

**T.C.
TRAKYA
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Hande Güçlü

**DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA
İNTRAVİTREAL ENJEKSİYONUN ETKİSİNİN ÖN
SEGMENT OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Abdulkadir Can ÇINAR

EDİRNE-2021

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Hande Güçlü başta olmak üzere; eğitimim süresince bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Vuslat Gürlü, Doç. Dr. Sadık Altan Özal, Dr. Öğretim Üyesi Rüveyde Garip, Öğretim Görevlisi Dr. A. Kürşad SAKALLIOĞLU'na; Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Necdet Süt'e; her zaman yanımda olan canım eşim Dr. Ayça Küpeli Çınar'a tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
KORNEA	4
LİMBUS.....	5
SKLERA	6
KOROID	6
RETİNA VE ANATOMİSİ	7
VİTREUS.....	14
DİYABETİK RETİNOPATİ.....	14
DİYABETİK MAKULOPATİ.....	22
OPTİK KOHRENS TOMOGRAFİ.....	29
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
BULGULAR	39
TARTIŞMA.....	58
SONUÇLAR.....	64
ÖZET	66
SUMMARY	68
KAYNAKLAR	70
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AGE	: Advanced Glication End Products
BUT	: Gözyaşı kırılma zamanı
DM	: Diyabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Makula Ödemi
DMP	: Diyabetik Makulopati
DR	: Diyabetik Retinopati
EDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ERM	: Epiretinal Membran
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study “Diyabetik Retinopatide Erken Tedavi Çalışması”
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
FK	: Fotokoagülasyon
GİB	: Göziçi Basıncı
GK	: Görme Keskinliği
HRN	: Hiperreflektif Nokta
LSC	: Limbal Kök Hücre
LSCD	: Limbal Kök Hücre Yetmezliği

NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NRDM	: Nonretinopatik Diyabetes Mellitus
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OSDI	: Okuler Yüzey Hastalığı İndeksi
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SCH	: Schirmer Testi
SMD	: Seröz Makula Dekolmanı
SMK	: Santral Makula Kalınlığı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



GİRİŞ VE AMAÇ

“Diabetes” kelimesi ilk kez yaklaşık yirmi yüzyıl önce Arateus tarafından telaffuz edilmiştir. Diyabetes mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. DM’nin değişik toplumlarda görülme sıklığının %1-2 olduğundan bahsedilmektedir [1].

Endojen insülinin yetersizliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkar. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur. DM, her geçen gün insidansı artan, vaskülopati ile seyreden metabolik bir bozukluktur. İnsülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile diyabetik hastalarda yaşam süresinin uzatılması diyabete bağlı gelişen komplikasyonların görülme sıklığını yükseltmiştir [2].

Diyabetin göze olan etkisi, ilk olarak 1855 yılında Jaeger tarafından belirtilmiştir.

Diyabetik hastalarda yapılan sonraki araştırmalarda, korneada değişiklikler, katarakt, sklerada değişiklikler, retinal kapiller iskemik değişiklikler, makula ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar değişebilen birçok patoloji görülmüştür [3].

Kornea üzerindeki etkiler temel olarak hiperglisemi ve ileri glikasyon oluşumu sonucu ürünlere bağlı olarak gelişir. Bu ikili korneanın farklı kısımları üzerinde farklı etkilere sahiptir ve ölçülebilen fizyolojik etkileri olan üç ana doku disfonksiyonu tipiyle sonuçlanır. Kornea epitelinde kusurlu yara iyileşmesi, sub-bazal sinirlerin anormallikleri ve korneal endotelial pompa fonksiyonunun kaybı. Artmış kan glikozu bazı doku faktörlerinin aktivasyonunu değiştirir. Epitel hücre proliferasyonundaki sonuçta meydana gelen azalma ve artan apoptoz, epitelial yara iyileşmesini etkiler. Nöronal hasar, DM’de anahtar unsurdur.

Uzun süreli hiperglisemi, enflamasyonu ve oksidatif stresi teşvik eden ileri glikasyon son ürünlerinin birikmesine neden olur. Nöron koruyucu proteinlerin oluşmasını engeller. Uzun süreli hiperglisemi ayrıca endotel hücre kaybına ve pompa fonksiyonunda bozulmaya neden olur. DM'nin bütün bu etkileri daha kırılabilir bir kornea yapısını meydana getirir [4].

