonra 126 hastanın çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan çekim kalitesi yüksek (20 dB ve üstü) tek gözü dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriteri;

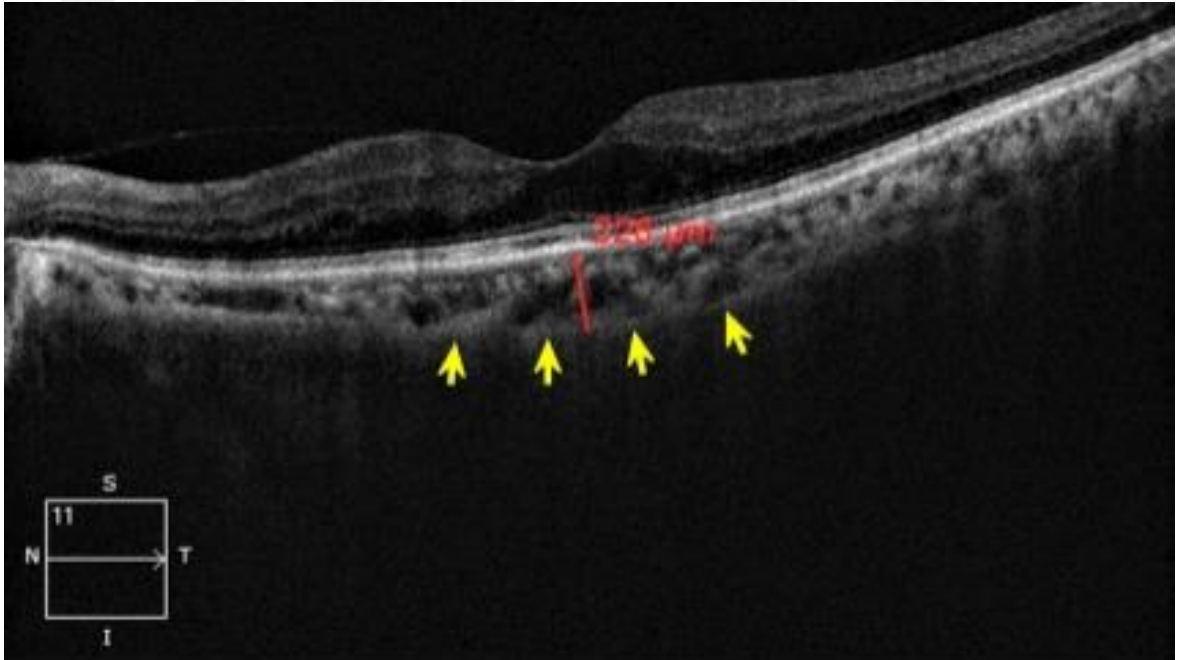
18-70 yaş arası gözünde seröz maküla dekolmanı olan ve olmayan tedavi görmemiş diabetik maküla ödemi olan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- ✓ Öncesinde komplike olmamış katarakt cerrahisi dışında geçirilmiş oküler cerrahisi olan
- ✓ Glokom veya herhangi bir optik sinir hasarı olması
- ✓ Sferik eşdeğer 6 diyoptri üzerinde olması
- ✓ Anizometri ($\geq 1,5$ D)
- ✓ Diabet dışında vasküler yatağı etkileyebilecek başka sistemik hastalığın olması
- ✓ Diabetik retinopati dışında başka retina hastalığı öyküsü olması
- ✓ Aksiyel uzunluğu 22.5 mm altında ve 24 mm üstünde olan hastalar

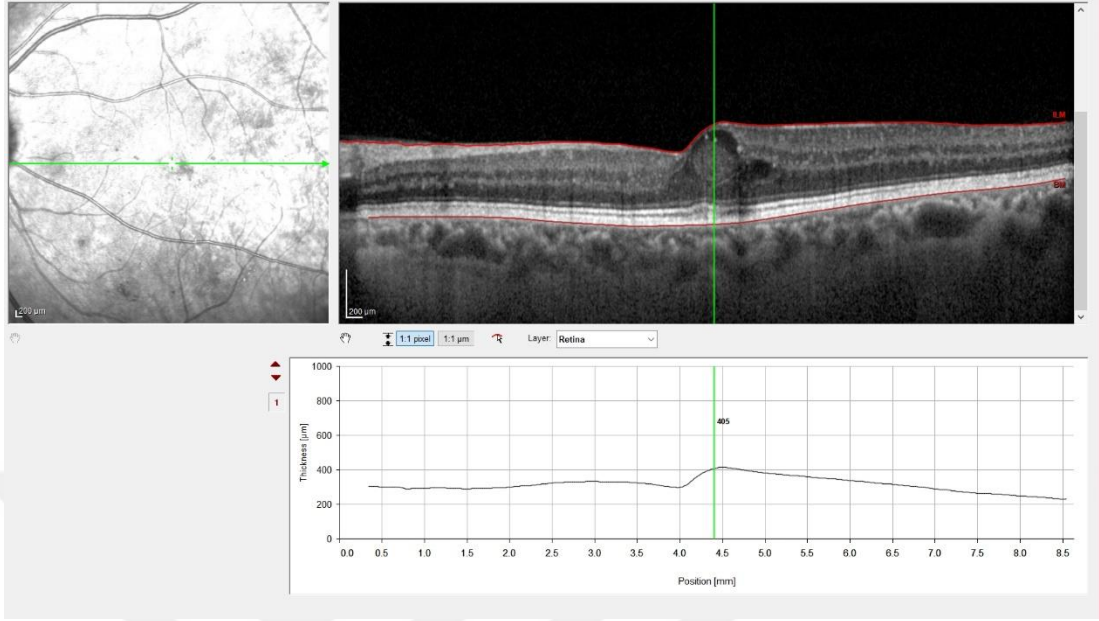
- ✓ Daha önce intravitreal enjeksiyon öyküsü olanlar
- ✓ Görmeyi azaltacak ortam ve lens opasitesi olanlar
- ✓ Vitreomaküler ara yüzey hastalığı olanlar
- ✓ Maküla lazeri yapılmış olan hastalar
- ✓ FFA'da maküler iskemi saptanması
- ✓ Kan şekeri regüle olmayan hastalar ($HbA1c \geq \% 9$)
- ✓ Kontrolsüz hipertansiyonu olanlar
- ✓ Düşük görüntü kalitesi ve tıbbi kayıtlarda eksik veri olması

Çalışmaya dahil edilen hastaların, yaş, cinsiyet, makülanın durumu, Logmar tabanlı en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, fundus incelemesi ve spektral domain EDI-OKT taramaları analiz edilip kaydedildi. EDI-OKT (*software version 5.6.4.0; Spectralis OCT Heidelberg Engineering, Dossenheim, Almanya*) görüntüsü kullanılarak santral fovea kalınlığı ve subfoveal koroid kalınlığı ölçülerek kaydedildi. Koroid kalınlığını ölçerken hiperreflektan olan RPE-Bruch membran tabakasının dış kenarından hiperreflektan koryoskleral bileşke çizgisinin iç kenarına olan vertikal mesafe değerlendirilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Koroid sınırı sarı oklarla gösterilmiştir, subfoveal koroid kalınlığı kırmızı çizgi ile gösterilmiştir.

