

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA
SERÖZ MAKÜLA DEKOLMANININ MORFOLOJİSİ VE
TEDAVİ YANITINI ETKİLEYEN PARAMETRELER

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr.Tuğçe AYDIN

Trabzon – 2023

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA
SERÖZ MAKÜLA DEKOLMANININ MORFOLOJİSİ VE
TEDAVİ YANITINI ETKİLEYEN PARAMETRELER

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr.Tuğçe AYDIN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hidayet ERDÖL

Trabzon – 2023

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim sürecinde her türlü bilgi, deneyim, sabır ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Hidayet ERDÖL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nurettin AKYOL, Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU, Prof. Dr. Adem TÜRK, Prof. Dr. Mehmet KOLA, Doç.Dr. Dilek UZLU, Doç. Dr. Murat GÜNAY'a,

Teorik ve cerrahi alanda bilgi ve deneyimlerini aktaran Uzm. Dr. Ahmet Mehmet SOMUNCU, Uzm. Dr. Ahmet Duhan ÖZBAY, Uzm Dr Nurcan GÜRSOY , Uzm Dr Uğur YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemde gösterdikleri sevgi, sabır, destek ve güven ile başta sevgili annem Feray ERGEN olmak üzere canım ailem; Adil AYDIN, Fahriye AYDIN, İbrahim ERGEN, Ayşe ERGEN, Gamze AYDIN UMUT ve İsmail Esad UMUT'a

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Tuğçe AYDIN

ÖZET

Diyabetik Retinopatili Hastalarda Seröz Maküla Dekolmanının Morfolojisi ve Tedavi Yanıtını Etkileyen Parametreler

Amaç: Bu tez çalışmasında diyabetik retinopatili hastalarda gelişen seröz maküla dekolmanının morfolojisini araştırmak, eşlik eden diğer maküla bulgularını tespit etmek ve tedaviye yanıtını değerlendirilmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı retina biriminde 2012-2022 yılları arasında takip edilen optik kohorens tomografi (OKT) ile seröz maküla dekolmanı (SMD) tanısı konmuş diyabetik hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $60,66 \pm 10,19$ dur. Hastaların diyabetes mellitus (DM) süresi, HbA1c düzeyi, diyabetik retinopati evresi kaydedildi. Snellen eşeliyle alınan en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), OKT ile ölçülen, total maküla kalınlığı (TMK) ve merkezi retina kalınlığı (MRK), seröz maküla dekolmanın yüksekliği ve MRK ye oranı, taban genişliği ve yüksekliğinin taban genişliğine oranı, eşlik eden maküler ödem varlığı ve tipi kaydedildi. SMD ye eşlik eden hiperreflektif noktalar (HRN), retina iç tabakalarında disorgazisyon (DRIL) vitreoretina ara yüzey patolojileri, maküla alanı içerisinde eksüda varlığı, elipzoid zonda (EZ) bozulma gibi diğer OKT bulguları kaydedildi. Fundus floresein anjiyografide (FFA) (optos California) maküla bölgesinde iskemi varlığı kaydedildi. OKT görüntüleri OPTOVUE ile maküler grid modu ile elde edildi ve foveadan geçen yatay kesitler değerlendirme için kullanıldı. Ölçümler OKT cihazındaki yazılım kullanılarak manuel olarak yapıldı. Yükleme dozu tamamlanan intravitreal antiVEGF, intravitreal/subtenon steroid enjeksiyonları, uygulanmış ise lazer fotokoagülasyon tedavileri kaydedildi. SMD boyutlarına göre tedavi cevapları değerlendirildikten sonra beraberinde bulunan diğer patolojilerin etkisi regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi EİDGK ortalama $0,32 \pm 0,24$ iken tedavi sonrası ortalama $0,36 \pm 0,30$ olmuştu ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,69$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, görme keskinliği artan grupta SMD parametreleri ve TMK, görme keskinliği değişmeyen veya azalan gruplara kıyasla daha küçüktü. Başlangıç ile tedavi sonrası SMD yüksekliği arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. ($p=0,027$). Maküla bölgesinde iskemi varlığı ile başlangıçtaki SMD ve retina parametreleri ve EİDGK ne göre gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. SMD yükseklik ve taban genişliği arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulundu ($r=0,858$, $p=0,0000$). SMD yüksekliği ve taban genişliği ile total maküla kalınlığı arasında anlamlı korelasyon varken ($r=0,5693$, $p=0,0001$ ve $r=0,5116$, $p=0,0004$) sadece merkezi retina kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. ($r= -0,1912$, $p=0,2137$, ve $r= -0,1224$, $p=0,4098$). İlk GK ile SMD yüksekliği arasında anlamlı korelasyon yokken ($r= -0,2923$, $p=0,0542$), son GK ile SMD yüksekliği arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r= -0,3385$, $p=0,0246$). Başlangıçtaki GK ile TMK arasında anlamlı ilişki varken ($r= -0,3351$, $p= 0,0262$), son muayenede GK ile anlamlı korelasyon bulunmadı ($r= -0,2805$, $p=0,0651$). Uygulanan ajana göre SMD yüksekliğindeki yanıt karşılaştırıldığında ilaç grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,8742$). Benzer şekilde EİDGK deki değişim de ilaç grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,1828$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda SMD ile ilgili verilerin analiz sonucuna göre diffüz maküler ödem eşliğinde görülen SMD nin tedaviye daha iyi yanıt vereceği öngörülebilir. SMD'nin yüksekliği ile bir çok parametre arasında pozitif korelasyon olması başlangıç SMD parametrelerinin GK üzerine etkili olabileceğini göstermektedir. SMD nin tedaviye yanıtında fonksiyonel ve anatomik sonuçların öngörülebilmesi için daha fazla veri ve olgu sayısı ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik maküler ödem, OKT, biyobelirteç, seröz maküla dekolmanı

SUMMARY

In Patients with Diabetic Retinopathy Morphology of Serous Macula Detachment and Parameters Affecting the Treatment Response

Purpose: In this study, it was aimed to investigate the morphology of serous macular detachment in patients with diabetic retinopathy, to detect other accompanying macular findings and to evaluate the response to treatment.

Materials and Methods: Diabetic patients diagnosed with serous macular detachment (SMD) by optical cohort tomography (OCT), followed in the retina unit of Karadeniz Technical University Ophthalmology Department between 2012 and 2022, were retrospectively included in the study. The ages of the patients included in the study ranged from 38 to 82. Diabetes mellitus (DM) duration, HbA1c level and diabetic retinopathy stage of the patients were recorded. Best corrected visual acuity (BCVA) with Snellen chart, total macular thickness (TMC) and central retinal thickness (MRC), measured by OCT, height of serous macular detachment and ratio to MRC, base width and height to base width ratio. The presence and type of edema were recorded. Other OCT findings such as hyperreflective spots (HRN), disorganization in the inner retinal layers (DRIL), vitreoretinal interface pathologies, presence of exudate in the macular area, and deterioration in the ellipsoid zone (EZ) accompanying SMD were recorded. The presence of ischemia in the macular region was recorded in fundus fluorescein angiography (FFA) (optos California). OCT images were obtained with OPTOVUE in macular grid mode and horizontal section passing through the fovea were used for evaluation. Measurements were made manually using the software in the OCT device. Intravitreal antiVEGF, for which the loading dose was completed, and intravitreal/subtenon steroid injections and laser photocoagulation treatments, if applied, were recorded. The treatment responses according to SMD dimensions were analysed, the effect of other accompanying pathologies was evaluated by regression analysis.

Results While the mean BCVA was 0.32 ± 0.24 before the treatment, it was 0.36 ± 0.30 after the treatment, but this increase was not statistically significant ($p=0.69$). Although the results were not significant, SMD parameters and TMT were smaller in the group with increased visual acuity compared to the unchanged or

decreased groups. There was a statistically significant difference between the initial and post-treatment SMD elevation. ($p=0.027$). There was no statistically significant difference between the presence of ischemia in the macular region and the initial SMD and retina parameters and BCVA of the eyes. A significant positive correlation was found between SMD height and base width ($r=0.858$, $p=0.0000$). While there was a significant correlation between SMD height and base width and total macular thickness ($r=0.5693$, $p=0.0001$ and $r=0.5116$, $p=0.0004$), no significant correlation was found only between central retinal thickness. ($r= -0.1912$, $p=0.2137$, and $r= -0.1224$, $p=0.4098$). While there was no significant correlation between the first VA and SMD elevation ($r= -0.2923$, $p=0.0542$), a significant correlation was found between the last VA and SMD elevation ($r= -0.3385$, $p=0.0246$). While there was a significant correlation between baseline VA and TMT ($r = -0.3351$, $p = 0.0262$), no significant correlation was found with VA at the final examination ($r = -0.2805$, $p=0.0651$). When the response in SMD height was compared according to the applied agent, no statistically significant difference was found between the drug groups ($p=0.8742$). Similarly, the change in BCVA did not differ significantly between drug groups ($p=0.1828$).

Conclusion and Results: According to the results of the analysis of the data related to SMD in our study, it can be predicted that SMD accompanied by diffuse macular edema will respond better to treatment. The positive correlation between the height of SMD and many parameters shows that the initial SMD parameters may have an effect on VA. Studies with more data and case numbers are needed to predict functional and anatomical outcomes in the response of SMD to treatment.

Key Words: Diabetic macular edema, OCT, biomarker, serous macular detachment

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Anatomisi	3
2.1.1. Retinanın Topografik Anatomisi	4
2.2. Retina Histolojisi	6
2.2.1. Nörosensoryal Retina Hücreleri	6
2.2.2. İçten Dışa Doğru Retina Tabakaları	6
2.3. Retinal Dolaşım	9
2.3.1. Arterler	10
2.3.2. Venler	10
2.3.3. Kapillerler	11
2.4. Koroid Anatomi ve Histolojisi	11
2.5. Diyabetik Retinopati	12
2.5.1. Epidemiyoloji	13
2.5.2. Diyabetik Retinopatide Risk Faktörleri	14
2.5.3. Diyabetik Retinopati Sınıflaması	18
2.6. Diyabetik Maküla Ödemi	19
2.6.1. DMÖ Patofizyolojisi	19
2.6.2. Diyabetik Maküla Ödeminde Optik Koherens Tomografi Bulguları	25
2.6.3. Diyabetik Maküler Ödemde Tedavi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
4. BULGULAR	40

5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	60

KISATMALAR DİZİNİ

AGE	Advanced Glycation End products
DM	Diabetes Mellitus
DMÖ	Diabetik Maküla Ödemi
DR	Diabetik Retinopati
DRIL	Disorganization of Retinal Inner Layers
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EZ	Elipsoid zon
FFA	Fundus Floresein Anjiografi
GCL	Ganglion Cell Layer
HbA_{1c}	Glikolize Hemoglobin
IDI	İntravitreal Deksametazon İmplant
IFM	İnterfotoresseptör Matrix
IRMA	İntraretinal Mikrovasküler Anomali
IPL	Inner Plexiform Layer
INL	İnner Nuclear Layer
İLM	İç Limitan Membran
KD	Kistoid Maküla Dejenerasyonu
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
logMAR	Logarithm Of The Minimum Angle Of Resolution
MRK	Merkezi Rtina Kalınlığı
NV	Neovaskülarizasyon
NPDR	Non-Proliferatif Diabetik Retinopati
NRT	Neuroretinal Thickness
OPL	Outer Plexiform Layer
ONL	Outer Nuclear Layer
OKT	Optik Koherens Tomografi
PDR	Proliferatif Diabetik Retinopati
PKC	Protein Kinaz C
RPE	Retinal Pigment Epiteli
SMD	Seröz Maküla Dekolmanı
SMK	Santral Makula Kalınlığı
TMK	Total Makula Kalınlığı

RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VMT	Vitreomaküler Traksiyon
WESDR	Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	40
Tablo 2. Eşlik eden maküler ödem tipine göre hastaların dağılımı	41
Tablo 3. SMD ye eşlik eden bulguların dağılımı	41
Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası EİDGK, SMD ve OKT de retina parametreleri	41
Tablo 5. Başlangıçtaki SMD ve retina parametrelerinin EİDGK değişimlerine göre karşılaştırılması	42
Tablo 6. SMD yüksekliği, taban genişliği ve yükseklik/tabana oranına göre yanıt dağılımı.....	43
Tablo 7. SMD yükseklik değişimine göre başlangıç parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 8. SMD taban genişliğine göre tedaviye yanıt dağılımına göre SMD ve retina parametreleri.....	44
Tablo 9. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama TMK ve MRK.....	45
Tablo 10. Tedavi öncesi ve sonrası TMK ve MRK nin değişimi	45
Tablo 11. İskemi Olan ve Olmayan Hastaların başlangıçtaki SMD ve Retina parametreleri ve istatistiksel analizi	46
Tablo 12. FFA da iskemi olan ve olmayan hastaların SMD yüksekliğine göre yanıt dağılımı.....	46
Tablo 13. FFA da iskemi olan ve olmayan hastaların SMD yüksekliğine göre yanıt dağılımı.....	47
Tablo 14. Tedavi alan hastalarımızın uygulanan ajanlara göre dağılımı	48
Tablo 15. İlaçlara göre tedavi öncesi ve sonrası EİDGK.....	48
Tablo 16. Maküler ödem tipine göre SMD ve retina parametrelerinin Tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 17. Maküler ödem tipi, MRK ve SMD yüksekliğinin düzelmeye olan etkisi regresyon analizi	52

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Kullanılan ajanlara göre SMD yükseklik yanıtı	47
--	----



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Retinanın histolojik kesiti	4
Resim 2. Retinanın topografik haritası	5
Resim 3. OKT görüntüsünde retinayı oluşturan tabakalar	9
Resim 4. OKT kesitinde koroid tabakaları	12
Resim 5. Sorbitol yolağı	22
Resim 6. ERM nin eşlik ettiği diffüz retinal kalınlaşma.....	26
Resim 7. OKT’de kistoid maküler ödem	26
Resim 8. OKT’de Kistoid ve diffüz tipte maküla ödeme eşlik eden seröz maküla dekolmanı	26
Resim 9. KMÖ ve eşlik eden seröz maküla dekolmanı olan hastada hiperreflektif ve altında gölgelenme koridorları oluşturan sert eksudasyon	27
Resim 10. Birleşerek plak halini alan sert eksuda	27
Resim 11. Diyabetik hastada sekonder epiretinal membran ve ona bağlı gelişen lamellar hole	28
Resim 12. Diyabetik makulopatili hastada arka hyaliodin uyguladığı traksiyon	28
Resim 13. DRP li hastada DRIL(disorganization of inner layers)	29
Resim 14. Diyabetik KMÖ olan hastada hiperreflektif noktalar (HRN)	29
Resim 15. Seröz maküla dekolmanı yüksekliği ölçümü	36
Resim 16. Seröz maküla dekolmanı taban genişliği ölçümü	37
Resim 17. Merkezi retina kalınlığı ölçümü	37
Resim 18. Total maküla kalınlığı ölçümü.....	37

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) tarihte ilk olarak M.Ö 1550 yılına ait Ebers papirüslerinde tariflenmiştir. İlk olarak aşırı idrara çıkma ve tatlı idrar yapma olarak tanımlandığı için “akıp gitmek” anlamına gelen “diyabet” adını almıştır. M.S 1700 yılında doktor ve filozof Matthew Dobson tarafından idrara tat veren maddenin glukoz olduğu ve hastalığın sanılanın aksine böbrek hastalığı değil sistemik bir hastalık olduğu ortaya konmuştur

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler ve sistemik direnç nedeniyle karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanılmayan, glukoz değerlerinde disregülasyonla sonuçlanan kronik bir metabolizma hastalığıdır.

2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1). Artan DM li hasta sayıları ve tanımlanan birçok komplikasyonu ile birlikte tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur.

DM nin göze etkisi ise ilk kez 1855’te Jaeger tarafından tanımlanmıştır. Sonraları göz yaşı yapımında azalma, kornea bozuklukları, yara iyileşmesinde bozukluk, katarakt, retinopati, optik nöropati, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı DM ile ilişkilendirilmiştir (2).

Diyabetik retinopati (DR), retinal kapiller, arteriol ve venülleri tutan bir anjiyopatidir (3). DR artan DM prevalansı insülin ve oral anti diyabetiklerin kullanımı ile beklenen yaşam sürelerinin uzaması nedeniyle gelişmiş ülkelerde 20-75 yaş arası popülasyonda en sık körlük sebebi haline gelmiştir (4, 5).

Türkiye’de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından diyabetik hastalarda DR prevalansı %30,5 oranında bildirilmiştir. 30 yaş üstü, 4 yıldan az süreli tip 1 ve tip 2 DM hastalarında sırasıyla %18,7 ile %9,7 oranında DR saptanmıştır. 15 yıldan uzun süredir tip 1 ve tip 2 DM olan bireylerde ise sırasıyla % 77,6 ile %57,1 oranlarında DR saptanmıştır (6).

DR insidansı incelendiğinde, Winsconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) (WESDR) grubu 30 yaş altı DM tanılı olguların 4 yıllık izleminde kümülatif insidansı %59 olarak bildirmiştir. (7) Aynı çalışmada DM süresi 10 yıl

olan olgularda kümülatif insidansın %89.3 olduğu, başlangıçta retinopatisi olan olguların %64'ünde ilerleme görüldüğü ve %17'sinde Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) geliştiği bildirilmiştir. DM süresi 25 yıl olan olguların % 42'sinde PDR, %29'unda Diyabetik maküler ödem (DMÖ) geliştiği ve bunların %17'sinin klinik anlamlı maküla ödem olduğu gözlenmiştir (7, 8).

Hiperglisemi ve hipoksi tarafından tetiklenen mediatörler ve metabolik yollar endotel hücrelerini etkiler. Artmış vasküler geçirgenlik, endotel hücreleri arasındaki bağlantıların bozulması, lökostat DMÖ ile sonuçlanabilir (9).

Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Çalışması (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR), insülin kullanan tip1 ve tip 2 Diyabet hastalarında 10 yıllık DMÖ gelişme insidansını sırasıyla %20,1 ve %25,4 olarak bildirmiştir (11). DMÖ; diyabetin süresiyle ve DR'nin şiddetiyle doğrudan ilişkili olmakla birlikte DR'nin her aşamasında gelişebilir. DR ilerledikçe maküla ödemi insidansı artar ve halen diyabetik hastalarda görme kaybının en önde gelen nedenidir (7).

Seröz maküla dekolmanı (SMD), fovea altında tepesi genelde fovea çukurluğuna denk gelen, üçgen ya da oval şekilde, optik olarak boş (içinde yansıma bulunmayan), tavanını retina tabanındaki hiperreflektif çizginin oluşturduğu yapıdır (10). Yapılan çalışmalarda diyabetik retinopatilerde SMD görülme sıklığı %11 ile %30 arasında bulunmuştur (11). SMD tanısında OKT oldukça önemli bir yere sahipken FFA ile tanı konulamamaktadır. OKT cihazlarının kullanımının yaygınlaşması ile son çalışmalarda diyabetik maküla ödeme eşlik eden SMD sıklığı da artış göstermiştir (11).

DMÖ tiplerinin tedavisinde intravitreal steroid ya da antianjiogenik ajanların intravitreal enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Dirençli olgularda cerrahi seçenekler de uygulanmaktadır. Tüm tedavi yöntemlerinin etkinlik ve yan etkiler açısından avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Yapılan birçok çalışmada bu tedavi yöntemleri birçok açıdan karşılaştırılmış sonuçlara göre DMÖ tedavisi şekillenmiştir.

Bu çalışma kapsamında kliniğimizde takip edilmiş olan DM li SMD gelişmiş olgularda OKT ile belirlenen SMD nin yapısal özellikleri, eşlik eden DMÖ tipleri, ve diğer yapısal OKT bulgularının tedaviye yanıtı ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) üzerine etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Anatomisi

Retina; koroid ve vitreus arasına yerleşmiş, önde ora serrataya tutunan arkada ise optik siniri oluşturan ince şeffaf zarsı yapıda nöral tabakadır.

Retina tarafından ışık enerjisi nöral sinyallere dönüştürülür. Oluşan sinyalin, beyindeki görme merkezlerine iletiminden sorumlu olan görsel yolağın ilk üç hücresi (fotoreseptör, bipolar, gangliyon) de retinada bulunmaktadır. Diğer retinal hücreler (horizontal, amakrin, interpleksiform) de nöral sinyallerin modifikasyon ve entegrasyon gibi işlevleri yerine getirirler (12).