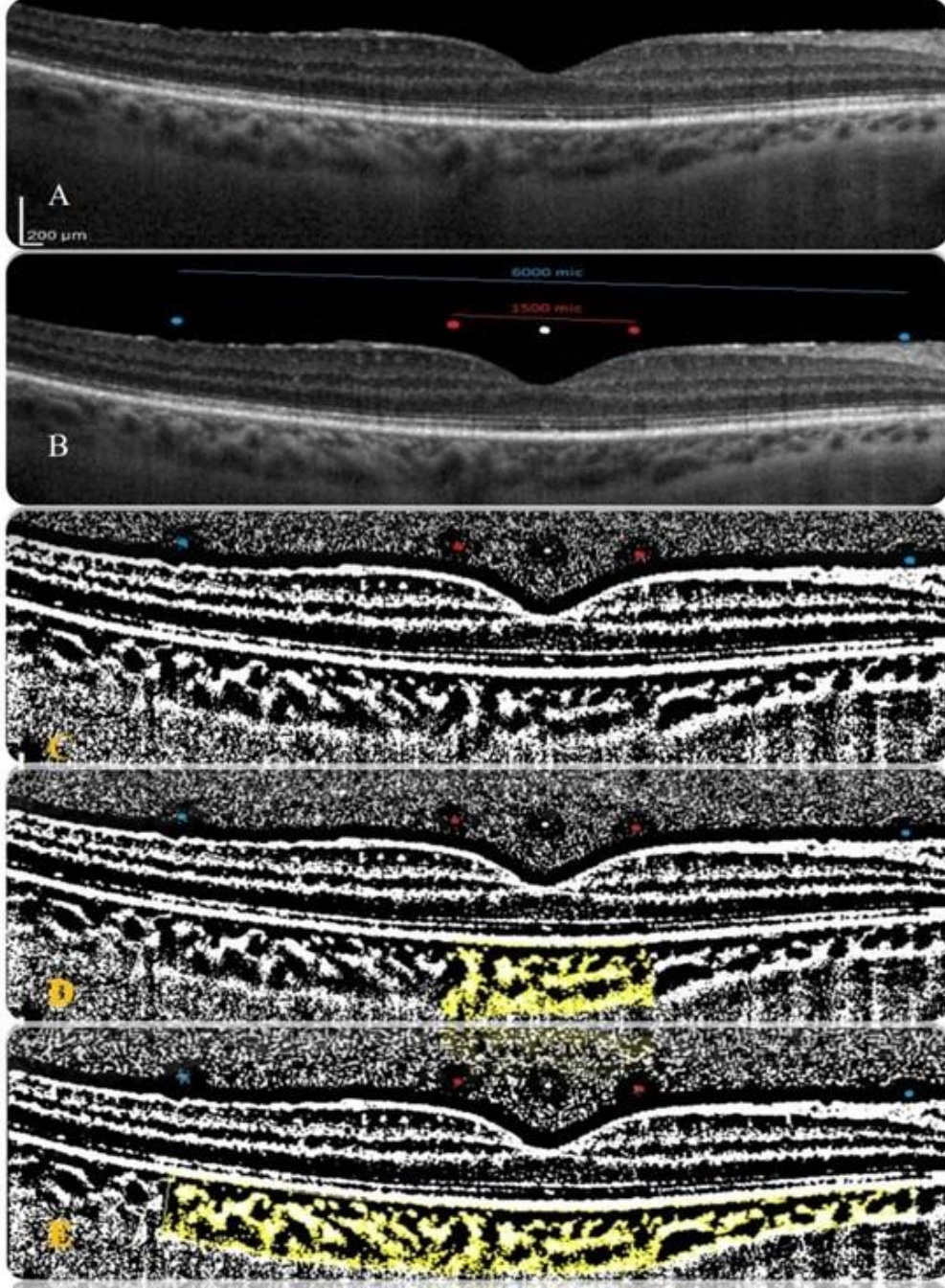
Santral maküla kalınlığı ölçümünde OKT’de kullanılan ölçüm tekniği Şekil 7 de verilmiştir.



Şekil 7. Santral Maküla Kalınlığı ölçümünde kullanılan teknik
(Kayseri Şehir Hastanesi Arşivinden)

Gözünde diabetik maküla ödemi ve seröz maküla dekolmanı olanla, diabetik maküla ödemi olup seröz maküla dekolmanı olmayan hastaların EDI-OKT görüntüleri kullanarak Image J (provided in the public domain by the National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; <http://imagej.nih.gov/ij/>) programı ile koroidal vasküler indeks (KVI) hesaplandı. KVI hesaplaması yapmak için EDI-OKT görüntüleri Image J programına yüklendi. “Çizgi” aracı seçilip EDI-OKT görüntüsünde bulunan sol alt köşedeki uzunluk ölçeği, piksel sayısına kalibre edildi. Sonrasında koroid ve sklera arayüzeyini daha kolay seçebilmek için görüntüler 8 bit’lik formata dönüştürüldü ve “otomatik yerel eşik” ten Niblack seçildi. Dönüştürülen EDI-OKT görüntüsünden “ilgilenilen bölge (ROI)” yi seçebilmek için “çokgen” aracı seçildi. Her bir görüntü için santral foveayı merkez alacak şekilde 1500 ve 6000 mikron uzunluğunda 2 ayrı ölçüm yapıldı. Her bir seçilen alan ROI yöneticisine kaydedildi. Vasküler yatağın daha iyi görülebilmesi için renk eşliğindeki ilk çubuk 0’a, ikinci çubuk 250’ye ayarlandı ve bu ikinci görüntü de ROI yöneticisine kaydedildi. Bu iki görüntü birleştirilerek ROI yöneticisi aracılığıyla ilk

ve son alanlar ölçülerek kaydedildi. Böylelikle elde edilen son alan, ilk alana böldükten sonra KVI elde edildi.(Şekil 8)



Şekil 8. KVI hesaplaması aşamaları A) EDI-OKT görüntüsünün Image J programına yüklenmesi, B) sol alt kadrantdaki yatay uzunluk skalası tanımlandıktan sonra 1500 ve 6000 mikron uzunluğunu gösteren belirteçlerin eklenmesi, C) görüntünün Niblack yerel eşiğine dönüştürüldükten sonraki görüntüsü, D) subfoveal (1500 mikron) ve E) 6000 mikron alandaki görüntülerin ROI yöneticisinde birleştirilmesi

5.2. İstatiksel Analiz

Verilerin istatiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılım analizi için Kolmogorov Simirnov testi yapıldı. Dataları tanımlamak için gerekli yerlerde 'ortalama±standart sapma (SS)', 'median', 'frekans' ve 'oran' kullanıldı. Kantitatif değerlerden normal dağılım gösterenler için t-test normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde regresyon korelasyon analizi kullanıldı. Analiz sonucunda p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

5.3. Bulgular

Gözünde diabetik maküla ödemi olup seröz maküla dekolmanı olmayan ile diabetik maküla ödemi ve seröz maküla dekolmanı olan gözlerin verileri karşılaştırıldı. Çalışmaya 126 hasta dahil edildi. Gözünde diabetik maküla ödemi olup seröz maküla dekolmanı olmayan hasta sayısı 90, gözünde diabetik maküla ödemi ve seröz maküla dekolmanı olan hasta sayısı ise 36 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 59'u (%47,6) kadın, 67'si (%52,4) erkekti. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,463$). Gözünde DMÖ olup SMD olmayan gözlerde ortalama yaş $64,17\pm7,40$, gözünde DMÖ ve SMD olan gözlerde ortalama yaş $62,86\pm9,75$ 'di ve iki grup arasında yaş açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,417$). Çalışmaya dahil edilen gözlerin 69'u (54,8) sağ, 57'si (45,2) sol gözdü ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,910$). Veriler 2 grup halinde incelendi.

Grup 1:DMÖ olan SMD olmayan hastalar, Grup 2:DMÖ ve SMD olan hastalardır. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 1-3'te** özetlenmiştir.

Tablo 1. Etkilenen gözlerin cinsiyet dağılımı

<i>n:126 Cinsiyet</i>					
			Kadın	Erkek	Toplam
<i>Grup</i>	<i>Grup 1</i>	<i>Sayı</i>	44	46	90
		<i>Grup içindeki %</i>	48,9%	51,1%	100%
	<i>Grup 2</i>	<i>Sayı</i>	15	21	36
		<i>Grup içindeki %</i>	41,7%	58,3%	100%
<i>Toplam</i>		<i>Sayı</i>	59	67	126
		<i>Grup içindeki %</i>	47,6%	52,4%	100%

p:0,463,Pearson Chi-Square n:örneklem sayısı

Tablo 2.Etkilenen gözlerin yön dağılımı

<i>n:126 Göz</i>					
			Sağ	Sol	Toplam
<i>Grup</i>	<i>Grup 1</i>	<i>Sayı</i>	49	41	90
		<i>Grup içindeki %</i>	54,4%	45,6%	100%
	<i>Grup 2</i>	<i>Sayı</i>	20	16	36
		<i>Grup içindeki %</i>	55,6%	44,4%	100%
<i>Toplam</i>		<i>Sayı</i>	69	57	126
		<i>Grup içindeki %</i>	54,8%	45,2%	100%

p:0,910,Pearson Chi-Square n:örneklem sayısı

Tablo 3.Etkilenen gözlerin yaş dağılımı

<i>n:126</i>	Yaş(Yıl)	
	<i>Grup 1</i>	<i>Grup 2</i>
Ort±SD	64,17±7,40	62,86±9,75
Anlamlılık Değeri	p=0,417	

t-testi ,n:örneklem sayısı

5.3.1 Görme Keskinliklerinin Değerlendirilmesi

Hastaların görme keskinliklerine Snellen eşeli ile bakıldı. İstatiksel analiz yaparken LogMAR ölçeğine çevrilerek değerlendirildi. DMÖ ve seröz maküla dekolmanı olmayan grupla, DMÖ ve seröz maküla dekolmanı olan grup EİDGK açısından karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

EİDGK ile submaküler ve subfoveal koroidal vasküler indeks, santral maküla kalınlığı ve subfoveal koroid kalınlığı arasında korelasyon testi yapıldı. Her iki grubun da EİDGK'ları ile santral maküla kalınlığı arasında negatif korelasyon mevcuttu ve istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Grup 1'in EİDGK'ları ile subfoveal koroid kalınlıkları, subfoveal ve submaküler KVI'leri arasındaki korelasyon istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,362$ $p=0,101$ $p=0,559$). Grup 2'nin EİDGK'ları ile subfoveal koroid kalınlıkları, subfoveal ve submaküler KVI'leri arasındaki korelasyon istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,159$ $p=0,852$ $p=0,682$).

Grupların EİDGK'ları **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Grupların EİDGK ile subfoveal koroid kalınlığı, submaküler ve subfoveal KVI ve santral maküla kalınlığı arasındaki korelasyon **Tablo 5**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.Grupların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK)

Ort±SD	EİDGK	
Grup 1	0,299±0,151	<i>p <0,001</i>
Grup 2	0,206±0,154	

t-Testi

Tablo 5. Grupların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği(EİDGK) ile subfoveal koroid kalınlığı subfoveal ve submaküler KVI ve santral maküla kalınlığı arasındaki korelasyon tablosu

	Subfoveal Koroid Kalınlığı	Subfoveal Koroidal Vasküler İndeks	Submaküler Koroidal Vasküler İndeks	Santral Maküla Kalınlığı
Grup 1 EİDGK	p=0,362 r =-0,097	p=0,101 r=0,342	p=0,559 r=0,062	p<0,001 r =-0,899
Grup 2 EİDGK	p=0,159 r=0,355	p=0,852 r=-0,032	p=0,682 r=0,071	p<0,001 r=-0,843

Pearson Korelasyon Testi

5.3.2 Göz İçi Basınçlarının(GİB) Değerlendirilmesi

Gözünde DMÖ olup seröz maküla dekolmanı olmayan grupla, DMÖ olup seröz maküla dekolmanı olan grup arasında göz içi basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,131). Ayrıca göz içi basıncı ile subfoveal koroid kalınlığı, subfoveal ve submaküler koroidal vasküler indeks arasında korelasyon testi yapıldı. Grup 1 ve Grup 2'nin göz içi basınçları ile subfoveal koroidal vasküler indeksleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,589,p=0,917).

Grup 1'in göz içi basınçları ile subfoveal koroid kalınlıkları ve submaküler koroidal vasküler indeksleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcut değildi (sırasıyla p=0,550, p=0,206).

Grup 2'nin göz içi basınçları ile subfoveal koroid kalınlıkları ve submaküler koroidal vasküler indeksleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcut değildi (sırasıyla p=0,122, p=0,908).

Grupların göz içi basınçları **Tablo 6'**da verilmiştir.

Grupların GİB'leri ile subfoveal koroid kalınlıkları, subfoveal ve submaküler koroidal vasküler indeksleri arasındaki korelasyon **Tablo 7'**de verilmiştir.

Tablo 6.Grupların göz içi basıncı(GİB) değerleri(mmHg)

Ort±SD	GİB	
Grup 1	13,92±2,58	<i>p =0,131</i>
Grup 2	13,17±2,38	

t-Testi

Tablo 7. Grupların GİB'leri ile subfoveal koroid kalınlıkları , subfoveal ve submaküler koroidal vasküler indeksleri arasındaki korelasyon tablosu

	Subfoveal Koroid Kalınlığı	Subfoveal Koroidal Vasküler İndeks	Submaküler Koroidal Vasküler İndeks
Grup 1 GİB	p= 0,550 r = 0,064	p=0,589 r =-0,058	p=0,206 r =0,134
Grup 2 GİB	p=0,122 r=-0,412	p=0,917 r=-0,018	p=0,908 r=-0,020

Pearson Korelasyon Testi

5.3.3 Santral Maküla Kalınlığının Değerlendirilmesi

Gözünde DMÖ olup SMD olmayan grupla, DMÖ ve SMD olan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (**p<0,001**).

Grupların santral maküla kalınlıkları **Tablo 8'** de gösterilmiştir.