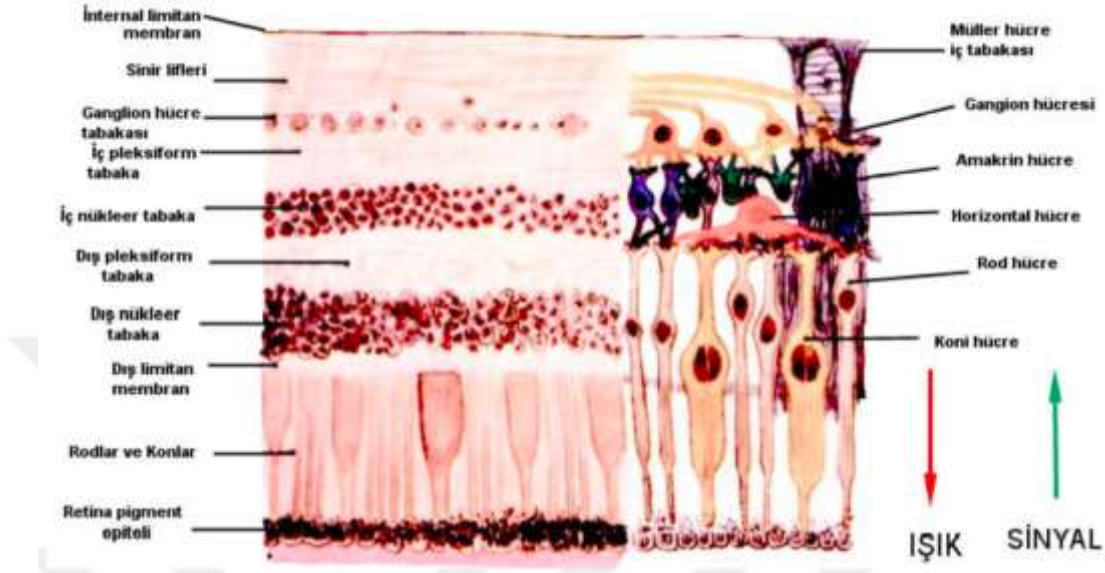
Embriyolojik olarak retina optik vezikülün distalinde nöral ektodermden köken alır. İntrauterin hayatın 1. ayında optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve lens vezikülü belirmeye başlar. Aynı anda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış katmanı retina pigment epitelini, iç katmanı ise retinanın diğer katlarını oluşturmaktadır (13).

Retina genel olarak iki tabakaya ayrılır. Birinci tabaka görme aksının üç önemli hücrelerini (fotoreseptör hücreler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri) içeren nöro-sensöryel tabakadır. İkinci tabaka ise altındaki koroide sıkıca yapışık tek sıra hekzagonal hücrelerden oluşan retina pigment epiteli (RPE) tabakasıdır. İki tabaka arasında potansiyel bir boşluk olarak subretinal aralık bulunmaktadır. Nöro-sensöryel tabaka önde aynı embriyolojik kökenden geldiği siliyer cisimin pigmentsiz epitel hücrelerine, RPE tabakası ise yine aynı embriyolojik kökenden geldiği siliyer cisim pigmentli epitel hücrelerine dönüşerek sonlanır (14, 15).

Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşur. Bu tabakalar içten dışa doğru

1. İç limitan membran (İLM)
2. Retina sinir lifi tabakası (RNFL)
3. Ganglion hücre tabakası (GCL)
4. İç pleksiform tabaka (IPL)
5. İç nükleer tabaka (INL)
6. Dış pleksiform tabaka (OPL)
7. Dış nükleer tabaka (ONL)

8. Dış limitan membran (ELM)
9. Fotoresptör tabaka (rodlar ve konlar) (FR)
10. Retina pigment epiteli (RPE)



Resim 1. Retinanın histolojik kesiti

Retinal kalınlık her bölgede aynı değildir. Optik disk kenarında 0,55 mm ile en kalın iken Ekvator bölgesinde 0.2 mm, Fovea merkezinde (foveola) 0,15-0,2 mm, Ora serrata ise, 0,1 mm ile en incedir (14, 15).

2.1.1. Retinanın topografik anatomisi:

Retinanın görme işlevinde en önemli bölgeyi arka kutup da denilen maküla oluşturmaktadır. Maküla optik disk temporalinde, üst ve alt vasküler arkadlar arasında yer alır ve çapı yaklaşık 5,5 mm dir. Maküla görme alanında santral 15-20 dereceye tekabül etmektedir.

Makülanın merkezinde yaklaşık 1,5mm çaplı fovea yer almaktadır. Fovea keskin ve renkli görmeyi sağlar ve görme alanında yaklaşık 5 dereceye tekabül etmektedir. Koni hücreleri en yoğun foveada bulunur. Fovea yapısı ışık saçılımını azaltmak için retinanın diğer kısımlarından farklı olarak özelleşmiştir. İç nükleer

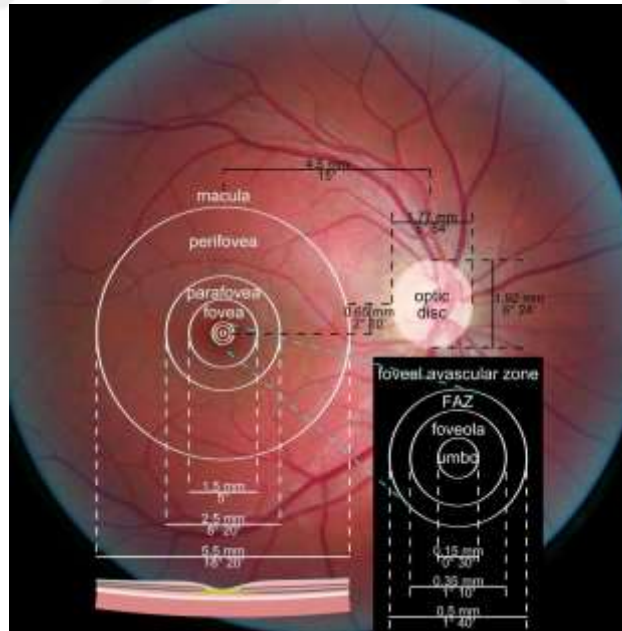
tabaka, iç pleksiform tabaka, gangliyon hücreleri ve sinir lifi tabakası foveada bulunmaz.

Foveada retinanın diğer kısımlarından farklı olarak santral 0,5 mm alanda retinal kapiller bulunmayan bir bölge bulunur. Bu bölgeye foveal avasküler zon (FAZ) adı verilmektedir.

FAZ ın merkezinde ise 0,35 mm çapında sadece koni hücreleri içeren Foveola yer almaktadır. Umbo (clivus) ise fundus muayenesinde ışık reflesinin alınmasını sağlayan küçük çukurluk olup, makülanın merkez noktası olarak kabul edilen 0,15 mm çapında bir bölgedir. Bu bölge milimetrekarede 385000 kon sayısı ile retinanın en yoğun kon içeren, en keskin görmenin sağlandığı alanıdır

Foveayı çevreleyen, 0,5 mm çapındaki alana parafovea adı verilir. İç retina, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir.

Perifovea ise 1,5 mm çapındadır ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası içerir. Perifoveanın daha dış kısmı ise periferik retina olarak adlandırılır.



Resim 2. Retinanın topografik haritası

Retina periferiye yani öne doğru giderek incelik ve ora serrata denilen dişli görünüme sahip kısımda sonlanır. Ora serrata; nazal limbusa yaklaşık 5,7 mm,

temporal limbua ise 6,5 mm uzaklıktadır. Ancak bu mesafeler ametropik gözlerde farklılık arz edebilir (14, 15).

2.2. Retina Histolojisi

2.2.1. Nörosensoryal Retina Hücreleri

1. Fotoreseptörler
2. Bipolar hücreler
3. Ganglion hücreleri
4. Amakrin ve horizontal hücreler
5. Nöronlar dışında nöroglial hücelere benzeyen destek hücreleri

2.2.2. İçten Dışa Doğru Retina Tabakaları;

İç Limitan Membran (ILM)

Retinanın en iç kısmında yer alan Müller hücrelerinin uzantılarının oluşturduğu gerçek bir membran yapısıdır. ILM; ora serrata 50 µm ile en inceyken arka kutupta 900 µm ile en kalındır. İçten dışa sırasıyla lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksternadan oluşur. İçeriğinde laminin, fibronektin, tip I ve IV kollajen bulunmaktadır (15).

Retina Sinir Lifi Tabakası (NFL)

Gangliyon hücre aksonlarından oluşur. Bu aksonlar birleşerek optik siniri oluşturur ve lamina cribrosadan gözü terk eder. Liflerin seyrinden dolayı bu tabakadaki kanamalar alev şeklinde olmaktadır. Yüzeysel kapiller ağ sinir lifi tabakasında bulunur. Müller hücrelerinin uzantıları damar ve sinir liflerini sarmak üzere bu tabakada bulunurlar. Gangliyon hücre aksonları 0,6-2 µm kalınlıktadır. Lamina kribrosaya kadar miyelinsiz ilerlerken sonrasında miyelinli olarak devam eder (14).

Gangliyon Hücre Tabakası (GCL)

Gangliyon hücre nukleusları ve nöroglial hücrelerden oluşur. Yaklaşık 1,2 milyon ganglion hücresi bulunur. Fotoresptör başına ganglion hücre sayısı maküladan periferde doğru giderek azalır. Maküлада 8-10 hücre tabakası şeklinde iken periferde tek sıraya kadar düşer. Foveolada ganglion hücre tabakası bulunmaz (16).

İç Pleksiform Tabaka (IPL)

Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir. Görsel yolaktaki 2. ve 3.nöronlar arasındaki sinaps bu tabakadadır. Hareket tespiti, kontrast değişimi ve renklerin tanınması bu tabakada başlar.

İç Nükleer Tabaka (INL)

Görme yolağının 2. sıra nöronları olan bipolar hücrelerin gövde ve nukleusları, horizontal-amakrin hücre nukleuslarının bulunduğu tabakadır. Ayrıca bu tabakada interpleksiform, müller ve amakrin hücreleri de bulunmaktadır Müller hücreleri retinanın homeostasisini ve iskeletini oluşturur. Horizontal hücreler elektriksel uyarıları düzenler. Amakrin hücreler ise bipolar hücrelerle inhibitör sinapslar yapar. Retinal dolaşımın derin kapiller ağı bu tabakada bulunur.

Dış Pleksiform Tabaka (OPL)

Fotoresptörün bipolar ve horizontal hücre dendritleriyle sinaps yaptığı tabakadır. Yani retinanın 1.sinaptik tabakasıdır. Fotoresptör hücrelerin en çok bulunduğu foveolada OPL en kalındır. Bu tabakada kesikli şekilde, süreklilik göstermeyen orta limitan membran bulunur. Bu membran retinal dolaşım ağının sınırını belirler. Maküлада basil ve konilerin aksonları daha uzun ve foveada oblik seyirlidir. Dolayısıyla OPL daha kalın ve daha fibrözdür ve Henle tabakası adını alır (14, 15).

Dış Nükleer Tabaka (ONL)

Fotoreseptör hücre gövde ve nükleuslarından oluşur. Retina genelinde dış tabakada konlar iç tabakalarda ise rod nükleusları içerir. Parafoveal alanda ise konlar yoğunluk kazanır ve en kalın halini alır (15).

Dış Limitan Membran (ELM)

Komşu fotoreseptör ve Müller hücrelerinin zonula adherens bağlantı bölgelerinden oluşur. Gerçek bir membran yapısında değildir. Zonula adherens bazı büyük moleküllerin geçişini engellediği için metabolik bir bariyerdir (15).

Fotoreseptör Tabakası

Rod ve Kon FR lerin iç ve dış segmentlerinden oluşur. Müller hücrelerinin apikal uzantıları da bu tabakaya ulaşır. Dış segmentler görme pigmentlerini içerirken, iç segmentlerde metabolik aktivite gerçekleşir. Toplamda yaklaşık 6 milyon kon, 120 milyon basil bulunmaktadır. Foveolada rod bulunmazken kon yoğunluğu foveolada en yüksektir. Maksimum basil yoğunluğu ise foveoladan yaklaşık 4-5 mm uzakta görme alanının 20-25 derecelik kısmına denk gelen basil halkasındadır. Dış segment, mukopolisakkarit matriks ile çevrelenmiştir. RPE'nin apikal kısmı ile temas halindedir. Fotoreseptör dış segmentleri ile RPE arasında sıkı bağlantılar ve diğer intersellüler bağlantılar yoktur (13).

Retina Pigment Epiteli (RPE)

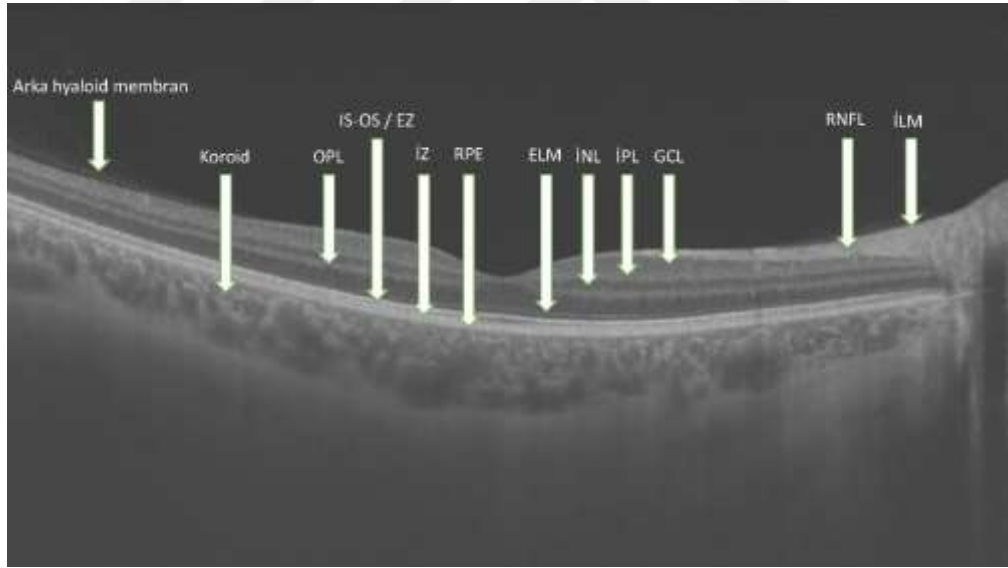
Nöral retina ile koroid arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır. Fotoreseptörler için hayati rol oynar. RPE'nin en önemli görevleri; dış kan-retina bariyerini oluşumu ve devamlılığının sağlanması, A vitamini metabolizması ve vizüel pigment sentezinin düzenlemesi, elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonu, fotoreseptörlerin dış segment fagositozu, subretinal alanda sıvı ve besin kontrolü, retina adezyonu, içerdiği melanin granülleri sayesinde ışığı absorbe ederek ışık

saçılmasının engellenmesi, ısı transferi, interfotoreseptör matriks içeriğinin üretimi ve devamının sağlamasıdır.

RPE hücreleri arasında zonula adherens ve zonula ocludens tipi bağlantılar yer alır. Zonula ocludens yapısı retinaya serbest su ve iyon geçişini önlemektedir. RPE’de melanin ve lipofuksin pigmentleri bulunur. Melanin serbest radikal stabilizatörü olup toksinlerin geçişini engeller. Lipofuksin fotoreseptör dış segmentlerinin fagositoz artığı olarak düşünülmektedir ve miktarı yaş ile artmaktadır (13-15).

İnterfotoreseptör Matriks (IFM)

Retina ve RPE hücreleri arasında bulunan potansiyel boşluğu dolduran kondroitin -6-sülfat, siyalik asit ve hyalüronik asitten oluşan ekstraselüler matrikstir. Retinanın yerinde tutunmasında önemli rol oynamaktadır (15).



Resim 3. OKT görüntüsünde retinayı oluşturan tabakalar

2.3. Retinal Dolaşım

Retinanın birim ağırlık başına oksijen tüketimi yüksektir. Bu yüksek metabolik dolaşım iki ayrı dolaşım sisteminden sağlanır.

Oftalmik arterden çıkan ilk dal olan santral retinal arter, retinanın iç 2/3'ünü besler. Retinanın dış 1/3'ü ise (retina pigment epiteli, fotoreseptörler) koroidden difüzyonla beslenir.

Oftalmik arterin santral retinal arterden sonraki dalları kısa ve uzun posterior siliyer arterlerdir. Posterior koryokapillaris kısa posterior siliyer arterden, anterior koryokapillaris ise uzun posterior siliyer arter ve anterior siliyer arterden beslenir. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokularda serbest transferine izin verirken, retina dolaşımı daha düşük akımlı ancak daha sabit bir sistemdir ve daha fazla oksijen sağlar (16, 17).

2.3.1. Arterler

Santral Retinal Arter (SRA)

Oftalmik arterin ilk dalıdır. Çapı yaklaşık 0,28 mm dir. Globun 8–15 mm gerisinden optik sinire girer ve merkezinden geçerek glob içine girer. Papilla merkezinde ilk önce inferior ve superior, daha sonra temporal ve nazal dallara ayrılarak retinaya yayılır. Retina yüzeyinde sinir lifleri ve iç limitan membran seviyesinde seyreder. Arterler perifere doğru arteriol ve kapillerleri oluşturur (18, 19).

Silyoretinal Arter

Popülasyonun %5-20 sinde bulunur. Optik diskin temporalinden çıkar ve makülanın bir kısmını besler. Koroidden köken alan, optik disk etrafındaki Zinn arter çemberinden beslenir. FFA da santral retinal arterden önce koroidal fazda boyanır

2.3.2. Venler

Optik sinir içinde santral retinal arterin temporalinden globa giriş yapar. Giriş yerinde çapı 200 mikron ve duvar kalınlığı 35 mikrondur. Lamina kribrosa bölgesi tıkanmanın en sık rastlandığı bölgedir. Çapı kendilerinden daha küçük olan arterlere

eşlik ederler ve arterleri alttan çaprazlar. Bu çaprazlaşma bölgelerinde ortak kılıf olan tunica adventisya ile sarılıdır. Venler derinde, arterler ise daha yüzeysel seyir gösterir. Venler periferde incelerek venül adını alır ve arterlerle bağlantı kapillerler ile gerçekleşir. Retinanın venöz drenajı santral retinal ven yoluyla doğrudan veya superior oftalmik vene katılarak kavernoöz sinüse olur. Koryokapillarisin ana drenajını vorteks ven sistemi sağlar. Anterior silier ven yardımı ile silier cisimden de minör drenaj sağlanmaktadır. Vorteks venleri 3-8 adettir. Vorteks venlerinin drenajı orbita venleri yoluyla kavernoöz sinüse olur (19-22).

Santral retinal ven tıkanıklığında optik diskteki retina ve koroid dolaşımının oluşturduğu potansiyel anastomozlar genişleyerek oftalmoskopik olarak görülebilen optosilyer şantlar halini alırlar (19, 20).

2.3.3. Kapillerler

Arter ve ven arası bağlantıyı sağlayan kapiller damarlardır. Ora serratanın 1,5 mm gerisine kadar olan bölge ve Fovea santralinde ortalama 0,5 mm'lik bölgede (foveal avasküler zon) retinal kapiller bulunmaz.

Koryokapillerlerin duvarlarında geniş pencereler bulunur ve geçirgenlik sağlar. Retina kapillerlerinin duvarları ise penceresiz ve sızdırmazdır. Retina pigment epiteli dış, retina kapiller endoteli ise iç kan retina bariyerini oluşturur. Kapillerlerin bazal zarının içinde, birbirlerine zonula ocludenslerle sıkıca yapışık endotel hücreleri, duvarlarında da, kasılmalarını sağlayan çizgisiz kas lifleri, perisitler vardır. Normalde perisit/endotel hücresi oranı 1/1' dir

Retinada iki ayrı kapiller ağ mevcuttur. Derin kapiller ağ iç nükleer, yüzeysel kapiller ağ ise sinir lifi ve gangliyon hücre tabakaları arasında yer alır (17-19). Retinada lenfatik dolaşım bulunmamaktadır.

2.4. Koroid Anatomi ve Histolojisi

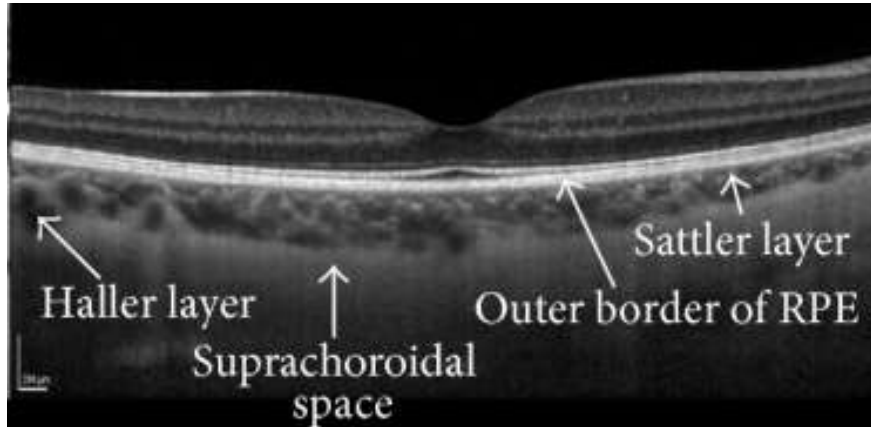
Sklera ve retina arasında yer alan uveanın posterior kısmını oluşturan koroid vücudun en çok kanlanan dokularından biridir. OD den ora serrataya kadar uzanır. Nöral krest ve mezoderminden köken almaktadır. Yapısı melanosit, sinir, bağ doku ve

ekstrasellüler sıvı ile çevrelenmiş vasküler yapılardan oluşur. Retinanın dış 1/3 lük katmanlarına oksijen ve besin desteği sağlar. Işık absorpsiyonu, oksidatif moleküllerin uzaklaştırılması ve termoregülasyon gibi görevleri bulunmaktadır. Uveoskleral yol aracılığıyla göz içi basınç (GİB) düzenlenmesinde de rol oynar (21).