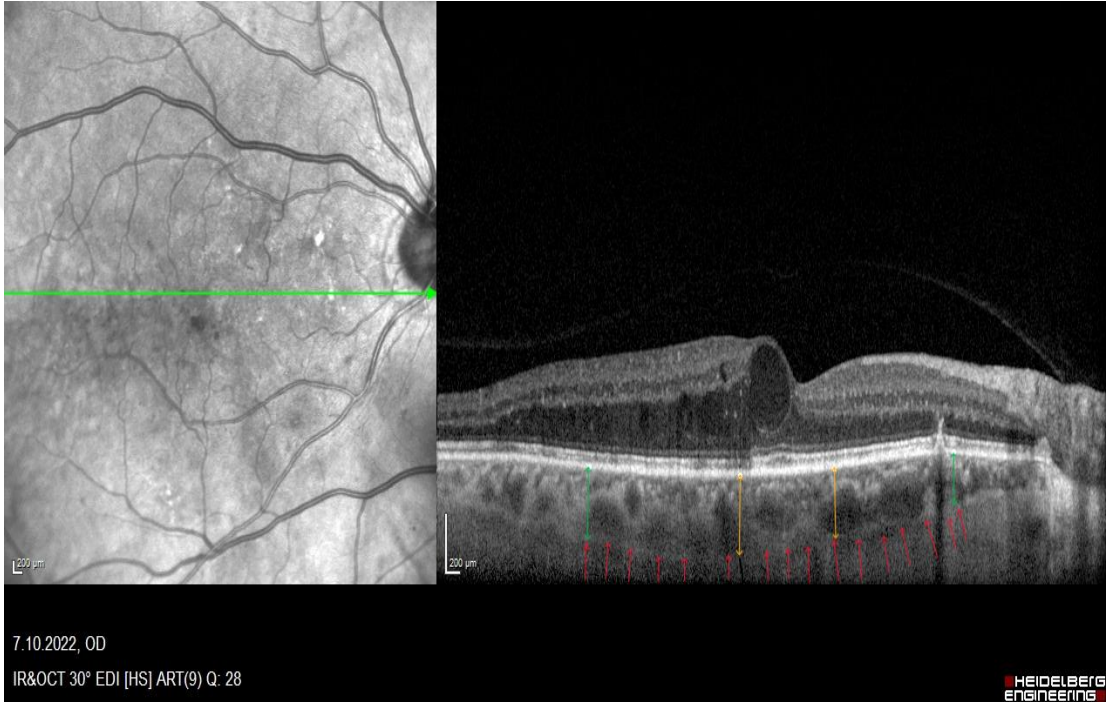
Tablo 8.Grupların santral maküla kalınlığı (SMK) değerleri(mikron)

Ort±SD	Santral Maküla Kalınlığı	
Grup 1	377±73,80	<i>p<0.001</i>
Grup 2	447±111,73	

t-Testi

5.3.4 Koroid Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Koroid kalınlıkları subfoveal (1500 mikron) ve submaküler (6000 mikron) alanda değerlendirildi. Grupların subfoveal koroid kalınlıkları kaydedildi. Ayrıca subfoveal 1500 mikron alanın nazal ve temporal sınırındaki koroid kalınlıkları ile foveayı merkez alacak şekilde submaküler 6000 mikron alanın nazal ve temporal sınırındaki koroid kalınlıkları kaydedildi (Şekil 9).



Şekil 9. Koroid sınırları kırmızı oklarla gösterilmiştir, subfoveal 1500 mikron içindeki nazal ve temporal bölge koroid ölçümleri sarı oklarla, submaküler 6000 mikron nazal ve temporal bölge koroid ölçümleri yeşil oklarla gösterilmiştir.

(OKT görüntüsü Kayseri Şehir Hastanesi arşivindedir.)

DMÖ olup SMD olan grupla, DMÖ olup SMD olmayan grup arasında subfoveal koroid kalınlığı ile subfoveal 1500 mikron alanın nazal ve temporal sınırındaki koroid kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,001$).

DMÖ olup SMD olan grupla, DMÖ olup SMD olmayan grup arasında submaküler 6000 mikron alanın temporal sınırındaki koroid kalınlıkları arasında

anlamli bir fark görülmemiştir (p=0,074). DMÖ olup SMD olan grupla, DMÖ olup SMD olmayan grup arasında submaküler 6000 mikron alanın nazal sınırındaki koroid kalınlıkları arasında anlamli bir fark tespit edilmiştir (p<0,001).

Grupların subfoveal koroid kalınlıkları, subfoveal 1500 mikron alanın nazal ve temporal sınırındaki koroid kalınlıkları ile submaküler 6000 mikron alanın nazal ve temporal sınırındaki koroid kalınlıkları **Tablo 9**'da verilmiştir.

Tablo 9.Grupların farklı alanlara göre koroid kalınlıklarının dağılımı (mikron)

Ort±SD	SFKK	SFNKK	SFTKK	SMTKK	SMNKK
Grup 1	248,21±21,10	231,31±29,74	231,10±25,82	195,31±28,60	180,31±35,56
Grup 2	280,64±27,71	257,19±33,94	257,39±28,86	205,67±30,37	194,50±36,02
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,074	p<0,001

t-Testi *SFKK:Subfoveal Koroid Kalınlığı *SFNKK:Subfoveal Nazal Koroid Kalınlığı

*SFTKK:Subfoveal Temporal Koroid Kalınlığı *SMTKK:Submaküler Temporal Koroid Kalınlığı

*SMNKK:Submaküler Nazal Koroid Kalınlığı

5.3.5 Koroidal Vasküler İndekslerin Değerlendirilmesi

Koroid fonksiyonlarını daha iyi değerlendirmek için grupların subfoveal (1500 mikron) ve submaküler (6000 mikron) alandaki KVİ'lerine bakıldı. DMÖ ve SMD olmayan grupla, DMÖ olup SMD olan grup arasında subfoveal ve submaküler koroidal vasküler indeks açısından istatistiksel olarak anlamli fark olmadığı tespit edildi (sırasıyla p=0,142,p=0,468).

Grupların submaküler ve subfoveal KVİ'leri **Tablo 10**'da verilmiştir.

Tablo 10.Grupların subfoveal (1500 mikron) ve submaküler (6000 mikron) KVİ değerleri

Ort±SD	Subfoveal KVİ	Submaküler KVİ
Grup 1	0,634±0,031	0,630±0,025
Grup 2	0,625±0,033	0,634±0,034
P	p=0,142	p=0,468

t-Testi

6.TARTIŞMA

Diabetes mellitus ve buna bağlı gelişen retinopati, diabetik hastaları ileri yaşlarda sıkça karşılaştığı yaşam kalitesini tehdit eden kronik sorunların başında gelmektedir. Diabetik hastalarda görme azalmasının en sık nedeni DMÖ'dür.

DMÖ etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamasa da, iç ve dış kan retina bariyerlerinin bozulması ile birlikte retina damarlarındaki geçirgenlik artışının neden olduğu üzerinde durulmaktadır (51). DMÖ, optik koherens tomografide (OKT) süngerimsi retinal şişme, kistoid maküler ödem (KMÖ), seröz maküla dekolmanı (SMD) ve vitreomaküler arayüz anormallikleri olmak üzere farklı morfolojik paternler göstermektedir (16)(52). Günümüzde diabetik makülopatinin SMD nedenlerinin başında geldiği belirtilmektedir (53). DMÖ'de SMD ilk olarak Otani ve arkadaşları'nın 1999 yılında yayınladıkları makalede %15 oranında bildirilmiştir (16).

Literatürü incelediğimizde bu konudaki çalışmalar oldukça az sayıdadır. Otani'den sonra, 2007'te Kang (54) bu oranı %14,5, 2005 yılında Özdemir ve ark. (17) diabetik kistoid maküler ödeme eşlik eden seröz maküla dekolmanı sıklığını %46 olarak Sönmez ve ark. (55) 2007'deki çalışmalarında %22,9 olarak, 2009'da Koleva Georgieva ve ark. (56) 79 gözün 9'unda (%11,4) ve 2010'da Turgut ve arkadaşları (57) ise bu oranı %20,10 olarak bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda sıklığın %11 ile %46 arasında değiştiği görülmektedir. Bu çalışmamızda göz sayısı olarak değerlendirdiğimizde 126 hastanın 36'sında (%28,5) SMD tespit ettik. Bulduğumuz oranın literatürde tespit edilen oranlara yakın olduğunu saptadık. Literatüre bakıldığında SMD oranının yıllara göre artma eğiliminde olduğu görülmektedir. OKT'nin ilk kullanıma girdiği yıllarda düşük çözünürlüğü olduğu için SMD tanısı atlandığı düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda DMÖ ve SMD olan hastalarla DMÖ olup SMD olmayan hastaların EİDGK'ları arasındaki farkı anlamlı bulduk. Yaya ve ark. (58) yapmış oldukları çalışmada ise DMÖ ve SMD olan grupla, DMÖ olup SMD olmayan grup arasında EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Literatüre bakıldığında bazı yazarların görme keskinliği ile seröz maküla dekolmanı bulunması arasında ilişkinin olmadığını ileri sürerken (59), bazı yazarlar ise seröz maküla dekolmanı ve dış nükleer retinal tabakalarda büyük retinal kistlerin bulunmasının retina fonksiyonu üzerinde negatif etkisi olan en önemli 2 faktör olarak belirtmişlerdir (60). Çalışmamızda EİDGK ile subfoveal koroid kalınlığı arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Wang'ın yapmış olduğu çalışmada da EİDGK ile subfoveal koroid kalınlığı arasında ters korelasyon olduğu bulunmuştur (61).

Çalışmamızdaki hastaların gözünde DMÖ ve SMD olan grupla gözünde DMÖ olup SMD olmayan grubun GİB'leri arasındaki farkı anlamlı bulmadık. Maul ve ark. (62) yaptıkları çalışmada EDI-OKT kullanarak ölçtükleri koroid kalınlığı ile yaş, aksiyel uzunluk ve sinir lifi tabakası gibi parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sonuç olarak glkom şüphesi bulunan ve glkom tanısı konulmuş hastaların peripapiller ve maküler koroid kalınlıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun gibi birçok çalışma da glkomun koroid kalınlığına etkisi olmadığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da göz içi basınçla subfoveal koroid kalınlığı arasında korelasyon testi yapılmıştır. DMÖ ve SMD olan grupta aralarında negatif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca çalışmamızda göz içi basıncı ile koroidal vasküler indeks arasındaki korelasyonu da değerlendirdik. Literatüre bakıldığında Park ve ark. (63) yapmış olduğu glkom ve koroidal vasküler indeks arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada glkomda koroidal vasküler indeksin azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise göz içi basıncı ile koroidal vasküler indeks arasındaki korelasyonu anlamlı bulmadık. Ancak bizim yaptığımız çalışmada glkom dışlama kriteri olduğu için göz içi basıncı ile koroidal vasküler indeks arasındaki ilişkiyi göstermede kısıtlılık olduğu düşünülmektedir.

Makülanın santrali fovea olup, koni fotoreseptörlerinin en yoğun olduğu ve santral görmeden sorumlu olan bölgedir. Çalışmamızda DMÖ ve SMD olan ve DMÖ olup SMD olmayan grubun santral maküla kalınlıklarına baktık ve iki grup arasında anlamlı bir fark tespit ettik. Yaya ve ark.'nın (58) yapmış olduğu diabet ve seröz maküla dekolmanı çalışmasında seröz maküla dekolmanı olan gözlerde daha yüksek ortalama santral maküla kalınlığı saptanmıştır. Çalışmamızda santral maküla kalınlığı

ile EİDGK arasındaki ilişkiyi de inceledik. Santral maküla kalınlığı ile EİDGK arasında güçlü bir negatif korelasyon tespit ettik. Yapılan birçok çalışmada santral maküla kalınlığı ile görme keskinliği arasında korelasyon olduğu vurgusu yapılmıştır. Diabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı tarafından yapılan bir çalışmada konuyla ilgili yapılan çalışmalar sentezlenmiş ve dahil edilen çalışmaların yarısında görme keskinliği ile maküla kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş ancak çalışmalarda korelasyon gücü büyük ölçüde farklı olarak tespit edilmiştir (64). Ayrıca daha önceki birçok çalışmada özellikle ortalama santral maküla kalınlığındaki artışın tedavi uygulamaları ve tedavi etkinliği açısından gösterge olduğu ifade edilmiştir (64)(65) .

Koroid, dış retinal yapıların vasküler desteğinden sorumludur. Yapısal ve işlevsel olarak normal bir koroidal vasküler yapı, retina işlevi için gereklidir. DMÖ'nün patogenezi, uzun süre floresein anjiyografide görülen retinal vasküler hiperpermeabiliteye bağlanmaktaydı. Klinik ve deneysel bulgular, diabette koroidal vaskülopatinin diabetik retinopatinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (66)(67). Santral görmeden sorumlu olan fovea metabolik sirkülasyona en fazla ihtiyaç duyan yerdir. Bu metabolik sirkülasyonun önemli bir parçası olan koroiddir. Bu yüzden özellikle subfoveal koroid birçok çalışmada incelenmiştir. Gelişmiş derinlik görüntüleme (EDI) yazılımı, koroid kalınlığının son derece güvenilir ve tekrarlanabilir ölçümünü sağlar (68). Diabette koroidal kalınlık çalışmaları, diabetik retinopati gözlerde koroidal kalınlaşma (2), incelmeye (8)(69) ve değişiklik olmadığını (5)(70), öne süren bazı raporlarla farklı sonuçlar vermişlerdir. Bizde çalışmamızda patogenezi tam olarak anlaşılabilen SMD de koroidin rolünü anlamak için subfoveal koroid kalınlığı başta olmak üzere birçok farklı bölgeden koroid kalınlıklarını inceledik. DMÖ ve SMD olan grupla DMÖ olup SMD olmayan grubun subfoveal koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü. DMÖ ve SMD olan grubun ortalama subfoveal koroidinin daha kalın olduğunu tespit ettik. Literatüre bakıldığında Xu ve ark.'nın (71) yapmış olduğu çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde DMÖ ve SMD olan grubun subfoveal koroidleri daha kalın bulunmuştur. Wang ve ark.'nın (72) yapmış olduğu çalışmada da anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen DMÖ ve SMD olan grubun subfoveal koroidleri daha

kalın bulunmuştur. Hu YJ'nin (73) yapmış olduğu çalışmada da benzer bulgular ortaya çıkmıştır. SMD ve DMÖ olan grupta subfoveal koroidin daha kalın olması SMD oluşum patogenezinde koroidin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Campos ve ark. (74), DR'li hastaların koryokapillarislerinde alkalen fosfataz aktivitesindeki azalma ve nitrik oksit salınımının, kan-retina bariyerini tahrip eden ve SRD oluşumuna yol açan koroidin enflamasyonunu ve iskemisini indüklediğini gösterdi. DMÖ, inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilebilir.