Ortalama koroid kalınlığı yaklaşık 200 μm dur. Subfoveal koroid kalınlığı nazalde temporalden daha incedir. Koroid volümü nazal kadranda en düşük, süperior kadranda ise en yüksektir. Koroid kalınlığı yaş, boy ve kilo ile korele bulunmuş ancak cinsiyetle ilişkilendirilememiştir. Aynı zamanda aksiyel uzunlukla ters korelasyon görülmüştür. Miyopik refraktif kusurun her 1 D'lik artışı ile 15 μm veya her 1mm'lik aksiyel uzunluk artışı ile 30-32 μm subfoveal koroid kalınlığında azalma olduğu rapor edilmiştir (22-24).

Koroid içten dışa doğru beş tabakadan meydana gelmektedir (21).

1. Bruch membranı (BM) (Bazal Lamina),
2. Koryokapillaris,
3. Sattler tabakası,
4. Haller tabakası,
5. Suprakoroidea



Resim 4. OKT kesitinde koroid tabakaları

2.5. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), hiperglisemi veya insülin yetersizliği sonucu oluşan, retinanın kapiller, arteriol ve venüllerini tutan spesifik bir anjiopatidir.

Vasküler komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati, nefropati ve nöropati bulunmaktadır. Diyabetik retinopati en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. İnsülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile uzayan yaşam süreleri sonucu DR, bir çok ülkede önde gelen görme kaybı sebeplerinden biri haline gelmiştir. Retinopati gelişimi ile ilişkilendirilmiş risk faktörleri, diyabet süresi, hiperglisemi, hipertansiyon, lipid metabolizma bozuklukları, genetik faktörler, puberte ve gebeliktir. Diyabetik olgularda değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolü, düzenli göz muayeneleri ve uygun zamanda tedavi uygulamaları ile görme kaybı riski belirgin ölçüde azaltılabilir. Diyabetik retinopatinin (DR) patogenezi vasküler, inflamatuvar ve nöronal mekanizmaları içeren karmaşık bir yapıdadır. Anjiyogenez ve inflamasyonun da hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25, 26).

2.5.1. Epidemiyoloji

Global bir meta analiz çalışmasında Birleşik Devletler, Avustralya, Avrupa ve Asya’da diyabet hastalarının 1/3’ünde herhangi bir evrede DR olduğu bildirilmiştir. Her on hastadan birinde ise görmeyi tehdit eden proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve/veya diyabetik maküla ödemi (DMÖ) olduğu rapor edilmiştir. 2010’da dünya genelinde 92 milyondan fazla yetişkin diyabetlide herhangi bir evrede DR saptanmışken, 17 milyonunda PDR ve 20 milyonunda ise görmeyi tehdit eden DR saptanmıştır (27). Tüm diyabetiklerin %90’ından fazlasında, hayatlarının herhangi bir döneminde retinopati gelişmektedir. Diyabetiklerin nondiyabetiklere oranla 25 kat daha fazla körlük riskine sahip oldukları bildirilmiştir (28).

Wisconsin ve Framingham gruplarının geniş kapsamlı çalışması günümüz epidemiyolojik verileri için temel kaynaktır. Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması (WESDR), güney Wisconsin’de yer alan 11 bölgedeki diyabetik hastaları kapsamaktadır. Olgular, diyabetin insülin gereksiniminden bağımsız olarak hastalığın başlangıç yaşına göre ikiye ayrılmış. Çalışmanın sonuçlarına göre 30 yaş altı tanı konan grupta DRP prevalansı %70, 20 yıl diyabet sonrası proliferatif diyabetik retinopati (PDR) prevalansı %50 ve 15 yıl diyabet sonrası diyabetik maküler ödem (DMÖ) prevalansı %18 olarak bulunmuştur. 5

yıldan kısa süreli diyabet ile 15 yıldan uzun süredir diyabeti olanlarda DR prevalansları sırasıyla %17 ve %97,5 bulunmuştur. Maküler ödem açısından değerlendirildiğinde, 5 yıldan az diyabet süresi olanlarda prevalans %0 bulunurken, diyabet süresinin 20 yılı geçtiği vakalarda maküler ödem prevalansı %29'a yükselmiştir. PDR prevalansının değerlendirildiği Framingham çalışma grubunun 52-85 yaş arasını değerlendirdiği çalışmada; 52-64, 65-74 ve 75-85 yaş arası gruplarda sırasıyla %2,1, %2,9 ve %7,0 olarak bulunmuştur. Tüm gruplar göz önüne alındığında ise prevalans %3,1 olarak tespit edilmiştir (29-31). DRP insidansı incelendiğinde, WESDR grubu 30 yaş altı DM tanılı olguların 4 yıllık izleminde kümülatif insidans oranını %59 olarak bildirmiştir (32). Aynı çalışmada DM süresi 10 yıl olan olgularda kümülatif insidans oranının %89,3 olduğu, başlangıçta retinopatisi olan olguların %64'ünde ilerleme görüldüğü ve %17'sinde PDR geliştiği bildirilmiştir. DM süresi 25 yıla uzadığında kümülatif insidans oranı %97'ye yükselirken olguların %83'ünde retinopati evresinde ilerleme tespit edilmiştir. Ayrıca olguların %42'sinde PDR geliştiği, %29'unda DMÖ ve %17'sinde klinik olarak anlamlı maküla ödemi olduğu gözlenmiştir (32). Ülkemizde insidans ile ilgili yapılan ilk çalışmada İdil ve ark. DR kümülatif insidansını 4 yıllık süreçte %5,1, total progresyon oranını ise %33,3 olarak bildirmişlerdir (33).

2.5.2. Diyabetik Retinopatide Risk Faktörleri

Diyabet tipi ve süresi

Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında en önemlisidir. Hastalık süresi uzadıkça DR ve DMÖ sıklık ve ciddiyeti artmaktadır. En uzun takip süresine sahip kohort çalışma sonuçlarında, hastalığa yeterli süre maruz kalan tüm tip 1 DM olgularında her hangi bir evrede DR bulguları olduğu görülmektedir. Fakat ileri yaş ve sistemik komorbiditeler sonucu oluşan mortalite riski nedeniyle tip2 DM hastaları için aynı şey söylenemez (32-34). Skrivarhaug ve ark. çalışmalarında, tip 1 DM olan olguların tanı aldıktan 25 yıl sonra %90'ında DR ve %10'unda PDR geliştiğini bildirmişlerdir. Tip 2 DM olgularının ise tanı anında %20'sinde DR bulunduğunu ve bu oranın diyabet süresi ile arttığını ifade etmişlerdir (34-36).

Cinsiyet

WESDR grubu çalışmasında, erkeklerde DR prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiş fakat bu durumun nedeni açıklanamamıştır. PDR açısından ise iki cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamıştır (32,33). Ülkemizden Taş ve ark., çalışmasında ise erkeklerde DR prevalansı %37,4 kadınlarda %24 olarak bildirmiştir (32-37).

Genetik Faktörler

Diyabetik retinopati ortaya çıkış süreci ve şiddetinin monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlere göre daha yüksek oranda benzerlik göstermesi DR gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Sorbitol yolağında hız kısıtlayıcı enzim olan aldoz redüktaz, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), transforming büyüme faktörü-beta1 (TGF beta-1), ileri glikolizasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) genlerindeki polimorfizmlerin DR ile ilişkili olduğu bilinmektedir (38-41).

İrk ve Etnik Köken

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan birçok çalışmada, DR oranının Hispanik ve Afro-Amerikanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Avrupa, Yeni Zelanda ve Pasifik bölgesinde DR prevalansını araştıran bir çalışmada, bölgeler arası prevalans farkı bulunmazken, Polinezyalılarda diğer Avrupa ülkelerine kıyasla daha fazla DR sıklığına rastlanılmıştır. Başka bir çalışmada, Birleşik Krallık’ta yaşayan Güney Asya kökenlilerde DR sıklığı, Avrupa kökenli beyazlara oranla daha fazla bulunmuştur. Güney Asya kökenlilerde yüksek HbA1c ve kolesterol düzeyleri, yüksek sistolik ve diastolik basıncı gibi bozulmuş metabolizma göstergeleri etnisitenin rolünü tartışmalı kılmaktadır (42, 43).

Puberte ve Gebelik

DR, genellikle tip 1 DM hastalarında puberte ve gebelik dönemlerinde hızlı progresyon göstermektedir. WESDR çalışmasında puberte öncesi ile sonrası dönem karşılaştırıldığında, DR gelişim riskinde %30 oranında artış olduğu, puberte sonrası DR gelişim sürecinin kısaldığı bildirilmiştir. Puberte sonrası artan büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), cinsiyet hormonları ve artan kan basıncı artmış DR gelişim riskini açıklamaktadır. Yine WESDR çalışmasında gebelikte DR progresyonunun 2,3 kat arttığı tespit edilmiştir. Genellikle bu etki geçicidir ve gebeliğin sonlanması ile regresyona girer (42-46).

Hiperglisemi

Diyabetik retinopati gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de kan glikoz seviyesidir. Uzun süreli kan glikoz seviyesi HbA1c ile belirlenir. Normal popülasyonda %4-6 arasında iken diyabetik hastalarda daha yüksektir. HbA1c değerindeki her %1'lik düşüşün; DR gelişiminde %40, görmeyi tehdit eden DR'de %25, lazer tedavi ihtiyacında %25 ve körlük oranında %15 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (47-49). Diyabette Kardiyovasküler Risk Kontrol Hareketi (ACCORD) ve Diyabet ve Vasküler Hastalıkta Hareket (ADVANCE) çalışmalarında ise hedeflenen sıkı kan şekeri regülasyonu sağlanmış olmasına rağmen retinopati gelişimi üzerine herhangi bir etki gösterilememiştir (50, 51).

Sistemik Kan Basıncı

Birçok çalışma sistemik kan basıncı kontrolünün DR gelişim ve progresyon oranını azalttığını göstermiştir. Zheng ve ark. çalışmalarında, sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın DR gelişiminde 1,23 kat, görmeyi tehdit eden retinopati gelişiminde 1,19 kat artış yarattığını bildirmişlerdir (52-54).

Serum Lipidleri

Yüksek serum lipid düzeylerinin eksuda oluşumuna neden olduğu ve tedavi ile maküлада gelişen eksudasyonun gerilediği gösterilmiştir. Kolesterol düzeyleri <200 mg/dl olan DM olguları ile >240mg/dl olan olgular kıyaslandığında ikinci grupta 2 kat fazla sert eksudalara rastlanılmıştır. Benzer ilişki LDL (low density lipoprotein) kolesterol düzeyleri <130mg/dl olan grup ile >160 mg/dl olan grup arasında izlenmiştir. Aynı çalışmada HDL (high density lipoprotein) kolesterol düzeyleri ile diyabetin göz tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (55, 56).

Obezite

Obezite ve DR gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında bile, VKİ >30 kg/m² olan tip 1 DM olgularında obezitenin DR gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Aksi yönde WESDR çalışma grubunun geç başlangıçlı diyabet olgularının bulunduğu bir serisinde ise beden kitle indeksi <20 kg/ m² olan grupta normal kilolu olan gruba göre DR riskinin 3 kat fazla olduğunu bildirilmiştir (57).

Sigara

Sigara kullanımının DR gelişimi üzerine etkisi net şekilde gösterilememiştir. Sigaranın trombosit agregasyonu ve vazokonstruksiyona sekonder doku hipoksisi ile retinopati gelişimini tetikleyeceği düşünülmektedir. Hoorn çalışmasında sigara içenlerde DR sıklığında istatistiksel anlamlı olmayan bir artış tespit edilmiştir (58,59).

2.5.3. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

ETDRS ve Uluslararası Diyabetik Retinopati Hastalık Şiddeti Skalası'na göre DR, nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere ikiye ayrılır.

NPDR

Hafif NPDR: Sadece mikroanevrizmalar

Orta NPDR : Mikroanevrizmalara ilaveten noktasal hemorajiler, sert eksüdalar ve atılmış pamuk lekeler (ağır NPDR'den daha az miktarda);

Ağır NPDR : Bir kadranda 20 veya daha fazla olmak üzere 4 kadranda intraretinal hemoraji, 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma ve 1 veya daha fazla kadranda IRMA bulgularından en az birinin orta NPDR'ye eşlik etmesi

Çok ağır (şiddetli) NPDR: Ağır NPDR bulgularından en az ikisinin varlığı ETDRS sınıflamasına göre diyabetik retinopati

DR	BULGULAR
DR yok	Bulgu yok
Hafif NPDR	Mikroanevrizma
Orta NPDR	Mikroanevrizma+Diğerleri (NV yok)
Ağır NPDR; Bulgulardan biri (4:2:1 Kuralı)	Orta NPDR+ 4 kadranda intraretinal hemoraji (20/K), En az 2 kadranda Venöz boncuklanma (beading), En az 1 kadranda IRMA (NV yok)
Çok ağır (Şiddetli) NPDR; Ağır NPDR bulgularından en az ikisi.	4 kadranda intraretinal hemoraji (20/K), En az 2 kadranda Venöz boncuklanma (beading), En az 1 kadranda IRMA (NV yok)
PDR	NV,Preretinal/Vitreusici Hemoraji

PDR

Proliferatif DR ise 3 evreye ayrılmıştır;

Erken PDR: NVD (New Vessels of Disk) ya da NVE (New Vessels Elsewhere) varlığı,

Yüksek risk PDR: 1/3 -1/4 disk çapı arasında optik disk neovaskülarizasyonu, preretinal ya da vitreus hemorajisinin eşlik ettiği 1/3 disk çapından küçük optik disk neovaskülarizasyonu, preretinal ya da vitreus

hemorajisinin eşlik ettiği disk dışı herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE) varlığı,

İleri PDR: Traksiyonel retina dekolmanı, persistan vitre içi hemoraji, iriste neovaskülarizasyon, glokom ya da diyabetik optik nöropati varlığı (58-60).

2.6. Diyabetik Maküla Ödemi

DMÖ diyabetli hastalarda görme kaybının en sık nedeni olup diyabetin süresi ve şiddeti DMÖ riskini arttırmaktadır. Türkiye’de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu tarafından yapılan çalışmada diyabetik hastalarda DMÖ oranı %14,2 olarak bildirilmiştir(8). Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi, maküla ödemi görülme riskini anlamlı olarak yükseltmektedir. Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinde her %1’lik artış, için maküler ödem riskinde 1,44 kat artış olduğu bulunmuştur. Özellikle diyastolik olmak üzere kan basıncı yüksekliği, anormal kan lipid seviyeleri, renal hastalık, gebelik, hipertansiyon ve proteinüri DMÖ gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir.

ETDRS tarafından tanımlanan klinik anlamlı maküla ödemi; makülanın santral 500 mikronluk alanında retina kalınlığında artış ve/veya santral 500 mikronda eksüdaya ek olarak komşu retinada kalınlaşma ve/veya santral bir disk çap alanın bir parçası olacak şekilde bir disk çapında kalınlaşma olarak tarif edilmiştir (61-63).

2.6.1. DMÖ Patofizyolojisi

Diyabetik retinopatideki vasküler değişiklikler biyokimyasal, hemodinamik ve immünolojik çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. İnflamasyon, son araştırmalarda diyabetik retinopati gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir faktör olarak gösterilmektedir (73-75).

Vasküler Yapıda Değişiklikler

Diyabetik retinopatinin en erken ve spesifik ‘‘histolojik’’ bulgusu perisit kaybıdır. Perisitlerin kontraktıl özelliği olup endotelial tüpün etrafında yer alırlar. Mikrovasküler yapının regülasyonunda görev alırlar. Perisitlerin kaybı venöz boncuklanmaya ve sonucunda kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Perisitlerin endotel üzerinde antiproliferatif etkisinin ortadan kalkmasıyla, endotel proliferasyonu ve hipersellüler mikroanevrizma oluşumu görülür. Diğer mikroanevrizma türü asellüler mikroanevrizmalar olup, oluşumunun temelinde endotel ve perisitlerin apoptozunun olduğuna inanılmaktadır (76). Perisitlerde aldoz redüktaz enziminin varlığı gösterilmişken, endotelde bulunmamaktadır. Perisitlerde endotel kaynaklı bir büyüme faktörü olan Trombosit kaynaklı büyüme faktörü- β (PDGF- β) nin reseptörü bulunmaktadır. Farelerin kapillerlerinde anjiogenez fazında PDGF- β ’den yoksun kalınması durumunda perisitlerin gelişmediği gösterilmiştir. (77). Diyabetik retinopatide kapiller bazal membran kalınlaşması görülmektedir. Bazal membranda fibriller kollajen birikimi ve İsviçre Peyniri benzeri vakuolizasyon görülür (69). Bazal membran kalınlaşmasında aldoz redüktaz ve sorbitol yolağı sorumlu tutulmaktadır. Bazal membran kalınlaşması endotel-perisit iletişimini bozar. Galaktozemik sıçanlara aldoz redüktaz inhibitörü olan sorbinil verildiğinde bazal membran kalınlaşmasının önleildiği görülmüştür. Diyabetik retinopatide görülebilen bir diğer anatomik lezyon ise asellüler kapillerlerdir. Postmortem diyabetik retinaların hemen hepsinde görülebilen asellüler kapillerler, hücre çekirdeği içermeyen bazal membran tüpleridir. İskemi ile klinik ve patolojik korelasyon gösterirler (77, 78). Bariyer fonksiyonuna katkı sağlayan okludin, klauudin ve zonula okludens-1 (ZO-1) proteinlerinin sentezinin azalması, buna bağlı endotel hücreleri arasında sıkı bağlantıların gevşemesi, kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Yüksek glukozlu ortamda ZO-1 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) önemli bir vasküler permeabilite faktörü olup nitrik oksit düzeyini artırarak vasküler permeabiliteyi artırır (78).

Biyokimyasal Mekanizmalar

İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

Diyabet hastalarında uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak, glukoz ve fruktoz ile protein, lipid ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan kompleks oluşturması (Maillard reaksiyonu) ve sürece oksidasyonun etkisi ile ileri glikasyon son ürünleri (AGE – Advanced Glycation End Products) açığa çıkar. İleri glikasyon son ürünleri endotel membran reseptörünü (RAGE-Receptor for AGE) uyararak oksidatif hasarı tetikler, adezyon molekülleri, inflamatuvar sitokinler ve VEGF ekspresyonunu artırır. Nükleer faktör-B (NF- κ B) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonunu sağlayarak, reaktif oksijen ürünleri artışına ve perisit apoptozuna neden olur (79). Lökostaz tetiklenir, kan retina bariyeri bozulur. Retinal nöronlara toksik etki gösterir. Protein Kinaz-C aktivasyonuna neden olur. AGE birikimi bazal membran kalınlaşmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda AGE nin retinal vasküler yapılarda ve serumdaki seviyesi retinopati şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. RAGE'nin inhibisyonu hayvanlarda retinal kapiller dejenerasyonu ve erken diyabetik retinopati bulgularını inhibe eder. RAGE inhibitörü Aminoguanidinlerin toksik yan etkileri nedeniyle insan çalışmaları sonuçlanmamıştır (80).

Polyol Yolu Aktivasyonu

Hiperglisemi durumunda glukozun metabolize olmasını sağlayan biyokimyasal yollar doygunluğa ulaşır. Bu durumda aldoz redüktaz yolu aktive olup glukozu sorbitole çevirir. Bu yolakta NADPH kofaktördür. Sorbitol dehidrogenaz ise sorbitolü fruktoza okside eder. Bu yolakta ise NADH kofaktördür. Sorbitol dehidrojenaz yolu yavaş çalışır. Bu nedenle sorbitol hücrelerde birikerek mitokondrial hasara neden olur. Aynı zamanda sorbitolün artışı antioksidan olan glutatyon üretimini de azaltır. Kofaktör olarak görev yapan NADPH ve nikotinamid adenin dinükleotidin (NADH) hücre içinde azalması redoks dengesini bozar, oksidatif stres ve hücrel hasara neden olur. Oksidatif stres karşılanamaz ve retinal

hücrelerde hasar oluşur. Diyabetik mikrovasküler disfonksiyon, nöronal apoptoz, glial reaktivite ve kompleman birikimine neden olur (81).



Resim 5. Sorbitol yolağı

Oksidatif Hasar

Hiperglisemi mitokondrial süperoksid ekspresyonunu artırır ve heksozamin yolu aktive olur. Heksozaminin retinada insülin sinyalizasyonuna yaptığı olumsuz etkiyle diyabetik retinopati patogenezinde önemli bir metabolizma ürünü olduğu düşünülmektedir.

Oksidatif stres, reaktif oksidatif türleri olarak adlandırılan serbest radikallerin birikimi sonucu bazal membran kalınlaşması, endotel ve perisit hücre kaybına neden olur. Proinflamatuvar sitokin salınımı ve lökosit adezyonu uyarılır. Nükleik asit ve hücre protein hasarı, nöronal, endotelyal ve perisit hücre kaybı, kan retina bariyeri bozulmasına neden olur. Retinal inflamasyon ve vasküler permeabiliteyi artırır (82, 83).