Bununla uyumlu olarak özellikle DMÖ'de SMD varlığının, artan bir inflamatuvar durum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (75). Daha yüksek intravitreal IL-6 düzeylerinin SMD ile korele olduğu gösterilmiştir (16). Çok işlevli bir sitokin olarak IL-6'nın, hem artmış vasküler geçirgenlik hem de anjiyogenez açısından bağışıklık süreçlerini düzenlemede temel roller oynadığı bilinmektedir (76). SMD ve DMÖ olan grupta subfoveal koroidin daha kalın olmasını artan inflamasyonla açıklayabiliriz. Birçok çalışmada sadece subfoveal değil parafoveal ve perifoveal alanlar başta olmak üzere çeşitli bölgelerden koroid kalınlıkları ölçülmüş, birçok patolojide koroid kalınlıklarının değiştiğini ve bu değişimin retinal fonksiyonların bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda subfoveal koroid kalınlığı yanısıra subfoveal 1500 mikron ve submaküler 6000 mikron alanın temporal ve nazal sınırındaki koroid kalınlıklarını değerlendirdik. DMÖ ve SMD olan grupla DMÖ olup SMD olmayan grup arasında subfoveal 1500 mikron alanın temporal ve nazal sınırındaki koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir fark tespit ettik. SMD foveal bölgede olduğu için subfoveal 1500 mikron alandaki koroidin SMD olan grupta daha kalın olması da yine koroidin SMD oluşumunda önemli bir rol oynadığını destekler. Submaküler 6000 mikron alanın temporal sınırındaki koroid kalınlıklarında ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulmadık. DMÖ ve SMD olan grubun submaküler 6000 mikron alandaki nazal koroidlerini SMD olmayan gruba göre daha yüksek tespit ettik. Optik sinire yakın nazal koroidin vasküler yoğunluğu daha fazla olduğu için inflamasyon gelişimine daha yatkın olduğunu düşündük. Bu yüzden SMD olan grupta nazal koroidin daha kalın olabileceği sonucuna vardık.

Retinanın metabolik sirkülasyon ve perfüzyonunda önemli rolü olan koroidal vasküler sistemi değerlendirmede OKT yetersiz kalmaktadır. Retinanın ve koroidin damar yapılarını değerlendirmek için geliştirilen optik koherens tomografi-anjiyografi (OKTA) ile koroidin sadece yüzeysel koryokapillaris tabakası değerlendirilebilmektedir. Sinyal zayıflaması nedeniyle derin koroidal vasküler yapıları değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bu yapıları değerlendirmek üzere ilk olarak Sonoda ve ark. halka açık bir program olan Image J programı aracılığıyla EDI-OKT görüntülerindeki yapıları analiz etmiş, luminal stromal alanları belirlemiştir (77). Sonrasında Agrawal ve ark., bunu geliştirerek luminal alanların toplam koroidal alana bölünmesiyle hesaplanan koroidal vasküler indeksi dile getirmişlerdir (78). Koroidal vasküler indeks, çeşitli retinal ve koroidal hastalıkların ve vasküler veya enflamatuar kaynaklı olanlar dahil sistemik durumu olan hastaların erken tanı progresyon takibi ve sınıflandırılmasında belirteç olarak önerilmiştir (13). Koroid kalınlığı fizyolojik ve patolojik birçok faktörden etkilenebilmektedir. Koroidal vasküler indeks ise koroid vaskülaritesindeki değişiklikleri değerlendirmek için nispeten kararlı bir parametre olarak kabul edilir (11). Literatürü taradığımızda DMÖ ve SMD olan hastaların KVI'lerine bakılmadığını tespit ettik ve çalışmamızda bu konuyu ele aldık. Gupta ve ark. sağlıklı gözlerle karşılaştırıldığında DMÖ olan DR'li gözlerde KVI'in önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir (14). Kim ve ark. yapmış olduğu çalışmada da diabetli hastalarda DR yokluğunda bile KVI'de bir azalma gözlenmiş ve DR'nin şiddeti ile birlikte daha fazla bir azalma görülmüştür (15). DMÖ olan hastalarda koryokapillaris ile daha büyük koroidal damarların hasar görmesi ve koroidal kan akışında düşüş olması KVI'deki azalmanın nedeni olarak düşünülmektedir.

Literatüre bakıldığında, seröz maküla dekolmanının patogenezi halen tartışılmaktadır. Weinberg ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada retinal veya koroidal dolaşımdan subretinal boşluğa drenaj kapasitesini aşan sızıntının ana mekanizma olduğu düşünülmüştür (79). Ravalico & Battalia 'ye göre, sıvının sadece drenaj kapasitesini aşması değil, aynı zamanda retina pigment epitelinin işlevindeki bir bozuklukla da bağlantılıdır (80).

Bizde çalışmamızda SMD'deki sıvının kaynağını daha iyi anlayabilmek için SMD olan ve olmayan grubun KVI'lerini karşılaştırdık. İki grup arasında subfoveal (1500 mikron) ve submaküler (6000 mikron) KVI açısından anlamlı bir fark bulmadık. KVI'leri arasında fark olmadığı için subretinal sıvının daha çok retinal kaynaklı olduğunu düşündük. SMD ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızı desteklemektedir. Kang ve ark. (54) diabetik gözlerde seröz maküla dekolmanı insidansının retinal vasküler hiperpermeabilite ile arttığını göstermiştir. Murakami ve ark. (81) floresein anjiyografi ile yapmış olduğu çalışmada, DMÖ'deki floresans seviyeleri ile foveal patomorfolojik özellikler arasında bir korelasyon göstermiş, bu da ciddi vasküler sızıntının kısmen foveal SRD oluşumuna katkıda bulunduğunu düşündürmüştür.