İnflamasyon ve Sitokinler

İnflamasyon organizmanın herhangi bir tehdit karşısında verdiği koruyucu yanıttır. Akut dönemde inflamasyon faydalı iken kronik süreçte istenmeyen etkiler ortaya çıkar. Hiperglisemi proinflamatuvar bir ortam oluşturur. Retinal hücrelerin yüksek konsantrasyonda glukozla maruz kalması, proinflamatuvar sitokinlerin artışına sebep olur. Uzun süreli hiperglisemi diyabet olmasa bile diyabetik retinopati benzeri bulgulara sebep olur. Tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interlekin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinlerin ve VEGF'in plazma seviyelerini artırır (84-86).

Diyabetik maküler ödem şiddeti aköz IL-6 seviyesi ile korele bulunmuştur. Artmış aköz IL-6 seviyesi ise diyabetik hastalarda floresein sızıntısı ve intravitreal AntiVEGF tedavisi sonrası rekürren maküler ödem ile ilişkilidir.

Sonada ve ark. tip 2 diabetes mellitus tanılı ve pars plana vitrektomi uygulanmış hastalarda subfoveal retina dekolmanı ile IL-6 seviyesini korele bulmuşlar ve IL-6'nın dış retinal katlarda inflamatuvar reaksiyonu artırarak dış limitan membranın hasarını artırdığını öne sürmüşlerdir. Seröz retina dekolmanının intravitreal steroid tedavisine iyi cevap vermesi de bu tezi desteklemektedir (87).

MCP-1 in vitreusdaki seviyesi ile diyabetik maküler ödem arasında da korelasyon bulunmuştur. İntravitreal steroid tedavisi sonrası aköz MCP-1 seviyelerinde düşüş izlenmiş ve bu düşüşün merkezi maküla kalınlığında azalma ile korele olduğu belirtilmiştir (88).

VEGF

VEGF embriyolojik vaskülogenezi ve patolojik anjiyogenezi düzenleyen bir büyüme faktörüdür. Başta müller ve retina pigment epitel hücreleri olmak üzere, endotel hücreleri, perisitler, glial hücreler ve ganglion hücrelerinden de salgılandığı gösterilmiştir. VEGF ailesi, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörü'nden (PlGF) oluşmaktadır. En çok çalışılan VEGF- A, oküler anjiyogenezi ve vasküler permeabilitede en kritik öneme sahiptir. VEGF etkisini VEGFR-1 ve VEGFR-2 olmak üzere iki adet tirozin kinaz reseptörü üzerinden gösterir. VEGFR- 2, VEGF-A'nın etkilerini gösterdiği esas reseptördür. Diyabetik retinopati ve maküler ödem gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

VEGF vasküler geçirgenliği artırır. Endotel hücreleri üzerine mitojenik etkiyle yeni damar oluşumlarını da tetikler. Hipoksik koşullar VEGF ekspresyonunu artırır. VEGF endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu artırarak lökosit aktivasyonuna ve sitokin üretimine neden olur. Sitokinler ise inflamatuvar cevabı uyarak daha fazla VEGF salınımına sebep olur.

Çok sayıda çalışma ile VEGF'in diyabetik retinopati patogenezinin sorumlu ana anjiyojenik faktör olduğu ortaya konmuştur. VEGF seviyesi ile retinopati aktivitesi arasında korelasyon olduğu da gösterilmiştir (89-92).

Kan Retina Bariyeri Yıkımı

Büyüme faktörlerine (VEGF, PlGF), sitokinlere (IL-6, MCP-1, TNF- α), adezyon moleküllerine (ICAM-1), lökostaz ve hidrostatik kuvvetlere bağlı olarak diyabetik retinopatide kan retina bariyerinde bozulma meydana gelmektedir (93). Hiperglisemiyle oluşan ileri glikasyon son ürünleri (AGE) müller hücrelerinde bulunan RAGE üzerinden VEGF üretimini artırır. Ayrıca hipoksik koşullarda antianjiogenik pigment epitelini kaynağı faktör (PEDF) seviyesi de azalır (94, 95).

Proinflatuar sitokin olan TNF- α , retinal kapillerlerin yüzeyinde lökosit birikimi yani lökostazı artırır. Kan retina bariyerinin disfonksiyonunda lökostazın da önemli rolü vardır. Lökostaz ICAM-1 artışına sebep olarak vasküler geçirgenlik ve kan retina bariyerinin bozulmasına aracılık eder.

Normal şartlar altında kan retina bariyerinden moleküllerin ve proteinlerin geçişi kısıtlı olmaktadır. VEGF-A, vezikülovaküoler organellerin ve transendotelyal por oluşumu ile büyük moleküllerin damar dışına taşınmasını artırır. Artmış VEGF okludin ve ZO-1 gibi sıkı bağlantı sağlayan molekülleri fosforilleyerek fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu nedenle endotel hücrelerinde kalsiyum aracılı vazodilatasyon oluşarak parasellüler olarak da (endotel hücreleri arasından) sıvı ve büyük moleküllerin damar dışına geçişi artmaktadır (96, 97).

Maküla ödemi oluşuran itici güç sıvı akışında hidrostatik ve ozmotik kuvvetler arasındaki fark olan Starling prensibidir. Pratikte kapiller hidrostatik basınç sistemik kan basıncı ile, onkotik basınç ise kan proteinlerinin çoğunluğunu oluşturan albumin ile ilişkilidir. Doku hidrostatik basıncı göz içi basıncına eşittir ve doku onkotik basıncı interstisyel protein içeriğine bağlıdır (98). Diyabet bu dengeyi bozar. Diyabette retinal kan akımının arttığı çalışmalar tarafından gösterilmiştir. Sistemik hipertansiyon varlığıyla beraber artan kapiller hidrostatik basınç ve kan retina bariyerinin bozulmasıyla artan doku onkotik basıncı retinal ödem gelişimine neden olur. Diyabete bağlı gelişen nefropati de hipoalbuminemiye sebep olarak kapiller onkotik basıncını düşürmek suretiyle ödem gelişimine katkı sağlar (99).

Maküler ödemden ilk etkilenen hücreler müller hücreleridir. İlk hücresel cevap hücrenin şişmesi ve intrasellüler ödemdir. Hücresel şişme ise apoptoza sebep olur. Kan retina bariyerinin yıkımıyla sıvı interstisyel boşluğa geçer ve iç tabakalarda

küçük dış tabakalarda ise daha büyük kistler meydana getirir. Dış pleksiform tabakada lipid eksüdasyonu sert eksüda oluşumuna neden olur. Steroidlerin, müller hücrelerinin metabolik fonksiyonlarını geri kazandırdığı gösterilmiştir (100-102).

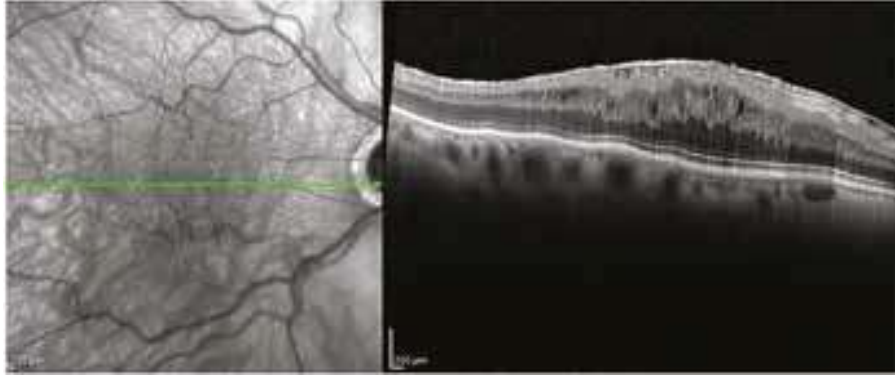
Diyabetik maküler ödem halen diyabetik hastalarda görme azlığının en önde gelen nedenidir. Hiperglisemiye sekonder vazojenik değişiklikler kan retina bariyerinin bozulmasına neden olarak diyabetik maküler ödem oluşumuna katkıda bulunurken, düşük şiddetteki inflamasyon ise retinal hasarın ilerlemesinde ve maküler değişikliklerin kronikleşmesinde rol oynamaktadır.

2.6.2. Diyabetik Maküla Ödeminde Optik Koherens Tomografi Bulguları

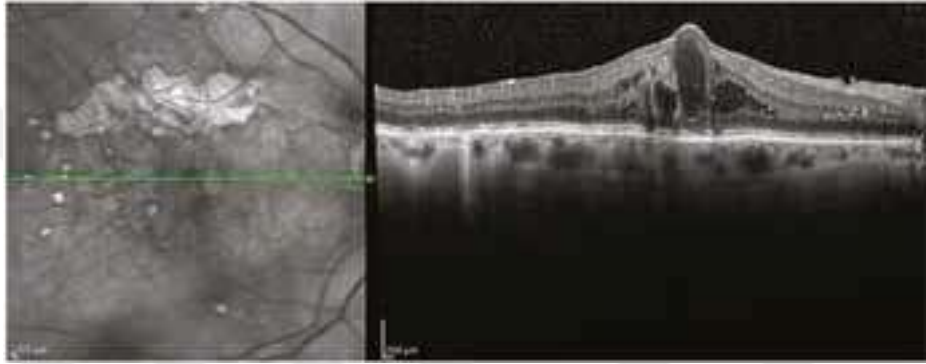
Günlük pratikte maküla ödeminin değerlendirilmesinde en önemli kriter görme keskinliğini etkilemesi nedeniyle santral fovea tutulumudur. Foveanın OKT görüntülerindeki morfolojisi tedavi kararını da etkilemektedir. Günümüzde OKT kesitleriyle hızlı ve tekrarlanabilir incelemeler yapılabilir. Maküla ödeminin lokalizasyonu, etkilediği alanın büyüklüğü ve ek yapısal patolojiler belirlenebilir.

Literatürde maküler ödem özelliklerine göre; fokal-diffüz ödem, kistoid maküla ödemi, traksiyonel ödem, seröz maküla dekolman, iskemik maküla ödemi olarak sınıflandırılmıştır. Fokal ödemde mikroanevrizmadan lokal sızıntı olur. Diffüz ödemde kan retina bariyerinde jeneralize bozukluk vardır ve özellikle dış retinayı daha fazla etkileyen sünger gibi kalınlaşma görülmektedir. Kistoid maküla ödemi iç nükleer ve dış pleksiform tabakada tek veya multiple boşluklar olarak izlenir. Traksiyonel ödemde ise herhangi tip ödeme ek olarak arka hyaloidi içine alan traksiyon mevcuttur. Seröz maküla dekolmanı ise fovea altında çadır şeklinde sıvı birikimi ile karakterize patolojiyi tarif etmektedir (61-63).

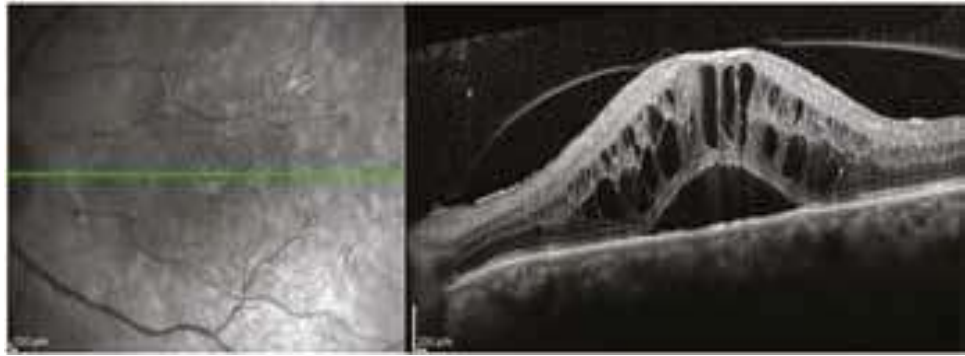
OKT de DMÖ ye eşlik eden diğer bulgular ise eksudalar, epiretinal membran (ERM), vitreomaküler traksiyon(VMT) gibi vitreoretinal arayüz patolojileri, iç retinal tabakalarda dezorganizasyon (DRIL: Disorganization of retinal inner layer), hiperreflektif noktalar (HRN) olabilmektedir (64).



Resim 6. ERM'nin eşlik ettiği diffüz retinal kalınlaşma



Resim 7. Kistoid maküler ödem

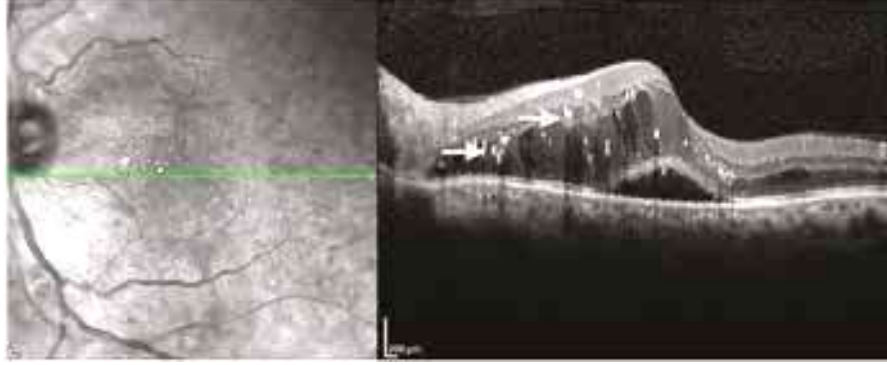


Resim 8. Kistoid ve diffüz tipte maküla ödeme eşlik eden seröz maküla dekolmanı

Eksudalar

Eksüdalar OKT'de iyi sınırlı, hiperreflektif arkasında gölgelenme koridoru olan patolojiler olarak görülürler. Birleşerek plak haline gelebildikleri için bazen

PED ile karışabilmektedir. OKT ile eksudaların retinadaki yerleşim seviyesi (intraretinal, subretinal) de belirlenebilmektedir (65).



Resim 9. KMÖ ve eşlik eden seröz maküla dekolmanı olan hastada hiperreflektif ve altında gölgelenme koridorları oluşturan sert eksudasyon



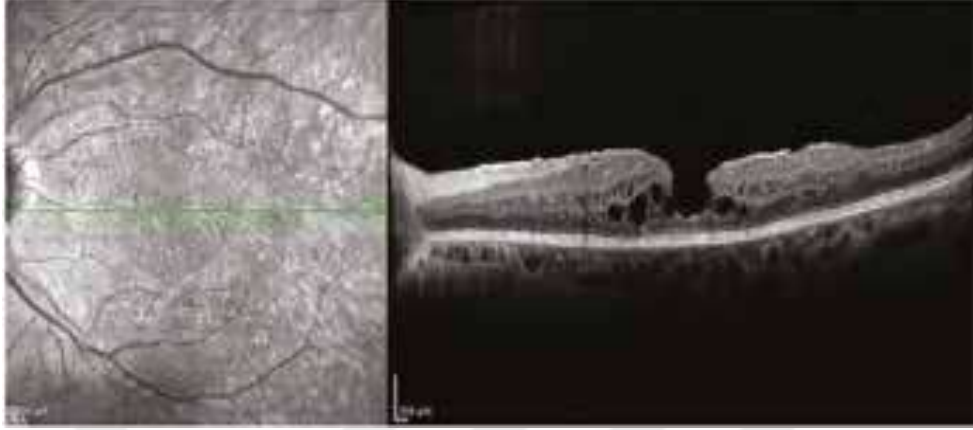
Resim 10. Birleşerek plak halini alan sert eksuda

Vitreoretinal Arayüz Bozuklukları

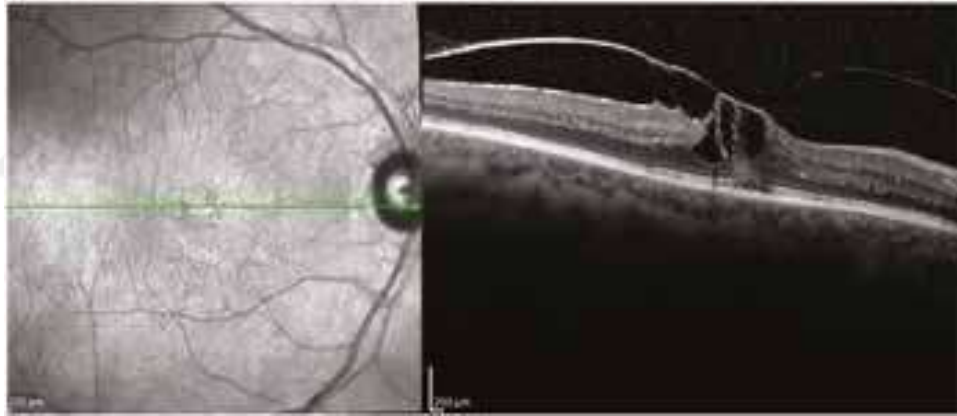
Diyabetik retinopatide vitreomaküler traksiyon (VMT), epiretinal membran (ERM), maküla deliği ve lameller maküler defekt gibi vitreomaküler patolojilere sıkça rastlanmaktadır. VMT’de anormal arka hyaloid ayrılması sonucu foveada traksiyon ve anormal konfigürasyon oluşur. Traksiyonun kendisi de maküler ödeme sebep olmaktadır.

ERM; OKT de hiperreflektif bir çizgi olarak görünmeye başlar. İlerleyen dönemlerde foveal çukurlukta düzleşme ve diffüz kalınlık artışı izlenir. Diyabetik retinopatiye bağlı gelişen sekonder ERM’lerde sıklıkla kistoid ödem de eşlik

etmektedir. Tedavisi cerrahi olarak uzaklaştırılmasıdır. Bazı vakalarda ERM'a sekonder lamellar hole de gelişebilmektedir (66, 67).



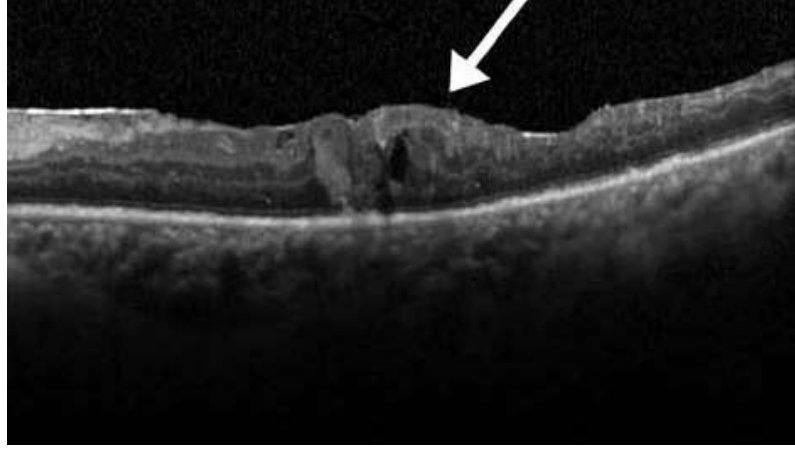
Resim 11. Diyabetik hastada sekonder epiretinal membran ve ona bağlı gelişen lamellar hole



Resim 12. Diyabetik makulopatili hastada arka hyaliodin uyguladığı traksiyon

İç Retinal Tabakalarda Dezorganizasyon (Disorganization of retinal inner layers) DRIL

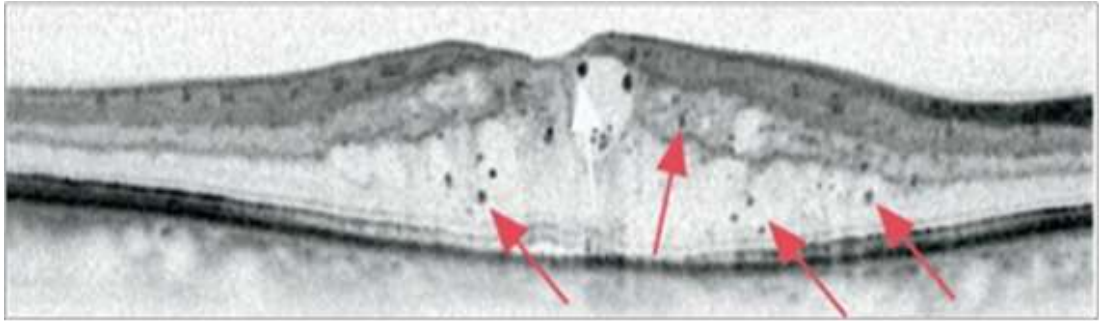
Nispeten daha yakın zamanda tanımlanan, Gangliyon hücre-İç pleksiform tabaka, İç nükleer tabaka ve Dış pleksiform tabakanın sınırlarının seçilemediği bir OKT bulgusudur. DRIL'in diyabetik maküla ödeminde görme prognozu ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (68, 69).



Resim 13. DRP li hastada DRIL(disorganization of inner layers)

Hiperreflektif Noktalar (HRN)

Fundus muayenesi ve FFA da görülmeyen, yüksek yansıtıcılık gösteren küçük boyutlu, punktat, dağınık noktasal yapılar şeklinde bir OKT bulgusudur. Daha çok retinanın derin katmanlarında yerleşim gösterirler. Bu yapıların inflamatuvar hücre birikimiyle oluştuğu ve hastalığın aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bazı yazarlar tarafından ise eksudaların öncül lezyonu veya FR dış segment kalıntıları olduğu düşünülmektedir (70-72).



Resim 14. Diyabetik KMÖ olan hastada hiperreflektif noktalar (HRN)

2.6.3. Diyabetik Maküler Ödemde Tedavi

Diabetes mellitus (DM), insidansının daha da artması beklenen, dünya genelinde en sık ve maliyetli kronik hastalıklardan biri haline getirmiştir. DMÖ, erişkinlerde görme kaybına neden olan diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir.

DM tipi, süresi, hastanın tanı sırasındaki yaşı, hastaya uygulanan tedavi DMÖ prevelansında rol oynamaktadır. Diyabetik retinopatinin güncel tedavisinde kan şekeri regülasyonu, laser fotokoagülasyon ve intravitreal enjeksiyonlar (anti-VEGF, steroid) bulunmaktadır.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışması yayınlandıktan sonra DM'nin klasik tedavisi fokal/grid laser fotokoagülasyon olmuştur (102). Grid laser retina dokusunu tahrip ederek oksijen ihtiyacını azaltır. Fokal laser ise sızıntıya neden olan mikroanevrizmaların kapatılmasını sağlar. Laser fotokoagülasyon sonucu oluşan hücre ölümü ve gliosis ile oluşan skar dokusu, oksijenin koryokapillaristen iç retina tabakalarına daha kolay geçmesini sağlar. Laser tedavisi görme kaybı riskini azaltır ve görmeyi aynı seviyede tutmaya yardım eder. Retinal laser fotokoagülasyonun görmede azalma, görme alanında daralma, kontrast hassasiyetinde azalma, lens, iris, kornea ve retinada termal hasar oluşumu, koroid dekolmanı gibi yan etkileri de olabilmektedir (103, 104).

Kronik hiperglisemiyle birlikte retinal mikrovasküler hasar, kapiller perfüzyon bozukluğu, retinal iskemi, başta VEGF olmak üzere anjiojenik faktörlerin artışına neden olmaktadır. VEGF patolojik neovaskülarizasyon ve vasküler geçirgenlik artışında esas rolü oynamaktadır. Bu nedenle son yıllarda anti-VEGF tedaviler üzerinde durulmaktadır.

DMÖ ile ilişkili kalınlaşmış arka hyaloid ve epiretinal membran gibi traksiyonların varlığında vitrektomi bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Yapılan birçok çalışmada santrali tutan DMÖ'de intravitreal anti-VEGF tedavi klasik laser fotokoagülasyon tedavisine göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur (105-107). İlk kullanılan anti-VEGF ajan Pegaptanib'dir. Daha sonra Bevacuzimab (off label) kullanıma girmiştir. Ranibizumab, öncelikli olarak, yaşa bağlı maküla dejeneresansı için 2006 'da ve diyabetik maküla ödemi, retinal ven

tıkanıklıkları için de 2011’de FDA tarafından onaylanmıştır. En son olarak da 2014 yılında aflibercept DMÖ için FDA onayı alarak oftalmolojide kullanılmaya başlanmıştır (108, 109).

Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağının (DRCR.net) düzenlediği; santrali tutan DMÖ olan hastalarda Bevacuzimab, Ranibizumab ve Afliberceptin etkinliklerinin karşılaştırıldığı Protokol T çalışmasına 660 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 1:1:1 oranında randomize edilerek bir gruba Aflibercept (2,0mg), bir gruba Bevacuzimab (1,25mg) ve diğer gruba ise Ranibizumab (0,3mg) İntravitreal enjeksiyonu uygulanmıştır. Protokol T çalışmasının birinci yıl sonuçlarında; görme kazanımı Aflibercept grubunda +13,3 harf, Ranibizumab grubunda +11,2 harf ve Bevacuzimab grubunda ise +9,7 harf olarak bulunmuştur. Birinci yıl sonunda; Aflibercept ile bevacuzimab ($p<0,001$) ve Aflibercept ile Ranibizumab ($p=0.03$) arasında ortalama harf kazanımı açısından Aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ancak 2.yılda aradaki anlamlılık kaybolmuştur. Birinci yıl sonuçlarına göre Aflibercept, Ranibizumab ve Bevacuzimab santrali tutan ve görme bozukluğuna yol açan DMÖ tedavisinde etkindir. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her üç ajanla görme keskinliği kazanımı açısından fark yoktur. Başlangıç görme keskinliği daha kötü olanlarda Aflibercept görmenin iyileştirilmesinde diğer iki ajandan daha etkilidir (108, 109).

Anti VEGF

Bevacizumab; Kolorektal kanser tedavisinde sistemik antianjiogenezis için FDA tarafından onaylanmıştır. VEGF’in bütün izoformlarına karşı etkili rekombinant insan monoklonal antikorudur. 149 kilo dalton molekül ağırlığı ile daha büyük bir molekül olup retinaya penetrasyonu görece daha yavaştır. Oftalmolojide endikasyon dışı olarak kullanılmaya devam etmektedir (110).

Ranibizumab; Rekombinant DNA teknolojisiyle Escherichia coli tarafından üretilen 48 kilo dalton büyüklüğünde insanlaştırılmış monoklonal antikordur. DMÖ nün tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk ajandır. DMÖ için FDA onaylı doz 0,3 mg dır. Avrupa’da ve ülkemizde 0,5 mg kullanılmaktadır. DMÖ’lü hastalarda intravitreal Ranibizumab enieksiyonunun uzun dönem sonuçlarının araştırıldığı

RESOLVE (Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema) çalışmasında Ranibizumab ile sham enjeksiyonlar karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan enjeksiyonlarla DMÖ tedavisinde hem EİDGK artışı hem de MMK'da azalma açısından etkili olduğu bildirilmiştir (111). Ranibizumab santral tutulumlu DMÖ'de endikedir. Tedavi başlangıcında en az üç (bazı protokollere göre altı) ardışık enjeksiyonun yapılması önerilmektedir. İki ardışık enjeksiyon arasındaki minimum süre 4 hafta olacak şekilde uygulanır (112).

Aflibercept (VEGF Trap-Eye): FDA tarafından oftalmolojide intravitreal olarak kullanımı 2011 yılında onaylanmıştır. Ülkemizde ise 2015 ten beri kullanılmaktadır. VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin ekstraselüler parçası ile insan immünglobülin G1'in Fc parçasının füzyonuyla rekombinant olarak oluşturulmuş, 115kDa ağırlığında bir füzyon proteindir. VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörü 1 ve 2 üzerine inhibisyon etkisi vardır. VEGF molekülüne çok yüksek afiniteyle bağlanması nedeniyle diğer anti-VEGF moleküllere üstünlüğü mevcuttur ve bu özelliği nedeniyle daha uzun etki sağladığı düşünülmektedir (113). Yapılan faz 1 çalışmada, DMÖ'sü olan 5 hastada Afliberceptin güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmiştir. Santral maküla kalınlığı (SMK) 250 µm üzerinde, EDGK 20/320 ile 20/40 arasında olan kişiler çalışmaya dahil edilmiş. Bir kez 4 mg Aflibercept enjeksiyonu ve ardından 6 haftalık gözlem periyodu uygulanmıştır. Enjeksiyondan 4 hafta sonra, ortalama EDGK'de 9 harf kazanımı görülmüş ve ortalama SMK 49 µm azalmıştır. Altıncı haftada 4 hastada ortalama SMK azalması 74 µm ($p=0,0625$), EDGK'de ortalama harf kazanımı 3 olarak tespit edilmiştir (114).

Diyabetik Maküler Ödemde Steroid Tedavisi

DR patogenezinde inflamasyonun rolü ile ilgili çalışmalar halen devam etmekte olmakla birlikte inflamatuvar medyatörlerin inhibisyonunun retinal kapiller ağdaki dejenerasyonu sınırladığı görülmüştür (115).

DMÖ'lü hastalarda, Triamsinolon ve Bevasizumab'ın intravitreal enjeksiyonu sonrasında inflamatuvar ve anjiyojenik sitokinlerinlerindeki miktarlarındaki değişimlerinin incelendiği bir çalışmada, Triamsinolon enjekte edilen gözlerde IL6, inducible protein 10, monosit kemoatraktan proteini, platelet kaynaklı

büyüme faktörü A ve VEGF'in anlamlı olarak azaldığı gözlenirken, Bevacizumab enjekte edilen gözlerde yalnızca VEGF'in azaldığı gösterilmiştir (116).

Kortikosteroidler (Deksametazon, Triamsinolon asetonid ve Fluosinolon asetonid) DMÖ tedavisinde topikal, perioküler ve intravitreal olarak kullanılmaktadır. EDGK de artış ve santral maküla kalınlığında azalma sağladıkları gösterilmiştir. Bununla birlikte, artmış göz içi basıncı ve katarakt gibi steroidle ilişkili yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır (117).

Triamsinolon asetonid: TA intravitreal enjeksiyon sonrası 3 ay süre klinik olarak aktivite gösterir. Bu süre vitrektomize gözlerde daha kısadır ve ilaç daha hızlı elimine olur. Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network- DRCR.net) Protokol B çalışması, 1 ve 4 mg TA' nın etkinliği ve güvenliği fokal ve grid laser ile karşılaştırılmış ve 693 hastanın 840 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarda 4 ay aralıklarla tedavi uygulanmıştır. EDGK; 4. ayda, 4 mg TA uygulanan grupta daha iyi bulunurken, 1.yıl sonunda gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

DRCR.net Protokol I, TA'nın DMÖ'de etkinliğini Ranibizumab ve laser ile karşılaştıran bir başka çalışmadır. Çalışmada santrali tutan DMÖ' sü bulunan 691 hastanın 854 gözü; sham enjeksiyonu ve erken laser, 0,5 mg Ranibizumab ve erken laser, 0,5 mg Ranibizumab ve geç laser , 4 mg TA ve erken laser gruplarına randomize edilmiştir. Birinci yıl sonunda, TA ve laser uygulanan grupta EDGK'de 4 harflik artış izlenirken, laser grubunda 3 harf, ranibizumab ve hem erken hem geç laser uygulanan grupların ikisinde de 9'ar harf artış izlenmiştir. Göz içi basıncı artışı TA uygulanan hastaların %50' sinde, Ranibizumab gruplarının %9'unda ve laser grubunun %11'inde görülmüştür. TA grubu hastalarının %59, laser hastalarının %14 ve Ranibizumab hastalarının %14'üne iki yıllık takip süresinde katarakt ameliyatı uygulanmıştır (117-119).

Deksametazon: Deksametazon TA'dan 5 kat daha potenttir. Yavaş salınlı intravitreal implant (DEX implant 0,7 mg; Ozurdex, Allergan, Irvin, CA, USA) şeklinde uygulanır. Yavaş salınımı sayesinde ilaç retina ve vitreusta daha yüksek konsantrasyona ulaşır ve sistemik emilimi böylece de sistemik yan etkileri azalır. Bir çalışmada DMÖ'de Deksametazon'un 350 µg ve 700 µg olmak üzere iki dozu sham ile karşılaştırılmış ve maksimum etkin olduğu 3.ay sonunda 700 µg dozun harf

kazanımı açısından sham grubundan anlamlı oranda etkili olduğu gösterilmiştir. 350 µg Deksa metazon'da ise anlamlı fark saptanmamıştır. Diyabetik maküler ödemi bulunan hastalarda Ozurdex 0,7 mg kullanımı 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından onaylanmıştır (120-122).

BEVORDEX çalışmasında DMÖ'lü hastalarda Bevacizumab ve Deksa metazon implant karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 61 hastanın 88 gözü dahil edilmiştir. Pro- re-nata (PRN) protokolüne uygun olarak 42 göze 4 haftaya kadar aralıklarla Bevacizumab uygulanırken, 46 göze 16 haftaya kadar aralıklarla Deksa metazon implant uygulanmıştır. EDGK'da 10 logMAR harfi artış görülen hasta oranı iki grupta aynı bulunmuştur. Bevacizumab uygulanan gözlerde ortalama 8,9 enjeksiyon, Deksa metazon uygulanan gözlerde ortalama 2,7 enjeksiyon gerekmiştir (123, 124).

Retrospektif gerçek yaşam çalışması olan CHROME çalışmasında tekrar enjeksiyon ortalama süreleri 2,3- 4,9 ay arasında rapor edilmiştir. Psödo fakik hastalarda ve steroid dışındaki tedavilere cevapsız olan veya bu tedavilerin kullanımı uygun olmayan hastalarda Ozurdex tedavisi uygun görülmektedir. Ozurdex implantasyonunun kesin kontraendikasyonları, kontrol altına alınamayan glokom varlığı, lokal enfeksiyon ve ön kamara ile olan bağlantı olarak sayılabilmektedir (126).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Göz Hastalıkları anabilim dalı retina biriminde 2012-2022 yılları arasında takip edilen OKT ile seröz maküla dekolmanı (SMD) tanısı konmuş diyabetik hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Veriler hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi taranarak kaydedildi. Bu araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyularak ve Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri,

- En az 3 doz antiVEGF yükleme dozu alması
- Başlangıçta ve son muayenede OKT çekilmesi
- Vizitlerde ön ve arka segmenti kapsayan detaylı muayenelerinin yapılmış olması
- Hastaların tümünde SMD olması

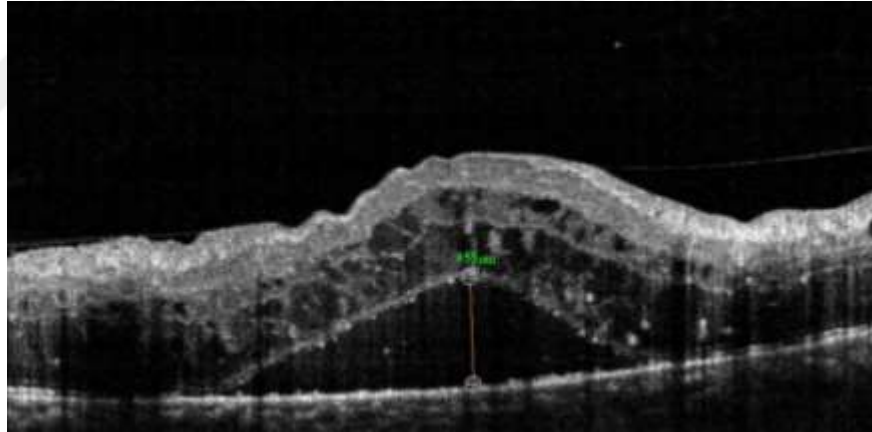
Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retinal ven tıkanıklığı gibi makülayı etkileyen diğer hastalıkları olanlar, maküla bölgesine fokal veya grid laser yapılan hastalar, glokom hastaları, OKT çekimini etkileyecek düzeyde kataraktı veya vitre hemorajisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

DM süresi, HbA1c düzeyi, diyabetik retinopati evresi kaydedildi. Snellen eşeliyle alınan en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kaydedildi ve çalışmanın tamamında kullanıldı. Biyomikroskopik muayenedeki lens durumu, OKT ile ölçülen merkezi retina kalınlığı (MRK), seröz maküla dekolmanın yüksekliği (SMDY) ve MRK ye oranı, SMD taban genişliği ve yüksekliğinin taban genişliğine oranı, eşlik eden maküler ödem varlığı ve tipi kaydedildi. SMD ye eşlik eden OKT ve retina bulguları, hiperreflektif noktalar (HRN) retina iç tabakalarında disorganizasyon (DRIL), vitreoretinal ara yüzey yüzey patolojileri, maküla alanı içerisinde eksuda varlığı kaydedildi. Fundus floresein anjiyografide (FFA) (Optos California) maküla bölgesinde iskemi ve sızıntı varlığı kaydedildi. OKT görüntüleri OPTOVUE ile maküler grid modu ile elde edildi ve foveadan geçen yatay kesitler değerlendirme için kullanıldı (Resim 15-19). Görüntü üzerindeki ölçümler manuel olarak cihazda bulunan yazılım aracılığı ile yapıldı.

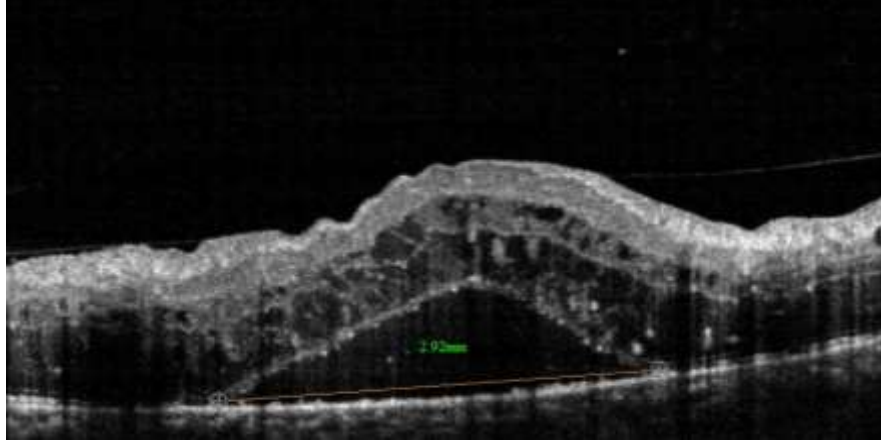
Geçirilmiş katarakt cerrahisi ve vitreoretinal cerrahiler (VRC) kaydedildi. Takip süresince tedavi yanıtına göre eşlik eden diğer bulguların özellikleri değerlendirildi.

SMD'na eşlik eden bulgulara göre hastalar

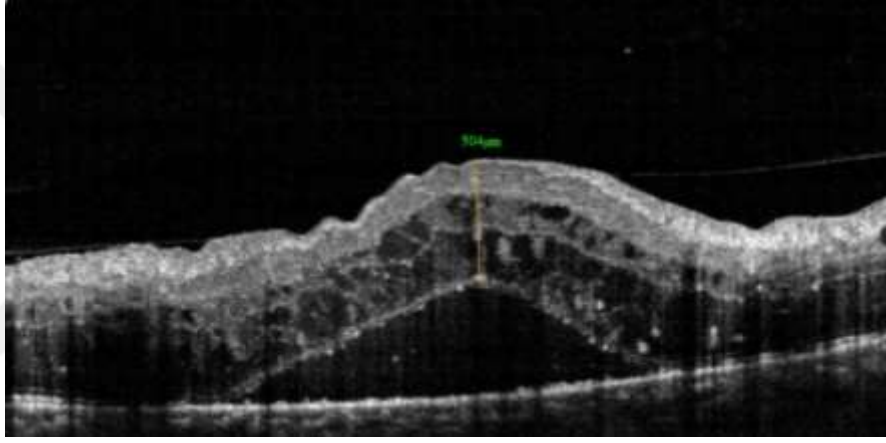
1. Saf SMD,
2. DRIL eşlik eden
3. 3'den fazla hiperreflektif nokta (HRN) içeren
4. Eksuda içeren
5. Elipzoid zon (EZ) bozukluğu bulunan
6. Eşlik eden arayüzey bozukluğu bulunan
7. FFA da iskemi olan
8. maküler ödemin tipi olmak üzere alt kategorilere ayrıldı



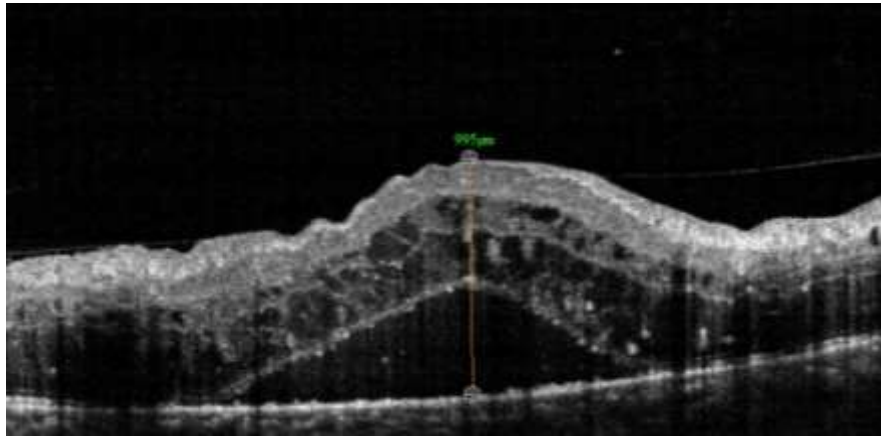
Resim 15. Seröz maküla dekolmanı yüksekliği ölçümü



Resim 16. Seröz maküla dekolmanı taban genişliği ölçümü



Resim 17. Merkezi retina kalınlığı ölçümü



Resim 18. Total maküla kalınlığı ölçümü

Hastaların tedavilerinde yükleme dozları tamamlanan intravitreal ve/veya subtenon enjeksiyonları kaydedildi. Uygulanmış ise panretinal laser fotokoagülasyon (PRP) tedavileri kaydedildi.