Muraoka ve ark.'nın (82) yapmış olduğu çalışmada süperotemporal ve inferotemporal venüllerin daha büyük ortalama çapları ile perifoveal kalınlaşma ve foveal SRD arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Subretinal sıvının kaynağının maküla ödemi kaynaklı olduğunu öne süren teoriler de mevcuttur. Maküla ödemindeki kistoid boşluklar müller hücrelerinde traksiyon oluşturur ve bunun sonucunda ELM de hasar meydana gelir. ELM, iç retina ile dış retina arasında hareketi kısıtlayan bir bariyer görevi görür. ELM'nin bozulmasıyla kistoid boşlukta sıvı subretinal boşluğa sızabilmekte ve bu da SMD oluşumuna neden olabilmektedir. Xu ve ark.'nın (71) yapmış olduğu çalışmada da ELM'nin bozulmasının SMD olan grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir. ELM'nin bütünlüğü ile SMD varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Ayrıca, DMÖ' de tedavi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda maküla ödemi ve SMD olan hastalarda maküla ödeme yönelik uygulanan tedavilerde ödem ile birlikte SMD büyüklüğündede azalma saptanmış. Bu da subretinal sıvının maküla ödemi kaynaklı olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, SMD olan DMÖ'lü gözlerde subfoveal koroidlerinin SMD olmayan gözlerle göre daha kalın olduğunu gösterdi. SMD olan DMÖ'lü gözlerle SMD olmayan DMÖ'lü gözlerin koroidal vasküler indeksleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu da bize seröz maküla dekolmanındaki sıvının koroidal vasküler sistemden kaynaklanmadığını düşündürdü. Seröz maküla dekolmanının fizyopatolojisini anlayabilmek tedavi

seçeneklerini belirlemek ve prognoz için daha buyk hasta grupları ile uzun donemli çalışmalar yapılmalıdır.



7. SONUÇLAR

- I. Çalışmamızda EİDGK SMD olan grupta daha düşük bulundu.
- II. Çalışmamızda Santral Maküla Kalınlığı ile EİDGK arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı.
- III. SMD olan grubun subfoveal koroidleri daha kalın bulundu.
- IV. SMD olan grubun subfoveal 1500 mikron alanın nazal ve temporal sınırındaki ile submaküler 6000 mikron alanın nazal sınırındaki koroid daha kalın bulundu.
- V. SMD olan grupla olmayan grup arasında koroidal vasküler indeks açısından fark saptanmamıştır.

8. KAYNAKÇA

1. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, Del Turco C. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2013 Feb;50(1):1-20. doi: 10.1007/s00592-012-0449-3
2. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 May 9;54(5):3378-84. doi: 10.1167/iovs.12-11503
3. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes.* 2011 Jun 15;2(6):98-104. doi: 10.4239/wjd.v2.i6.98
4. Cao J, McLeod S, Merges CA, Luty GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol.* 1998 May;116(5):589-97. doi: 10.1001/archophth.116.5.589
5. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Sep 7;53(10):6017-24. doi: 10.1167/iovs.12-9692
6. Esmaelpour M, Považay B, Hermann B et al Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul 15;52(8):5311-6. doi: 10.1167/iovs.10-6875
7. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, Pilotto E, Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina.* 2012 Oct;32(9):1781-90. doi: 10.1097/IAE.0b013e31825db73d
8. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2012 Mar;32(3):563-8. doi: 10.1097/IAE.0b013e31822f5678.
9. Melancia D, Vicente A, Cunha JP, Abegão Pinto L, Ferreira J. Diabetic choroidopathy: a review of the current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016 Aug;254(8):1453-1461. doi: 10.1007/s00417-016-3360-8
10. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2015 Nov;49:67-81. doi: 10.1016/j.preteyeres
11. Iovino C, Pellegrini M, Bernabei F, Borrelli E, Sacconi R, Govetto A, et al. Choroidal Vascularity Index: An In-Depth Analysis of This Novel Optical Coherence Tomography Parameter. *J Clin Med.* 2020 Feb 21;9(2):595. doi: 10.3390/jcm9020595
12. Kim M, Choi SY, Park YH. Quantitative analysis of retinal and choroidal microvascular changes in patients with diabetes. *Sci Rep.* 2018 Aug 14;8(1):12146. doi: 10.1038/s41598-018-30699-w
13. Agrawal, R.; Ding, J.; Sen, P.; Rousselot, A.; Chan, A.; Nivison-Smith, L. et al. Exploring choroidal angioarchitecture in health and disease using choroidal vascularity index. *Prog Retin Eye Res.* 2020 Jul;77:100829. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100829

14. C. Gupta, R. Tan, C. Mishra et al., Choroidal structural analysis in eyes with diabetic retinopathy and diabetic macular edema-A novel OCT based imaging biomarker. PLoS One. 2018 Dec 11;13(12):e0207435. doi: 10.1371/journal.pone.0207435
15. Kim M, Ha MJ, Choi SY, Park YH. Choroidal vascularity index in type-2 diabetes analyzed by swept-source optical coherence tomography. Sci Rep. 2018 Jan 8;8(1):70. doi: 10.1038/s41598-017-18511-7
16. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 1999 Jun;127(6):688-93. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00033-1
17. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. Acta Ophthalmol Scand. 2005 Feb;83(1):63-6. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00387.x
18. Gaucher D, Sebah C, Erginay A, Haouchine B, Tadayoni R, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2008 Feb;145(2):289-296. doi: 10.1016/j.ajo.2007.09.029
19. Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2005 Aug;140(2):200-6. doi: 10.1016/j.ajo.2005.02.053.
20. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. Dev Ophthalmol. 2016;55:7-17. doi: 10.1159/000431128.
21. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Optik Koherens Tomografi ve Normal Retina. eds. Maküla Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. ed. Güneş Tıp Kitabevi; 2015:1-23.
22. Sebag J. Posterior Vitreous Detachment. Ophthalmology. 2018 Sep;125(9):1384-1385. doi: 10.1016/j.ophtla.2018.05.018
23. Milam AH, Smith J, John SK. Anatomy and Cell Biology of the Human Retina. In: William Tasman, Edward A Jaeger, Thomas David Duane, eds. Duane' s Clinical Ophthalmology. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
24. Schubert H. Structure and function of the neural retina. In: Myron Yanoff, Jay S. Duker, eds. Myron Yanoff & Jay S. Duker Ophthalmology. 3rd ed. ; 2009:511-522.
25. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of its myth and reality. Prog Retin Eye Res. 2001 Sep;20(5):563-93
26. Basic Anatomy. In: American Academy of Ophthalmology BCSC. Section 12, Retina and Vitreous, 2018-2019 ; :5-20.
27. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Progress in Retinal and Eye Research. 2010 Mar;29(2):144-168. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.12.002
28. Salmon F.J. Akkiz Maküla Hastalıkları. In: Akova Aydın Y, Dönmez O eds. Kanski Klinik Oftalmoloji .9rd ed. Güneş Tıp Kitabevi; 2021:556-557