Subtenon ve/veya İntravitreal Enjeksiyona göre hastalar

1. Bevacizumab
2. Ranibizumab
3. Aflibercept
4. Steroid (İntravitreal Deksametazon implant ve subtenon triamsinolon)

İntravitreal Enjeksiyon Uygulama Yöntemi

Enjeksiyonların hepsi ameliyathane şartlarında ve steril ortamda yapıldı. Hastaların enjeksiyon yapılacak gözlerine lokal anestezi %0,5 proparakain (Alcaine®, Alcon) damlatıldı. Göz kapakları ve etrafı povidon-iyot (Batticon solüsyon %5) ile temizlendi. Kapak spekulumu steril olarak yerleştirildi. Kullanılacak olan anti-VEGF ajan üst temporal kadrandan limbusun fakiklerde 4 mm, psödo-fakiklerde 3,5 mm gerisinden (pars plana) 30 gauge (G) iğne ile vitreus içine enjekte edildi. Steril spekulum çıkartılıp oksitetrasiklin içeren göz merhemi (Terramycine) sürülerek göz bandaj ile kapatıldı. Tüm vakalarda enjeksiyondan sonra bir hafta süreyle günde 8 kez %0,3 Ofloksasin (Exocin®, Alcon) göz damlası kullanması önerildi. Hastalar gözlerinde ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerin oluşması durumunda hemen kliniğe başvurması konusunda uyarıldı.

Her enjeksiyon sonrası hastalar 1. ayda kontrole çağrıldı. Kontrollerde tüm hastaların rutin oftalmolojik muayeneleri EDGK ön-arka segment değerlendirilmesi yapıldı ve OKT çekilerek değişiklikler incelendi.

İstatistiksel Analiz ve Veri Görselleştirme

İstatistiksel Analiz Python 3.9 programlama dilinin statsmodel, numpy ve pandas kütüphaneleri kullanılarak yapıldı. Öncelikle sayısal verilerin normal dağılımını değerlendirmek amacıyla Shapiro testi ve varyans analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan bağımsız çift örneklemli sayısal veriler için T testi, normal dağılıma

uymayan bağımsız değişkenli çift örneklemlili sayısal veriler için Mann Whitney U testi kullanılarak ikili karşılaştırma yapıldı. İki ya da daha çok bağımsız değişkenli nominal ve ordinal gibi kategorik verileri karşılaştırmak amacıyla Ki-kare testi kullanıldı. İki ya da daha çok bağımsız sayısal verilerin karşılaştırması normallik dağılımına göre ANOVA veya Kruskal Wallis testleriyle yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki ve bu ilişkinin yönü ve şiddeti ile ilgili karşılaştırma amacıyla Pearson veya Spearman korelasyon testleri yapıldı. SMD beraberinde bulunan diğer patolojilerin ve tedavi modalitelerinin etkisi regresyon analizi ile değerlendirildi. Güven aralığı %95 olarak belirlenerek anlamlılık oranı olarak p değeri 0,05 altı anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uyan 32 hastanın 44 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $60,66 \pm 10,19$ olup, 17 si (%53,12) erkek, %15 i (%46,88) kadındı. Hastaların 12 tanesinde (%37,5) SMD her iki gözde mevcuttu. Ortalama diyabet süresi $11,7 \pm 5,57$ yıl idi. Hasta kayıtlarında 32 hastanın 25'inin HbA1c seviyelerine ulaşılabilirdi ve ort. HbA1c $9,16 \pm 2,26$ idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Sayı	Yüzde
Yaş	50-59	11	34,38
	60-69	12	37,50
	≥ 70	6	18,75
Cinsiyet	Erkek	17	53,12
	Kadın	15	46,88
Diyabet Süre	≤ 10	16	50,00
	> 10	16	50,00
HbA1c	≤ 8	12	48,00
	8-9	4	16,00
	≥ 10	9	36,00
Lateralite	Unilateral	20	62,50
	Bilateral	12	37,50

Çalışmaya dahil edilen 44 gözden 19'unda (%43,18) kliniğimize ilk başvurudan önce dış merkezde enjeksiyon öyküsü mevcuttu. İlk başvuru sonrası çekilen FFA da 27 gözde (%61,36) maküla bölgesinde iskemi mevcutken, 17 gözde (%38,64) iskemi saptanmadı. FFA ile değerlendirilen DR evrelerine göre 18 gözde NPDR ve 26 gözde PDR mevcuttu (%40,91 ve %59,09). SMD olan 44 gözün 25'ine (% 56,82) daha önce PRP tedavisi uygulanmıştı. Ön segment muayenesinde 44 gözün 42 tanesi fakik iken 2 hasta psödo fakik idi. SMD ye eşlik eden maküler ödem tipine göre hastalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Eşlik eden maküler ödem tipine göre hastaların dağılımı

Ödem Tipi	Sayı	Yüzde
Diffüz Ödem	18	40,91
Kistoid Ödem	12	27,27
Kistoid ve Diffüz Ödem	10	22,73
Kistik Dejenerasyon	3	6,82
Ödem Yok	1	2,27

Tablo 3. SMD ye eşlik eden bulguların dağılımı

OKT Bulguları	Sayı	Yüzde
EKSUDA	14	31,82
EKSUDA+HRN	6	13,64
HRN	6	13,64
EKSUDA+HRN+DRİL	5	11,36
ERM	5	11,36
DRİL	2	4,55
DRİL+EZ BOZUK	1	2,27
EKSUDA+EZ BOZUK	1	2,27
ERM+EZ BOZUK	1	2,27
DRİL+ERM	1	2,27
EK PATOLOJİ YOK	2	4,55

Hastaların başlangıç ve tedavi sonrası EİDGK, OKT deki SMD ve retina parametreleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası EİDGK, SMD ve OKT de retina parametreleri

Parametre	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
EİDGK	0,32	0,24	0,36	0,30	0,690
SMD Yüksekliği (µm)	179,41	119,71	74,09	93,60	0,00001
SMD Taban (µm)	1703,77	980,07	703,18	835,79	0,00001
SMD Yükseklik / Taban	0,108	0,04	0,105	0,03	0,985
TMK (µm)	510,68	155,67	401,61	134,90	0,002
MRK (µm)	326,52	136,90	327,45	127,30	0,973
SMD Yükseklik /MRK	0,76	0,92	0,33	0,58	0,00002
MRK / TMK	0,64	0,19	0,83	0,20	0,00001

Bu sonuçlara göre tedavi öncesi EİDGK ortalama $0,32 \pm 0,24$ iken, tedavi sonrası ortalama $0,36 \pm 0,30$ oldu. Görme keskinliğinde görülen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,69$). EİDGK 18 gözde (%40,91) artarken, 8 gözde sabit kalmış ve 18 gözde (%40,91) en az 1 sıra azalmıştır.

EİDGK değişime göre değerlendirilen hastalarda başlangıç SMD yüksekliği, taban genişliği, yükseklik/tabana oranı ve TMK de anlamlı fark bulunmazken, MRK de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (Tablo 5).

Tablo 5. Başlangıçtaki SMD ve retina parametrelerinin EİDGK değişimlerine göre karşılaştırılması

	EİDGK değişim			
	Artan n=18	Azalan n=18	Sabit n=8	P
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
SMD Yüksekliği (μm)	135,1 ($\pm 68,05$)	214,1 (± 156)	200,8 ($\pm 94,6$)	0,2331
SMD Taban (μm)	1478,6 ($\pm 798,3$)	1912,2 ($\pm 1188,7$)	1741,2 ($\pm 822,74$)	0,4821
SMD Yük. / Taban	0,095 ($\pm 0,02$)	0,114 ($\pm 0,03$)	0,12 ($\pm 0,06$)	0,3161
TMK(μm)	473,6111 ($\pm 112,4$)	548,833 ($\pm 186,3$)	508,25 ($\pm 162,8$)	0,6003
MRK(μm)	331,6 ($\pm 117,9$)	326,7 ($\pm 156,0$)	314,5 ($\pm 148,1$)	0,0160

EİDGK artan grupta ortalama MRK $331,6 \pm 117,9 \mu$ m, EİDGK sabit kalan grupta $314,5 \pm 148,1 \mu$ m ve EİDGK azalan grupta $326,7 \pm 156,0 \mu$ m idi ($p=0,016$).

Sonuçların anlamlı olmamasına rağmen görme keskinliği artan grupta SMD parametreleri ve TMK, değişmeyen veya azalan gruplara kıyasla daha küçük olarak bulundu.

Tedaviden sonra ortalama SMD yüksekliğinde %59,48, SMD taban genişliğinde ise %55,10 lük azalma tespit edilmiştir.

SMD parametrelerine göre hastalar;

1. SMD yüksekliği ve taban genişliği artan veya %15 den az azalma gösteren hastalar tedaviye yanıtız,
2. %15 ile %90 oranında azalan hastalar kısmi yanıtı,
3. SMD tamamen düzelen hastalar ise tam yanıt olarak 3 gruba ayrıldı

SMD yüksekliğine göre tedaviye 19 göz (%43,18) tam yanıt, 16 göz (%36,36) kısmi yanıt vermişken 9 gözde (%20,45) yanıt alınamadı. SMD taban

genişliğine göre tedaviye 19 göz (%43,18) tam yanıt, 15 göz (%34,09) kısmi yanıt vermişken 10 gözde (%22,73) yanıt alınamadı. Gözlerin SMD parametrelerine göre tedaviye yanıtları Tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6. SMD yüksekliği, taban genişliği ve yükseklik/tabana oranına göre yanıt dağılımı

Parametre	Yanıt	Sayı	Yüzde
SMD Yükseklik	Tam Yanıt	19	43,18
	Kısmi yanıt	16	36,36
	Yanıtızsız	9	20,45
SMD Taban Genişliği	Tam Yanıt	19	43,18
	Kısmi yanıt	15	34,09
	Yanıtızsız	10	22,73
SMD Yükseklik/Taban	Tam Yanıt	19	43,18
	Kısmi yanıt	13	29,55
	Yanıtızsız	12	27,27

SMD yükseklik değişimine göre başlangıçtaki SMD, Retina parametreleri ve EİDGK Tablo 7 de gösterilmiştir. Başlangıçta ortalama SMD yüksekliği; tam yanıt veren gözlerde $140 \pm 69 \mu\text{m}$, kısmi yanıt veren gözlerde $250 \pm 146 \mu\text{m}$, yanıt vermeyen gözlerde ise $136 \pm 101 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. SMD yükseklik değişimine göre başlangıç SMD yüksekliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p=0,027$). Tedavi öncesi ortalama SMD taban genişliği; tam yanıt veren gözlerde $1522 \pm 842 \mu\text{m}$, kısmi yanıt veren gözlerde $2124 \pm 1099 \mu\text{m}$, yanıt vermeyen gözlerde ise $1339 \pm 849 \mu\text{m}$ olup, SMD yükseklik değişimine göre başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,086$). Tedavi öncesi ortalama TMK; tam yanıt veren gözlerde $467 \pm 106 \mu\text{m}$, kısmi yanıt veren gözlerde $610 \pm 184 \mu\text{m}$, yanıt vermeyen gözlerde ise $424 \pm 89 \mu\text{m}$ idi. SMD yükseklik değişimine göre başlangıç TMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,0025$). Tedavi öncesi ortalama MRK; tam yanıt veren gözlerde $318 \pm 121 \mu\text{m}$, kısmi yanıt veren gözlerde $362 \pm 166 \mu\text{m}$, yanıt vermeyen gözlerde ise $279 \pm 101 \mu\text{m}$ olup SMD yükseklik değişimine göre başlangıç MRK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,33$). Tedavi öncesi ortalama EİDGK; tam yanıt veren gözlerde $0,36 \pm 0,24$, kısmi yanıt veren gözlerde $0,21 \pm 0,18$, yanıt vermeyen gözlerde

ise $0,40 \pm 0,26$ olup, SMD yükseklik değişimine göre başlangıç EİDGK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,110$).

Tablo 7. SMD yükseklik değişimine göre başlangıç parametrelerinin karşılaştırılması

	SMD Yükseklik değişimi			
	Tam Yanıt n=19 Ort+/-SD	Kısmi yanıt n=16 Ort+/-SD	Yanıtsız n=9 Ort+/-SD	p Value
SMD Yükseklik (μm)	140 (± 69)	250 (± 146)	136 (± 101)	0,027
SMD Taban (μm)	1522 (± 842)	2124 (± 1099)	1339 (± 849)	0,086
Yükseklik / Taban	0.1 ($\pm 0,03$)	0,118 (± 0.04)	0,107 (± 0.04)	0,352
TMK(μm)	467 (± 106)	610 (± 184)	424 (± 89)	0,0025
MRK(μm)	318 (± 121)	362 (± 166)	279 (± 101)	0,33
MRK / TMK	0,68 (± 0.17)	0,59 (± 0.21)	0,65 (± 0.16)	0,57
EİDGK	0,36 ($\pm 0,24$)	0,21 ($\pm 0,18$)	0,40 ($\pm 0,26$)	0,110

Benzer şekilde SMD taban genişliğine göre tedaviye yanıtı göre gruplar arasında başlangıçtaki SMD yüksekliği, taban genişliği yükseklik/tabana oranı, MRK, ve EİDGK ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,133$, $0,086$, $0,3459$, $0,150$, $0,21$). Buna karşılık SMD taban genişliğindeki yanıtı göre başlangıç TMK değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,01$) (Tablo 8).

Tablo 8. SMD taban genişliğine göre tedaviye yanıt dağılımına göre SMD ve retina parametreleri

	SMD Taban değişikliği cevabı			
	Tam Yanıt n=19	Kısmi yanıt n=15	Yanıtsız n=10	p
SMD Yükseklik (μm)	140 (± 69)	228 (± 136)	179 (± 149)	0,133
SMD Taban (μm)	1522 (± 842)	2128 (± 1026)	1411 (± 1032)	0,086
SMD Yükseklik / Taban	0,100 ($\pm 0,039$)	0,105 (± 0.033)	0,127 (± 0.05)	0,3459
TMK (μm)	467 (± 106)	608 (± 172)	447 (± 150)	0,01
MRK (μm)	318 (± 121)	375 (± 171)	268 (± 80)	0,150
MRK / TMK	0,67 ($\pm 0,177$)	0,61 (± 0.22)	0,62 (± 0.172)	0,657
EİDGK	0,36 ($\pm 0,247$)	0,23 (± 0.21)	0,35 (± 0.243)	0,21

Tablo 9. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama TMK ve MRK

	Ortalama	SD
TMK (μm)	510,68	155,67
TMK SON (μm)	401,61	134,90
MRK (μm)	326,52	136,90
MRK SON (μm)	327,45	127,30

Retina parametrelerine göre tedavi yanıtı değerlendirildiğinde, tedavi sonrası TMK de ortalama 109,07 μm (%19,52) azalma görülmüştür. 44 gözün 36 sında (%81,82) TMK azalırken 8 gözde (%18,18) tedaviye yanıt izlenmemiştir. 25 gözde (%56,82) tedavi öncesine göre MRK azalırken 19 gözde (%43,18) yanıt izlenmemiştir.

Tablo 10. Tedavi öncesi ve sonrası TMK ve MRK nin değişimi

		Sayı	Yüzde
TMK	Azalan	36	81,82
	Stabil	8	18,18
MRK	Azalan	25	56,82
	Stabil	19	43,18

Hastaların kliniğimize ilk başvurularında çekilen FFA da 17 (%38.63) gözde maküler iskemi saptanmazken 27 gözde (%61.36) iskemi mevcuttu. İskemi saptanan gözlerin 13 ünde kliniğimize başvuru öncesinde dış merkezde enjeksiyon öyküsü mevcuttu. Maküla bölgesinde iskemi olan ve olmayan grupta başlangıçtaki SMD yüksekliği ($p=0,8095$), SDM taban genişliği ($p=0,7540$), yükseklik/tabın oranı ($p=0,6908$), TMK ($p=0,4606$), MRK ($p=0,6545$), EİDGK ($p=0,1391$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. İskemi Olan ve Olmayan Hastaların başlangıçtaki SMD ve Retina parametreleri ve istatistiksel analizi

	İskemi olan n=27	İskemi olmayan n=170	
	Ort+/-SD	Ort+/-SD	P
SMD Yüksekliği (µm)	173 (±113)	189 (±132)	0,8095
SMD Taban (µm)	1674 (±977)	1750(1012)	0,7540
SMD Yük. / Taban	0,106 (±0.04)	0,111 (±0.04)	0,6908
TMK (µm)	496 (±134)	532 (±186)	0,4606
MRK (µm)	319 (±141)	338 (±132)	0,6545
EİDGK	0,278 (±0.23)	0,3828 (±0.23)	0,1391

İskemi tespit edilen 27 gözün 10 unda (%37,03) SMD yüksekliğindeki tam yanıt gözlenirken, iskemi tespit edilmeyen 17 gözün ise 9 unda (%52,94) tedaviye tam yanıt alındı. Bu sonuçlara göre iskemi olan ve olmayan gözlerde SMD yüksekliğindeki tedaviye yanıt oranları açısından iskemi olmayan gözlerde yanıt oranı daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (ki kare p = 0,5810).

Tablo 12. FFA da iskemi olan ve olmayan hastaların SMD yüksekliğine göre yanıt dağılımı

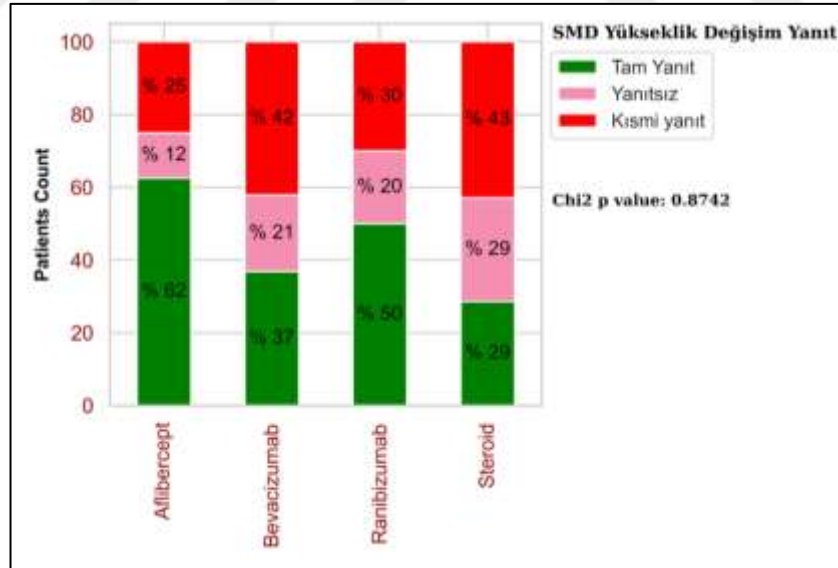
	SMD yüksekliği yanıtı		
FFA iskemi	Kısmi yanıt	Tam Yanıt	Yanıtsız
Yok	5	9	3
Var	11	10	6

Benzer şekilde SMD taban değişime göre değerlendirildiğinde iskemi tespit edilen 27 gözün 10 unda (%37.03) tam yanıt izlendi. İskemi tespit edilmeyen 17 gözün ise 9 unda (%52.9) tedaviye tam yanıt alındı. SMD taban genişliğine göre tedaviye yanıtsız gruptaki 10 gözün 6 sında (%60) iskemi mevcut iken 4 ünde (%40) iskemi saptanmadı. FFA da iskemi varlığına göre SMD taban genişliğindeki değişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0.5810).

Tablo 13. FFA da iskemi olan ve olmayan hastaların SMD yüksekliğine göre yanıt dağılımı

FFA DA İSKEMİ		SMD TABAN DEĞİŞİMİ		
		Kısmi yanıt	Tam Yanıt	Yanıtsız
	Yok	4	9	4
	Var	11	10	6

Kliniğimizde SMD saptanan tedavi olarak 37 göze intravitreal AntiVEGF, 7 göze ise steroid (intravitreal dex implant veya subtenon triamsinolon) uygulandı (sırasıyla %84,09 ve %15,01). Tedavi alan hastalarımızın uygulanan ajanlara göre dağılımı tablo14 de gösterilmiştir. Uygulanan ajana göre SMD yüksekliğine göre Aflibercept uygulanan hasta grubunda %62, Bevacizumab uygulanan hasta grubunda %37, Ranibizumab uygulanan grupta %50, steroid (2 göze intravitreal Dex imp/ 5 göze subtenon Triamsinolon) grubunda ise %29 tam yanıt bulundu. Ancak ilaç grupları arasındaki yanıt farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.8742$), (Grafik 1).



Grafik 1. Kullanılan ajanlara göre SMD yükseklik yanıtı

Hastalarımızın 44 gözünden 19 unda (gözlerin %43,18) tedavi ile SMD tamamen kayboldu. SMD tamamen kaybolan gözlerin 7 sine (%36,84) bevacizumab,

5 ine (%26,32) aflibercept, 5 ine (%26,32) ranibizumab ve 2 tanesine (%10,53) steroid enjeksiyonu (triamsinolon veya dex implant) yapılmıştı.

Tablo 14. Tedavi alan hastalarımızın uygulanan ajanlara göre dağılımı

İlaçlar	Sayı	Yüzde
Bevacizumab	19	43,18
Ranibizumab	10	22,73
Aflibercept	8	18,18
Steroid	7	15,91

Tedavi uygulanan hastalardan Aflibercept ve Ranibizumab uygulananlarda EDGK artış gösterirken Bevacizumab ve steroid grubunda azalma gösterdi. Ancak değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 15).

Tablo 15. İlaçlara göre tedavi öncesi ve sonrası EİDGK

ilaçlar	Tedavi öncesi EİDGK		Tedavi sonrası EİDGK		P
	ORT	/SD	ORT	/SD	
Aflibercept n=8	0,35	0,17	0,45	0,2	0,3170
Bevacizumab n=19	0,28	0,3	0,25	0,27	0,7691
Ranibizumab n=10	0,45	0,16	0,64	0,27	0,0808
Steroid n=7	0,19	0,1	0,11	0,1	0,1933

Tedavi öncesi ortalama TMK nin en fazla olduğu grup 613±207 µm ile steroid uygulanan gruptu. Ancak bu grupta tedavi sonrası ortalama TMK de anlamlı bir düşüş gözlenmezken (p=0,171), Aflibercept, Bevacizumab ve Ranibizumab uygulanan gruplarda TMK de anlamlı bir azalma bulundu (sırasıyla p=0,207, 0,048, 0,024). MRK değişimi incelendiğinde ise hiçbir ilaç grubunda anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,9199, 0,6005, 0,6042).

Çalışmamıza dahil edilen 44 gözden 43 tanesinde DMÖ mevcut olup, maküler ödem tipine göre başlangıç SMD verileri değerlendirildiğinde; Kistik dejenerasyon tespit edilen 3 gözde SMD taban genişliği, TMK ve MRK diğer ödem gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0,0298, 0,0113 ve 0,0001). Diffüz ödem tespit edilen 18 gözde tedavi sonrası SMD yüksekliği, taban

genişliği, yükseklik/tabana oranı ve TMK de anlamlı azalma görüldü (p değeri sırasıyla; 0,001, 0,001, 0,024). Kistoid maküler ödem tespit edilen 12 gözde sonrası SMD yüksekliği, taban genişliği ve TMK de anlamlı azalma görüldü (p değeri sırasıyla; 0,001, 0,002, 0,046). Benzer şekilde kombine (kistoid ve diffüz) dem tespit edilen 10 gözde de SMD yüksekliği, taban genişliği ve TMK de anlamlı azalma görüldü. Kistik dejenerasyon tespit edilen 3 gözde ise tedavi sonrası sadece SMD yüksekliğinde anlamlı bir değişim görülmüştür ($p=0,037$), (Tablo 16).



Tablo 16. Maküler ödem tipine göre SMD ve retina parametrelerinin Tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Ödem Tipi	Diffüz Ödem n:18			Kistik Dejenerasyon n=3			Kistoid ve Diffüz Ödem n=10			Kistoid Ödem n=12		
	Önce Ort/std	Sonra Ort/std	p value	Önce Ort/std	Sonra Ort/std	p value	Önce Ort/std	Sonra Ort/std	p value	Önce Ort/std	Sonra Ort/std	p value
SMD Yük. (μm)	215 ($\pm$ 148)	88 ($\pm$ 121)	0,001	188 ($\pm$ 60)	31 ($\pm$ 30)	0,037	179 ($\pm$ 123)	107 ($\pm$ 66)	0,030	123 ($\pm$ 56)	24 ($\pm$ 39)	0,001
SMD Taban(μm)	2020 ($\pm$ 1145)	845 ($\pm$ 1121)	0,001	2173 ($\pm$ 546)	455 ($\pm$ 512)	0,65	1644 ($\pm$ 873)	1024 ($\pm$ 509)	0,031	1100 ($\pm$ 622)	250 ($\pm$ 379)	0,002
SMD Yük. / Taban	0.105 ($\pm$ 0.04)	0.104 ($\pm$ 0.03)	0,024	0,086 ($\pm$ 0,01)	0,075 ($\pm$ 0,02)	0,156	0,113 ($\pm$ 0,04)	0,104 ($\pm$ 0,03)	0,191	0,118 ($\pm$ 0,03)	0,103 ($\pm$ 0,04)	0,188
TMK(μm)	475 ($\pm$ 132)	368 ($\pm$ 131)	0,001	788 ($\pm$ 87)	397 ($\pm$ 166)	0,55	506 ($\pm$ 201)	416 ($\pm$ 171)	0,065	501 ($\pm$ 97)	433 ($\pm$ 109)	0,046
MRK(μm)	266 ($\pm$ 96)	280 ($\pm$ 99)	0,428	603 ($\pm$ 81)	363 ($\pm$ 152)	0,75	296 ($\pm$ 142)	308 ($\pm$ 157)	0,595	375 ($\pm$ 103)	407 ($\pm$ 111)	0,275

SMD parametreleri arasında tedavi öncesi ve sonrası yapılan korelasyon değerlendirmelerinde; SMD yükseklik ve taban genişliği arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulundu (tedavi öncesi $r = 0,858$, $p = 0,0000$ tedavi sonrası $r = 0,9121$, $p = 0,0000$).

SMD yüksekliği ile total maküla kalınlığı arasında anlamlı korelasyon varken sadece merkezi retina kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (sırasıyla $r = 0,5693$, $p = 0,0001$, $r = -0,1912$, $p = 0,2137$).

Benzer şekilde SMD taban genişliği ile TMK değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon bulunurken ($r = 0,5116$, $p = 0,0004$), SMD taban genişliği ile MRK arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r = -0,1274$, $p = 0,4098$). SMD yükseklik/tabana oranı ile TMK arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r = -0,1884$, $p = 0,2206$).

HbA1c düzeyleri ile başlangıç SMD yüksekliği arasında korelasyon değerlendirildiğinde aralarında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r = -0,02546$, $p = 0,88457$).

İlk GK ile SMD yüksekliği arasında anlamlı korelasyon bulunmazden ($r = -0,2923$, $p = 0,0542$), son GK ile SMD yüksekliği arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r = -0,3385$, $p = 0,0246$).

SMD taban genişliği ile ilk ve son GK arasında korelasyon değerlendirildiğinde aralarında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r = -0,1874$, $p = 0,2231$ ve $r = -0,2385$, $p = 0,1189$).

TMK ve GK arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; ilk GK değerleriyle anlamlı korelasyon bulunurken ($r = -0,3351$, $p = 0,0262$), son GK ile TMK arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r = -0,2805$, $p = 0,0651$).

MRK ile GK arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde ilk ve son karşılaştırmalarda aralarında anlamlı ilişki bulunmadı ($r = -0,1779$, $p = 0,2479$ ve $r = -0,0570$, $p = 0,7130$).

Maküler ödem tipi, MRK ve SMD yüksekliğinin SMD düzelmesi üzerine olan etkileri regresyon analizi ile değerlendirildiğinde sadece ödem tipinin anlamlı etkisi olduğu bulundu. Diffüz ödem ve kombine ödemde SMD yanıtının daha iyi olduğu bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Maküler ödem tipi, MRK ve SMD yüksekliğinin düzelmeye olan etkisi regresyon analizi

Model	Standardize olmayan katsayı		Standardize katsayı	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
	0,658	0,212		3,106	0,003	0,230	1,086
MRK	0,001	0,000	0,269	1,835	0,074	0,000	0,002
SMD yüksekliği	0,001	0,001	0,282	1,919	0,062	0,000	0,002
Ödem tipi	-0,138	0,060	-0,333	-2,291	0,027	-0,259	-0,016

5. TARTIŞMA

DMÖ diyabetli hastalarda görme kaybının en sık nedeni olup diyabetin süresi ve şiddeti DMÖ riskini arttırmaktadır. Kan glukoz seviyelerinin yüksek seyretmesi, maküla ödemi görülme riskini anlamlı olarak yükseltmektedir. Diyabetik retinopatideki vasküler değişiklikler biyokimyasal, hemodinamik, immünolojik ve inflamatuvar olmak üzere çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. Maküler ödemden ilk etkilenen hücreler müller hücreleridir. İlk hücresel cevap hücrenin şişmesi ve intrasellüler ödemdir. Hücresel şişme ise apoptoza sebep olur. Kan retina bariyerinin yıkımıyla sıvı interstisyel boşluğa geçer ve iç tabakalarda küçük, dış tabakalarda ise daha büyük kistler meydana getirir. Dış pleksiform tabakada lipid eksüdasyonu sert eksüda oluşumuna neden olur. SMD ise vasküler sızıntı sonucu gelişen maküla altında oluşan seröz nitelikte sıvı birikimidir. SMD ilk defa optik pit vakalarında tanımlanmış olup günümüzde nedenleri arasında diyabetik makülopati başı çekmektedir. SMD tanısı daha önceleri daha az sıklıkta konulmuşken OKT nin yaygın kullanıma girmesiyle beraber DMÖ ye daha sık eşlik ettiği görülmüştür. Otani ve ark. tarafından 1999'da yayınlanan ve DMÖ'de OKT bulgularının incelendiği çalışmada olguların yaklaşık %15'inde SMD bulunduğu tesbit edilmiştir. 2005'te yayınlanan bir çalışmada ise diyabetik hastalarda KMÖ mevcut olan olguların %46'sında SMD tespit edilmiştir (127). DMÖ ye eşlik eden SMD olması retina kalınlığında artışa yol açmakta bu da fonksiyonel olarak olumsuz sonuçlara neden olmaktadır.

Retina kalınlığı ve görme düzeyi ile olan ilişkisini değerlendiren bir çalışmada Koleva-Georgieva ve ark. 46 tip2 DM li hastanın 79 gözünü dahil ettiler. 5 hastanın 9 gözünde (%11,4) OKT ile SMD tanısı konmuş ve bunların 8 inde orta (300–600 µm) veya şiddetli (>600 µm) KMÖ mevcuttu. Retina kalınlığı ve hacmi EİDGK ile koreleydi. SMD yüksekliği, retina kalınlığı, hacmi veya EİDGK ile korele değildi (128). Bizim çalışmamızda 32 hastanın 44 gözünde SMD mevcutken bunlardan 22 sinde KMÖ eşlik ediyordu. Çalışmamızda benzer şekilde tedavi öncesi EİDGK ile total maküla kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmuşken ($r = -0,3351$, $p = 0,0262$) ilk GK ile SMD yüksekliği arasında anlamlı korelasyon

bulunmadı. ($r = -0,2923$, $p = 0,0542$). Ayrıca tedavi sonrası EİDGK ile de SMD yüksekliği arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r = -0,3385$, $p=0,0246$).

Haritoglu ve ark. daha önce uygulanan tedavilere cevap vermemiş olan 51 kronik DMÖ bulunan hastaya 1,25mg dozunda İVB enjeksiyonu uygulamışlar ve %26 oranında 3 sıra ve üstü GK artışı bildirmişlerdir. Tedavi öncesi 501 μ m olan ortalama SMK değeri 377 μ m değerine düşmüştür (129). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ortalama 510,68 μ m olan TMK 401,61 μ m a ve 179,71 μ m olan SMD yüksekliği ise tedavi sonrası 74,09 μ m a düşmüştür. EİDGK de tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir değişiklik olmazken ($p=0,690$) TMK ve SMD yüksekliğinde tedavi sonrası anlamlı düşüş bulunmuştur ($p=0,002$ ve $0,00001$).

Diyabetin süresi ve glisemik kontrol ile SMD ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada Özdemir ve ark. Diyabetik KMÖ'sü olan 58 hastanın toplam 78 gözünü değerlendirmiştir. Çalışmada ortalama DM süresi 11.4 yıldır ve muayene sırasında tamamının glisemik kontrolü iyiydi. Görme keskinliği Ortalama logMAR GK $0,68 \pm 0,18$ idi (1,0 ile 0,3 arasında). 56 gözde (%72) non-proliferatif ve 22 (%28) gözde proliferatif diyabetik retinopati mevcuttu. OKT ile 78 gözün 24'ünde (%31) seröz maküla dekolmanı olduğu gösterildi.(130). Turgut ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise HbA1c seviyesi ile SMD varlığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiş ve bu ilişkinin diyabetin kötü kontrolüne ve kronik seyrine bağlı olabileceği düşünülerek retina pigment epitelinin diyabete bağlı olarak bozulmasının retina altı sıvı birikimine neden olabileceği iddia edilmiştir (131). Bizim çalışmamızda tamamında OKT ile SMD tespit edilen 32 hastanın ortalama DM süresi 11,7 yıl iken hastaların ortalama HbA1c düzeyleri %9,16 (%7,70 ile %13,70 arasında) idi ve hastaların tamamında glisemik kontrol kötüydü. 26 gözde (%59,09) proliferatif diyabetik retinopati ve 18 gözde (%40,91) non-proliferatif diyabetik retinopati mevcuttu. Çalışmamızda HbA1c düzeyleri ile başlangıç SMD yükseklikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde anlamlı korelasyon bulmadık ($r = -0,02546$, $p = 0,88457$).

Gaucher ve ark. nın DMÖ beraberinde SMD bulunan 40 diyabetik hastanın 64 gözünü retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada foveolar nöroretinal kalınlık (NRT) ve SMD yüksekliği ölçüldü. DMÖ 10 gözde (%15,6) fokal, 17 gözde (%26,6) diffüz ve 37 gözde (%57,8) hem diffüz hem de fokal idi. Ortalama ilk ondalık görme

keskinliği $0,35 \pm 0,21$, NRT $346,88 \pm 138,61$ ve SMD yüksekliği $199,48 \pm 139,8$ mikrondu. SMD yüksekliği, GK ($P = 0,23$) veya NRT ($P = 0,31$) ile korelasyon göstermedi. 13 gözde (%20,3) SMD'nin üzerindeki NRT normaldi. Çalışmada, SMD yüksekliği, santral nöroretinal kalınlık veya total maküla kalınlığı ile korelasyon göstermedi. SMD yüksekliğinin nöroretinal kalınlaşmanın ciddiyeti ile ilgili olmadığı sonucuna varıldı (132). Bizim çalışmamızda SMD ye; 18 gözde (%40,91) diffüz ödem, 12 gözde (%27,27) kistoid ödem, 10 gözde (%22,73) kombine diffüz ve kistoid ödem eşlik ediyordu. Tedavi öncesi SMD yüksekliği ortalama $179,41 \pm 119,71$ iken MRK $326,52 \pm 136,90$ idi. 19 gözde (%43,18) tedavi ile SMD tamamen kayboldu. Bizim çalışmamızda ise SMD yüksekliği ve total maküla kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunurken merkezi retina kalınlığı ile korelasyon yoktu ($r=0,5693$, $p=0,0001$ ve $r= -0,1912$, $p=0,2137$). Ayrıca SMD yüksekliği ile GK arasında da anlamlı korelasyon bulunmadı ($r= -0,2923$, $p=0,0542$).

Bayat ve ark nın 2020 yılında yaptıkları çalışmada Ranibizumab'a dirençli DMÖ 'lü 48 hastanın 48 gözünü değerlendirmişler. Hastalar seröz retina dekolmanı varlığına göre SMD olan ve SMD olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara ayda bir kez olmak üzere en az üç Ranibizumab enjeksiyonu yapıldı ve ardından intravitreal Deksametazon İmplant (IDI) ile tedavi edildi. IDI tedavisinden sonra, ortalama EİDGK her iki grupta da düzeldi ($p < 0,001$). SMD olan grupta santral maküla kalınlığında anlamlı azalma gözlemlendi ($p=0,018$), (133). Bizim çalışmamızda ise steroid uygulanan hasta grubunda tedavi sonrası ortalama TMK'de anlamlı bir düşüş gözlenmezken ($p=0,171$) Aflibercept, Bevacizumab ve Ranibizumab uygulanan gruplarda TMK da anlamlı bir düşüş bulundu (sırasıyla $p=0,020$, $0,048$, ve $0,024$). Ancak bizim çalışmamızda sadece 7 göze (2 si IDI olmak üzere) steroid tedavisi verilmiş olup bu kısıtlı hasta sayısı sonuçları etkilemiş olabilir.

Erçalık ve ark. 2018 de yayınladığı çalışmalarında 51 DMÖ ve SMD tespit edilen ve kontrol grubu olarak sadece DMÖ 'i olan 51 hastayı 6 ay boyunca değerlendirdi. Hastalara pro-re-nata (PRN) rejimiyle intravitreal Ranibizumab uygulandı. Çalışma ve kontrol gruplarında ortalama başlangıç santral maküla kalınlığı sırasıyla 467 ± 101 ve 440 ± 89 μm idi. Ortalama EİDGK, çalışma grubunda $0,75 \pm 0,38$ ve kontrol grubunda ise $0,59 \pm 0,36$ (LogMAR) bulundu. ($P=0,010$). Tedavi sonrası santral maküla kalınlığındaki azalma SMD li grupta kontrol grubuna göre

daha fazlaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aynı çalışmada İV. Ranibizumab tedavisiyle EİDGK de artış SMD grubunda daha azdı (134). Bizim çalışmamızda tamamında SMD bulunan gözlerin başlangıç TMK $510,68 \pm 155,67 \mu\text{m}$ idi. Ortalama EİDGK $0,32 \pm 0,24$ ile biraz daha yüksek tespit edildi. Tedavi sonrası GK anlamlı olmasa da bir miktar artış göstermiştir (ortalama $0,36 \pm 0,30$) ($p=0,69$). Ranibizumab tedavisi uyguladığımız hastalarda tedavi öncesi ortalama EİDGK $0,45 \pm 0,16$ iken tedavi sonrası $0,64 \pm 0,27$ ile artmış bulundu ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,0808$).

Hwang ve ark. 6 ay süreyle santral maküla kalınlığı $\geq 300 \mu\text{m}$ olan daha önce tedavi görmemiş DMÖ lü 64 hastayı inceledikleri çalışmalarında 14 hastada SMD mevcuttu. DR evrelemesinde 47 hastada proliferatif DR (%73,44) ve 17 hastada nonproliferatif DR (%26,56) vardı. SMD'li ve SMD' siz gruplar arasında yaş, glikozile hemoglobin düzeyi, diyabet süresi, DR evresi, OKT de HRN sayısı, EİDGK veya santal maküla kalınlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ardışık 3 aylık IV Bevacizumab enjeksiyonundan sonra EİDGK ve santal maküla kalınlığı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $P=0,238$ ve $P=0,314$). Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerde, VEGF seviyesi, SMD varlığıyla ilişkili tek faktördü (135).

Min Xu ve ark. nın 2020 yılında yaptıkları çalışmada DMÖ tanısı alan 81 hastanın 100 gözü değerlendirildi. Hastalar SMD ile komplike olan (60 göz) ve SMD olmayan (40 göz) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma sonucuna göre SMD'si olmayan grupla karşılaştırıldığında, SMD'si olan grubun santral maküla kalınlığı daha yüksek ($P < 0,05$) saptandı. Tam retina, dış retina ve retina altı boşluktaki HRN sayısı SMD'li grupta daha fazlaydı ($P < 0,001$). EZ bozulması ($P < 0,05$) SMD'li grupta daha yüksekti (136). Çalışmamızda 44 gözün 6 sında (%6,81) EZ bozukluğu ve 17 sinde (%38,64) HRN saptadık. Ancak SMD ye eşlik eden EZ bozukluğu ve HRN'lerin varlığının tedaviye yanıtta etkisi olmadığını bulduk. Ayrıca EZ bozukluğu ve HRN varlığının SMD yüksekliği ve taban genişliğinde de benzer şekilde anlamlı bir etkisi olmadığı sonucunu bulduk.

Özsaygılı ve ark. nın 2019 da yaptıkları çalışmada DMÖ e eşlik eden SMD ve HRN bulunan daha önce tedavi almamış hastalar incelendi. Hastalar Aflibercept ve Dexametazon grupları olarak randomize edildi. AntiVEGF grubuna 3 aylık sürede

her ay 2 mg Afibercept yükleme tedavisi ve Dexametazon grubuna 0.7mg dex implant pro-re-nata protokolünde uygulandı. 12 aylık takip sonucunda EİDGK ve merkezi retina kalınlığı değerlendirildi. 29 hastanın 48 gözüne DEX implant, 33 hastanın 50 gözüne afibercept enjeksiyonu yapıldı. Ortalama merkezi retinal kalınlık başlangıçta DEX grubunda 615.2 μ m 'den 12 ayda 297.7 μ m 'ye ($P < 0,001$) ve afibercept grubunda 576,5 μ m 'den 367,4 μ m 'ye düştü ($P < 0,001$). Takiplerin sonunda görme keskinliği anlamlı artış gösterdi. 12 ayda DEX grubunda 46,3 ten 52,7 harfe ve afibercept grubunda 47,5 harften 56,8 harfe yükselmisti ($P < 0,001$). DEX ile tedavi edilen gözlerin %25'i ve afibercept ile tedavi edilen gözlerin %42'si 10 veya ETDRS harfi görme kazancı elde etti ($P=0.058$). DEX grubu önemli ölçüde daha az (2,6'ya karşı 7,2) enjeksiyon aldı ($P=0,001$), (137). Bizim çalışmamızda dahil edilen 44 gözün 25 ine (%56,82) daha önce hiç enjeksiyon uygulanmamıştı. 44 gözün 37 sine (%84,09) AntiVEGF tedavi uygulandı. Bunlardan 8 tanesi (%18,18) Afibercept tedavisi aldı. 7 göze (%15,91) steroid enjeksiyonu yapılırken bunlardan 2 tanesini (%4,55) Dex implantı oluşturuyordu. Afibercept uygulanan grupta tedavi öncesi EİDGK $0,35 \pm 0,17$ snellen eşeli iken tedavi sonrası $0,45 \pm 0,2$ bulundu. Ancak EİDGK deki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,3170$). Biz çalışmamızda subtenon triamsinolon ve iv. Dex implant alanları aynı grupta değerlendirdik. Bu gruptaki toplam 7 gözde de tedavi öncesi ve sonrası EİDGK arasında anlamlı fark bulmadık ($p=0,1933$). Afibercept grubunda gözlerin %62 sinde SMD ye tam yanıt alınırken bu oran steroid grubunda %29 ile daha düşük bulundu. Ancak SMD nin yüksekliğine göre tedavi yanıtında ilaç grupları arasında anlamlı fark bulmadık ($p=0,8742$). Farkın anlamlı olmamasının örneklem sayısının azlığından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmaya dahil ettiğimiz 44 gözden 25 inde (%56,82) MRK da azalma olurken 19 gözde (%43,18) MRK sabit kaldı veya artış gösterdi. Ayrıca başlangıç MRK nın fazla olduğu gözlerde tedavi sonrası EİDGK' de artış görülme oranı daha fazla idi ($p=0,0160$). Tedavi sonrası Afibercept ve steroid uygulanan grupta MRK de anlamlı değişiklik bulmadık (sırasıyla $p=0,9199$, $0,9567$).