29. Weiter JJ, Schachar RA, Ernest JT. Control of intraocular blood flow. I. Intraocular pressure. *Invest Ophthalmol.* 1973 May;12(5):327-31
30. Remington LA. Chapter 4 Retina. In: Falk K, Hart CM, eds. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System.* 3rd ed. Elsevier; 2012:61-92.
31. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA.* 2007 Aug 22;298(8):902-16. doi: 10.1001/jama
32. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM; UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol.* 2004 Nov;122(11):1631-40. doi: 10.1001/archophth.122.11.1631
33. Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12;338(7):436-45. doi: 10.1056/NEJM199802123380706
34. Elnor SG, Strieter R, Bian ZM, Kunkel S, Mokhtarzaden L, Johnson M, Lukacs N, Elnor VM. Interferon-induced protein 10 and interleukin 8. C-X-C chemokines present in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1998 Dec;116(12):1597-601. doi: 10.1001/archophth.116.12.1597
35. Altomare E, Grattagliano I, Vendemaile G, Micelli-Ferrari T, Signorile A, Cardia L. Oxidative protein damage in human diabetic eye: evidence of a retinal participation. *Eur J Clin Invest.* 1997 Feb;27(2):141-7. doi: 10.1046/j.1365-2362.1997.780629.x
36. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Crescentini A, Lizzio S, Russo A, Tonutti L, Taboga C. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1998 Sep;21(9):1529-33. doi: 10.2337/diacare.21.9.1529
37. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006 Dec;142(6):961-9. doi: 10.1016/j.ajo.2006.06.068
38. Chaudhary S, Zaveri J, Becker N. Proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Dis Mon.* 2021 May;67(5):101140. doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101140
39. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2012 Mar 29;366(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMra1005073
40. Yanyalı A, Karaağaç H, Bayrak Y, Özmen D, Nohutçu A.F. Diffüz Diabetik Maküla Ödemli Olgularda Grid Laser Fotokoagülasyon Sonrası Görsel Sonuçları Etkileyen Risk Faktörleri. 2003, T. Of. Gaz. 33, 394-400
41. Pelzek C, Lim JJ. Diabetic macular edema: review and update. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002 Dec;15(4):555-63. doi: 10.1016/s0896-1549(02)00043-3
42. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Photocoagulation for diabetic macular edema : ETDRS report No 4. *Int Ophthalmic Clin.* 1987;27:265-72.

43. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-564
44. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102(1):7-16
45. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Case reports to accompany Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reports 3 and 4. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987; 27:273-333
46. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care*. 2003; 26:810-818
47. 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(2):375- 86
48. Turgut B, Gul FC, Ilhan N, Demir T, Celiker U. Comparison of serum glycosylated hemoglobin levels in patients with diabetic cystoid macular edema with and without serous macular detachment. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58:381-4
49. Özdemir H, Karaçorlu M, Arf S, Şentürk F. Seröz Maküla Dekolmanları. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2012; 42;2 doi: 10.4274/tjo.42.0316
50. Yıldırım G, Şahlı E, Alp N. M.Graves Oftalmopati de Proptozisin Koroid Kalınlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol* 2020;50:221-227.
51. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999 Dec;14(4):223-32. doi: 10.3109/08820539909069541
52. Özcura F, Aydın S. Diyabetik makula ödemi. *D.Ü.Fen Bilimleri Enstitüsü.* 2007;14:129-134.
53. Özdemir H. Retinanın damarsal hastalıklarında seröz maküla dekolmanı *RetVit.* 2011;19:79-82.
54. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:313-322
55. Sönmez A, Erbil HH, Yaylalı SA, Akçakaya AA, Acar H, Karakurt Y. Diyabetik makula ödeminde florosein anjiyografi ve optik koherens tomografi bulgularının ilişkisi. *Ret-Vit.* 2007;15:165-169.
56. Koleva – Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1461- 1469.
57. Turgut B, Bilir N, Çeliker Ü, Demir T, Gül FC. Diyabetik makuler ödemde seröz makula dekolmanı sıklığı. *Fırat Tıp Dergisi.* 2010;15:137-139.

58. Yaya O, İnan T, Ayrançioğlu B.N, Önder F. Diabetik Makuler Ödemde Seröz Makula Dekolmanı Sıklığı. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. 2015 May;45(3):92-96 doi: 10.4274/tjo.57805
59. D. Gaucher, C. Sebah, A. Erginay et al., Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):289-296. doi: 10.1016/j.ajo.2007.09.029
60. Deák GG, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6710-4. doi: 10.1167/iovs.09-5064
61. Wang S, Lin S, Zheng Y, Di F, Cao X, Liu C, et al. Association of choroidal thickness with diabetic retinopathy at different stages. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(32):2584-2588
62. Maul EA, Friedman DS, Chang DS, Boland MV, Ramulu PY, Jampel HD, et al. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors effecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2011;118:1571-1579
63. Park Y, Cho KJ. Choroidal vascular index in patients with open angle glaucoma and preperimetric glaucoma. *PLoS One*. 2019 Mar 20;14(3):e0213336. doi: 10.1371/journal.pone.0213336
64. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-536.
65. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL 3rd. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Feb;49(2):479-89. doi: 10.1167/iovs.07-1132
66. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology*. 1985;92(4):512- 522.
67. Shiragami C, Shiraga F, Matsuo T, Tsuchida Y, Ohtsuki H. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(6):436-442.
68. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500.
69. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1267-1274.
70. Xu J, Xu L, Du KF, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2023-2028.

71. Xu M, Xu H, Li X, Chen F. Characteristics of macular morphology and microcirculation in diabetic macular edema patients with serous retinal detachment. *BMC Ophthalmol.* 2022 Jul 11;22(1):299. doi: 10.1186/s12886-022-02523-7
72. Wang XN,Cai X,He S,Zhang X,Wu Q. Subfoveal choroidal thickness changes after intravitreal ranibizumab injections in different patterns of diabetic macular edema using a deep learning-based auto-segmentation. *Int Ophthalmol.*2021 Mar 30.doi: 10.1007/s10792-021-01806-0
73. Hu Y, Wu Q, Liu B et al Comparison of clinical outcomes of different components of diabetic macular edema on optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Dec;257(12):2613-2621. doi: 10.1007/s00417-019-04471-3
74. Campos A, Campos EJ, Martins J, Ambrósio AF, Silva R.Viewing the choroid where we stand, challenges and contradictions in diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:446–59. doi: 10.1111/aos.13210.
75. Kaya M, Kaya D,Idiman E, Kocak N,Ozturk T,Ayhanz et al. A Novel Biomarker in Diabetic Macular Edema with Serous Retinal Detachment: Serum Chitinase-3-Like Protein 1. *Ophthalmologica.* 2019;241(2):90-97. doi: 10.1159/000490534
76. Kim M, Kim Y, Lee SJ. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol.* 2015 Apr;63(4):312–7
77. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, et al. Luminal and stromal areas of choroid determined by binarization method of optical coherence tomographic images. *Am J Ophthalmol.* 2015 Jun;159(6):1123-1131.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.03.005
78. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep.* 2016 Feb 12;6:21090. doi: 10.1038/srep21090
79. Weinberg D, Jampol LM, Schatz H, Brady KD. Exudative retinal detachment following central and hemicentral retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol.* 1990 Feb;108(2):271-5. doi: 10.1001/archopht.1990.01070040123045
80. Ravalico G, Battaglia Parodi M. Exudative retinal detachment subsequent to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica.* 1992;205(2):77-82. doi: 10.1159/000310316
81. Murakami T, Uji A, Ogino K, Unoki N, Horii T, Yoshitake S, et al. Association between perifoveal hyperfluorescence and serous retinal detachment in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2013 Dec;120(12):2596-2603. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.06.014
82. Muraoka Y,Murakami T,Nishijima K,Akagi T,Uji A,Takahiro H,et al. Association Between Retinal Venular Dilation and Serous Retinal Detachment in Diabetic Macular Edema.*Retina.The Journal Of Retinal and vitreous diseases* 34;2014:725-731 doi:10.1097/IAE.0b013e3182a48732