Kimyon S ve arkadaşlarının 31 DMÖ hastasıyla yaptıkları çalışmada hastalar maküler ödem tipine göre diffüz maküler ödem + subretinal sıvı (SRS) ve KMÖ + subretinal sıvı (SRS) olan hastalar şeklinde iki gruba ayrılmış ve diffüz maküler

ödem+SRS olan hastaların takip sonundaki görme keskinliği, KMÖ+SRS'sı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulmuştur (138).Biz çalışmamızda eşlik eden maküler ödeme göre gruplandırılan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası SMD ve retina parametrelerinde en anlamlı değişimin diffüz ödem grubunda olduğunu tespit ettik. SMD yüksekliğinin düzelmeye olan etkisi regresyon analizi ile değerlendirildiğinde yine ödem tipinin anlamlı etkisi olduğunu bulduk. Diffüz ödem ve kombine (diffüz+kistoid) ödemde SMD boyutlarında anlamlı azalma gözlemlendi. Bu verilere göre diffüz maküler ödem eşliğinde görülen SMD nin tedaviye anatomik olarak daha iyi yanıt vereceği öngörülebilir ancak çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası EİDGK değerlendirildiğinde hiçbir grupta anlamlı değişim bulunmamaması nedeniyle ($p=0,690$) fonksiyonel sonuçlara olan etkisi belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda SMD ve retinanın morfolojik parametrelerinin ve eşlik eden diğer OKT bulgularının tedaviye yanıtı olan etkisini araştırmak amaçlanmaktaydı. Literatürde SMD yüksekliği, taban genişliği, yükseklik/tabın oranı gibi parametrelerin tedavi yanıtına etkisi üzerine yapılan çalışma bulunmadığından bu parametreler üzerine doğrudan karşılaştırma yapılamamıştır. Biz çalışmamızda SMD yüksekliği ile taban genişliği arasında pozitif korelasyon saptadık. Başlangıç SMD yüksekliği ile TMK arasında pozitif korelasyon varken MRK ile korelasyon yoktu. SMD yüksekliği ile son EİDGK arasında anlamlı korelasyon vardı. Anlamlı olmamakla birlikte başlangıçta SMD parametreleri ve TMK daha düşük olan gözlerde daha fazla EİDGK artışı bulduk. Buradan hareketle başlangıç ve tedavi sonrası SMD parametrelerinin GK sonuçlarını etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda SMD'nin tedavi yanıtına, iskemi varlığı ve tedavide kullanılan ajanların anlamlı bir etkisi olmadığını bulduk. Başlangıç SMD yüksekliğinin ise yanıt açısından anlamlı bir parametre olduğu sonucuna vardık. SMD nin tedaviye yanıtını etkileyen parametrelerden yola çıkarak tedavi sonrası fonksiyonel ve anatomik sonuçların öngörülebilmesi için daha fazla örneklem içeren ve daha uzun süreli çalışmalara vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif özellikte olması ve literatürde SMD boyutlarının tedaviye cevabı ile çalışma olmaması nedeniyle bu verileri karşılaştıramamamız sayılabilir.

6. SONUÇLAR

1. SMD yüksekliği ile taban genişliği arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
2. Başlangıç SMD yüksekliği ile TMK arasında pozitif korelasyon varken MRK ile korelasyon bulunmamıştır.
3. HbA1c düzeyleri ile başlangıç SMD yükseklikleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.
4. Tedavi öncesi ortalama 179.71 μm olan SMD yüksekliği tedavi sonrası 74.09 μm a düşmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 44 gözün 19 unda ise (%43,18) tedavi ile SMD tamamen kaybolmuştur.
5. Tedavi öncesi EİDGK ile total maküla kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Benzer şekilde tedavi sonrası EİDGK ile SMD yüksekliği arasında da anlamlı korelasyon bulunmuştur.
6. EİDGK de tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir değişiklik olmamıştır.
7. Tedavi ajanlarına göre SMD yüksekliğine yanıt ve EİDGK değişimlerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Farkın anlamlı olmamasının örneklem sayısının azlığından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.
8. Maküler ödem tipi, MRK ve SMD yüksekliğinin düzelmeye olan etkisi regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ödem tipinin anlamlı etkisi olduğu bulunmuştur. Diffüz ödem ve kombine ödemde SMD yüksekliğinde daha fazla düzelme gözlenmiştir.
9. SMD ye eşlik eden EZ bozukluğu ve HRN'lerin varlığının tedaviye yanıtta anlamlı fark oluşturmadığı bulunmuştur.
10. FFA da iskemi varlığının SMD' tedavi yanıtına olumsuz bir etkisi olmamıştır.
11. SMD nin tedaviye yanıtını etkileyen parametrelerden yola çıkarak tedavi sonrası fonksiyonel ve anatomik sonuçların öngörülebilmesi için daha fazla veri ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
2. Garber AJ. *Diabetes Mellitus “internal medicine”* Editor: Stein JH Mosby Year. Book St. Louis, Missouri. 1994; 1391-92. Davidson J K. *Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease*, Thime Medical Publishers. 1991; 427-444.
3. Klein, R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(2):258-68.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91(12):1464-1474.
5. Klein R, Klein BK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IX. four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):237-43.
6. Tağ A, Bayraktar MZ, Erdem U, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 164-174
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(9):1217-28.
8. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-68
9. 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; 102:7-16
10. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013; 4(6):290-4.
11. Özdemir H. Diyabetik retinopati. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla hastalıklarında optik koherens tomografi. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2015; 51-77.

12. S. İnan, "Retina Anatomisi," Kocatepe Tıp Derg., vol. 15, no. 3, pp. 355–359, 2014.
13. B. E. Sharma, R.K., Ehinger, "Development and structure of the retina. In:Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler's Physiology of the Eye, 10th edn," in Development and structure of the retina. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler's Physiology of the Eye, 10th edn, 2003, pp. 319–347.
14. W. M. Tripathi RC, "No Title," in Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology, 1999, pp. 47–92.
15. Hogan MJ, Alvarado JA: Retina. In Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE, editors: Histology of the human eye, Philadelphia, 1971, Saunders, p 393.
16. L. . Levin, "Optic nerve. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler's Physiology of the Eye, 10th edn," in Optic nerve. In: Kaufman, P.L., Alm, A. (eds.) Adler's Physiology of the Eye, 10th edn, 2003, pp. 603–638.
17. Schmetterer, L. and M. Wolzt, Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. Diabetologia, 1999. 42(4): p. 387.
18. Funk RH. Blood supply of the retina. Ophthalmic Res. 1997;29(5):320-5.
19. Snell, R.S. and M.A. Lemp, Clinical anatomy of the eye. 2013: John Wiley & Sons.
20. Sibel, İ., Retina anatomisi. Kocatepe Tıp Dergisi, 2014. 15(3): p. 355-359.
21. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog. Retin. Eye Res.2010; 29(2):144–168
22. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N,Walsh AC, Durbin MK, Keane PA,- Sanchez PJ, et al. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. Investig Ophthalmol Vis Sci.2011; 52(9):7019–7026.
23. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S,Wang H, Chuang J,Kozak I, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: A three-dimensional analysis. Ophthalmology.2012;119(12):2572–2578.
24. Park SY, Kim SM, Song YM, Sung J, Ham . Retinal thickness and volume measured with enhanced depth imaging optical coherence tomography. Am J Ophthalmol.2013;156(3):557-566.
25. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD et al; American Diabetes Association. Retinopathy in diabetes. Diabetes Care 2004;27:84-87.

26. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
27. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo N et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1643–1649.
28. Kahn HA, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 58-61.
29. Scanlon PH, Aldington SJ, Straton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20:293-300.,
30. Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL, Kaufman I, Voss PS. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. *Am J Epidemiol* 1984;119:54-61.
31. Ballard DJ, Melton LJ, Dwyer MS, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care* 1986; 9:334-342
32. D. D. Klein R, Klein BK, Moss SE, Davis MD, “The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IX. four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years,” *Arch Ophthalmol.*, vol. 107, no. 2, pp. 237–43, 1989.
33. İdil A., “Diyabetik retinopatide prevalans, insidans, risk faktörleri ve körlüğün önlenmesi konusunda saha çalışması,” 2003.
34. Lecaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2013;36(3):631-7.
35. Sastre J, Pinés PJ, Moreno J, Aguirre M, Blanco B, Calderón D, et Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla La Mancha: the DIAbetes tipo 1 in Castilla La Mancha study. *Endocrinol Nutr* 2012;59(9):539-46.
36. Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E, Karabatsas CH, Chatzoulis DZ. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Diabetes Care* 2005;28(10):2454-7.
37. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47:167-174.

38. Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, et al. Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes ResClin Pract* 2011;92(3):57-60.
39. Kim HW, Ko GJ, Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim HK, et al. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton)* 2009;14(7):681-8.
40. Beránek M, Kanková K, Benes P, Izakovicová-Hollá L, Znojil V, Hájek D, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor- beta (TGF- beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet* 2002;109(4):278-83.
41. Kumaramanickavel G, Ramprasad VL, Sripriya S, Upadyay NK, Paul PG, Sharma T. Association of Gly82Ser polymorphism in the RAGE gene with diabetic retinopathy in type II diabetic Asian Indian patients. *J Diabetes Complications* 2002;16(6):391-4.
42. Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W et al. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care* 2005;28:1954-8.
43. Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, Bush K, Sankaranarayanan S, Bellary S, et al. UK Asian Diabetes Study Retinopathy Study Group. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of south Asian ethnicity compared to white Europeans in the community: A cross sectional study. *Diabetes Care*. 2009;32:410–5.
44. Klein BE, Moss SE, Klein R. Is menarche associated with diabetic retinopathy *Diabetes care* 1990; 13:1034–8.
45. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Brock B et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Journal of diabetes and its complications* 2004; 18:160–4.
46. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial ResearchGroup. *Diabetes Care* 2000;23(8):1084-91.
47. N. A. Bayrak Y, Yanyalı A, Özman D, Karaağaç H, “Risk factors for clinically significant macular edema in patients with diabetic retinopathy.,” *T Klin Ophthalmol.*, vol. 12, pp. 133–138, 2003.

48. “Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.,” in *Lancet*, 1998, pp. 837–53.
49. “Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.,” in *Lancet*, 1998, pp. 854–65.
50. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
51. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
52. Stratton IM, Kohnen EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156-63.
53. Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, Wu R, Ikram MK, Wang JJ et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2119–24.
54. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105(10):1801-15.
55. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002;109:1225-34.
56. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:1-11.
57. Price SA, Gorelik A, Furlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract* 2014;8:e178-82.
58. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. *Nature* 1972;236(5348):450-2.

59. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijjpels G, Heine RJ, Bouter LM et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:245-51.
60. International Council of Ophthalmology. (2017). ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. Retrieved from <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare>. Pdf
61. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110(9): 1677-82.
62. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(10):1687-8.
63. Ozdek S, Yalcin G. New Classification and Mnemonic for Diabetic Macular Edema. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2013; 6(1): 43-50.
64. Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131(1):50-4. (
65. Shah SP, Patel M, Thomas D, Aldington S, Laidlaw DAH. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular edema: results of a retrospective study. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(1):33-6.
66. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship
67. Soliman AZ, Radwan SH, Prager SG, Kwak H, Silva PS, Aiello LP et al. Spectral domain optical coherence tomography parameters associated with visual acuity in patients with resolved center-involved diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(3):14
68. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(11):1309-16.
69. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013; 229(1):32-7.

70. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C (Diabetic Retinopathy Research Group Vienna). Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116(5): 914-20.
71. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N. Et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina , status of photoreceptor layer and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153(4): 710-7.(hrn
72. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
73. Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türk.z Y, Sevin. A, Mehmet N, Savli H. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2002;16(2):163-70.
74. Kastelan S, Tomić M, Salopek-Rabatić J, Pavan J, Lukenda A, Gotovac M, et al. The association between the HLA system and retinopathy development in patients with type 1 diabetes mellitus. *Coll Antropol*. 2013;37 Suppl 1:65-70
75. Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(4):362-67.
76. Akagi Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH. Aldose reductase localization in human retinal mural cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24(11):1516-19
77. Gardiner TA, Archer DB, Curtis TM, Stitt AW. Arteriolar involvement in the microvascular lesions of diabetic retinopathy: implications for pathogenesis. *Microcirculation*. 2007;14(1):25-38.
78. Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products(AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. *Current Pharm Biotechnol*. 2011;12(3):362-8.
79. Knels L, Worm M, Wendel M, Roehlecke C, Kniep E, Funk RH. Effects of advanced glycation end products-inductor glyoxal and hydrogen peroxide as oxidative stress factors on rat retinal organ cultures and neuroprotection by UK-14,304. *J Neurochem*. 2008;106(4):1876-87.
80. Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes*. 2003;52(2):506–11. 32- Sun W, Oates PJ, Coutcher JB, Gerhardinger C,

81. Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, et al. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem*. 2001;276(47):43748-55.
82. Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Mott R, Wu M, et al. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol*. 2009;175:2676–85.
83. Zheng L, Kern TS. In vivo animal models of diabetic retinopathy. Hammes H-P, Porta M (eds), *Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy*. Basel, Karger, 2010;42-60.
84. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004;18(12):1450-2.
85. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067-72.
86. Shukla D, Behera UC, Chakraborty S, Mahalakshmi R, Prasad NM. Serous macular detachment as a predictor of resolution of macular edema with intravitreal triamcinolone injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(2):115-9.
87. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, Oh IK, Kim KH, Lee DY, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):686-94.
88. Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development*. 2012;139(8):1371-80.
89. Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem*. 1995;270(22):13333-40.
90. Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhsh N, Munn LL, Jain RK. During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. *Nat Med*. 1996;2(9):992-7.
91. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med*. 1994;331(22):1480-7.
92. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):1-32.

93. Hirata C, Nakano K, Nakamura N, Kitagawa Y, Shigeta H, Hasegawa G, et al. Advanced glycation end products induce expression of vascular endothelial growth factor by retinal Muller cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;236(3):712-5.
94. Eichler W, Yafai Y, Keller T, Wiedemann P, Reichenbach A. PEDF derived from glial Muller cells: a possible regulator of retinal angiogenesis. *Exp Cell Res*. 2004;299(1):68-78.
95. Matsuoka M, Ogata N, Minamino K, Matsumura M. Leukostasis and pigment epithelium-derived factor in rat models of diabetic retinopathy. *Mol Vis*. 2007;13:1058-65.
96. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999;274(33):23463-7.
97. Steward, MW. Pathophysiology of diabetic retinopathy. In: Browning DJ, *Diabetic retinopathy: evidence based management*. Springer Science and Business Media, Heidelberg, London 2010;8-11.
98. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(4):397-424.
99. Uckermann O, Kutzera F, Wolf A, Pannicke T, Reichenbach A, Wiedemann P, et al. The glucocorticoid triamcinolone acetate inhibits osmotic swelling of retinal glial cells via stimulation of endogenous adenosine signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):1036-45.
100. Pannicke T, Iandiev I, Wurm A, Uckermann O, vom Hagen F, Reichenbach A, et al. Diabetes alters osmotic swelling and membrane characteristics of glial cells in rat retina. *Diabetes*. 2006;55(3):633-9.
101. Cantrill HL. The diabetic retinopathy study and the early treatment diabetic retinopathy study. *Int Ophthalmol Clin*. 1984;24(4):13-29.
102. Schatz H, Yannuzzi LA, Gitter KA. Subretinal neovascularization following argon laser photocoagulation treatment for central serous chorioretinopathy: complication or misdiagnosis *Retina*. 2012;32 Suppl 1:OP893-906.
103. Battaglia Parodi M, Bandello F. Is Laser Still Important in Diabetic Macular Edema as Primary or Deferral Therapy *Dev Ophthalmol*. 2017;60:125-130.

104. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007419.
105. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD007419.
106. Jiang S, Barner JC, Park C, Ling YL. Treatment patterns of anti-vascular endothelial growth factor and laser therapy among patients with diabetic macular edema. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(9):735–741
107. Capitão M, Soares R. Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy. *J Cell Biochem*. 2016;117(11):2443-53.
108. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res*. 2016;103:149-57.
109. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114: 1860-1867.
110. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 2-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 ;33(11):2399-405
111. Derveniz N, Mikropoulou AM, Tranos P, Derveniz P. Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review of the Current Status, Unmet Needs, and Emerging Challenges. *Adv Ther*. 2017;34(6):1270-1282
112. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171–185.
113. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Haller JA, Chu K, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:144–149.
114. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(4): 1440–1444.

115. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, Oh IK, Kim KH, Lee DY, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(4): 686–694.
116. Dyer D, Callanan D, Bochow T, Abraham P, Lambert HM, Lee SY, et al. Clinical evaluation of the safety and efficacy of preservative-free triamcinolone (triesence [triamcinolone acetonide injectable suspension] 40 mg/ml) for visualization during pars plana vitrectomy. *Retina*. 2009;29(1):38-45.
117. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, Flaxel CJ, Kim JE, Friedman SM, et al: A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina* 2008; 28(7): 919–930.
118. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1064–1077.e1035.
119. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):309-17.
121. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):289-96.
122. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2473-81
123. Mehta H, Fraser-Bell S, Yeung A, Campain A, Lim LL, Quin GJ, et al. Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):1000-1004.
124. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al: Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1843–1851.

125. Lam WC, Albiani DA, Yoganathan P, Chen JC, Kherani A, Maberley DA, et al: Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1255–1268.
126. Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F. Intravitreal Steroids in Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:78-90.
127. Otani T., Kishi S., Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography, (1999) *American Journal of Ophthalmology*, 127 (6) , pp. 688-693.
128. Desislava Koleva-Georgieva & Nelly Sivkova 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
129. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, **et al**. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
130. Hakan Ozdemir, Murat Karacorlu and Serra Karacorlu Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema *Acta Ophthalmol. Scand*. 2005; 83: 63–66
131. Burak Turgut, Fatih Cem Gul, Nevin Ilhan,1 Tamer Demir, and Ulku Celiker Comparison of serum glycosylated hemoglobin levels in patients with diabetic cystoid macular edema with and without serous macular detachment, *Indian J Ophthalmol*. 2010 Sep-Oct; 58(5): 381–384.
132. David Gaucher, Clemence Sebah, Ali Erginay, Belkacem Haouchine, Ramin Tadayoni, Alain Gaudric, And Pascale Massin Optical Coherence Tomography Features During The Evolution Of Serous Retinal Detachment In Patients With Diabetic Macular Edema *Am J Ophthalmol* 2008;145:289 –296.
133. Alper Halil Bayat and Mustafa Nuri Elçioğlu Effects of dexamethasone treatment on serous retinal detachment in ranibizumab resistant diabetic macular edema *Ther Adv Ophthalmol* 2020, Vol. 12: 1–7
134. Nimet Yesim Ercalik, Serhat Imamoglu, Esra Turkseven Kumral, Nursal Melda Yenerel, Handan Bardak & Yavuz Bardak (2018): Influence of Serous Retinal Detachment on the Outcome of Ranibizumab Treatment in Diabetic Macular Edema, *Cutaneous and Ocular Toxicology*
135. Hwang HB, Jee D, Kwon Jw. Characteristics of diabetic macular edema patients with serous retinal detachment. *Medicine* 2019;98:51 (e18333)

136. Min Xu, Huirong Xu et al, Characteristics of macular morphology and microcirculation in diabetic macular edema patients with serous retinal detachment BMC Ophthalmol. 2022; 22: 299. Published online 2022 Jul 11.
137. Ozsaygili C, Duru N. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and aflibercept in patients with treatment-naïve diabetic macular edema with serous retinal detachment. *Retina.* 2020 jun;40(6):1044-1052.
138. Kimyon S, Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Bevacizumab'ın Etkisi, Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.