Bir başka çalışmada ise DM'li hastalarda skleral sertliğin aynı yaş grubundaki diğer hastalara göre anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir [5].

Diyabetik retinopati (DR) ciddiyetinde en iyi gösterge hastalığın süresidir. Beş yıldan kısa süreli tip 1 DM'de retinopati sıklığı nadirdir, buna karşın 5-10 yıldır tip 1 DM olanların %27'sinde, 10 yıldan uzun süredir tip 1 diyabeti olanların %71-90'ında DR izlenirken, 20-30 yıl sonra insidans %95'e yükselir [1].

Bir başka çalışmada tip 2 DM'li hastalardaki retinopati prevalansından bahsedilmiştir.. Buna göre tip 2 DM olgularında DR prevalansının 11-13 yıllık sürenin sonunda %23 olduğu görülürken, 16 yıl veya daha eski olgularda bu oran %60'a varmaktadır [6].

DR erişkinlerde en önemli görme kaybı nedenlerindendir ve bu süreçten büyük oranda sorumlu olan patoloji diyabetik makülopatidir (DMP) . DR'nin ciddiyetine bağlı olarak makula ödemi sıklığı da artmaktadır. Hafif nonproliferatif diyabetik retinopatide (NPDR) %3, orta /ciddi NPDR' de %38 makula ödemi varlığı gösterilmiştir [7]. Makula ödemi gelişen hastaların 2 yıllık takipleri sonucunda vakaların yarıdan fazlasında iki veya daha fazla sıra görme kaybı izlenmiştir.

Diyabetik makula ödeme (DMÖ) bağlı vizyon azalması için kabul görmüş tedaviler uzun yıllardır "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) ve "U.K Prospective Diabetes Study" tarafından bildirilen sıkı kan şekeri regülasyonu ve "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) grubu tarafından bildirilen lazer fotokoagülasyon (FK) seçenekleriydi [8, 9].

"Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" çalışmasında klinik olarak belirgin makula ödeminde fokal lazer FK'nın faydalı olduğu gösterilmiştir. Ne var ki zamanında lazer FK uygulanan hastaların dahi %12'sinde 3 yıllık gözlem sonucunda ETDRS ölçeğine göre 15 harflik görme kaybı izlenmiştir. Hastaların sadece %3'lük kısmında 15 harflik görme artışı izlenmiştir. Aynı zamanda, lazer tedavisi uygulanan gözlerin %24'ünde 36 aylık takip sonrasında makula merkezini içine alacak şekilde retina kalınlaşması tespit edilmiştir. Tüm bunlar DMÖ gelişen gözlerin bir bölümünün lazer FK tedavisine dirençli olduğunu ispatlamaktadır [10]. ETDRS çalışmasında klinik olarak belirgin makula ödemi vakalarında

faydalı olduğu bildirilen lazer FK tedavisinin, diffüz makula ödemi bulunan gözlerde sınırlı fayda sağladığı başka çalışmalarla gösterilmiştir [11-13]

Lazer FK tedavisinin çok sayıda dirençli vakada yarar sağlamadığının anlaşılması ilgiyi alternatif tedavi yöntemlerine çevirmiştir. Üzerinde durulan yöntemler arasında cerrahi tedavi olarak pars plana vitrektomi, medikal tedavi olarak ise protein kinaz C inhibitörleri, göz içi vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitör enjeksiyonu, göz içi kortikosteroid enjeksiyonu veya göz içi kortikosteroid implantları sayılabilir [14].

Retinal hastalıklarda, neovaskülarizasyonun gelişmesi ve vasküler geçirgenliğin artmasındaki en önemli anjiyojenik faktörün VEGF olduğu görülmüştür[15-17]. Buna yönelik olarak göz içi anti-VEGF'ler kullanıma girmiştir. Günümüzde özellikle bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept olmak üzere 3 anti-VEGF ajan klinik pratikte kullanılmaktadır ve birbirlerine üstün oldukları taraflar mevcuttur [18].

Kortikosteroidler hücre membranında, prostaglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araşidonik asit yolunu inhibe ederek antienflamatuar etki gösterirler. Ayrıca lökosit migrasyonunu da inhibe ederek tümör nekrozis faktör-alfa ve vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF üretimini de azaltırlar [19]. Göz içi triamsinolon asetonid enjeksiyonları, DMÖ'de uygulanmış ve yapılan çok sayıdaki randomize klinik çalışmayla morfolojik ve fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir [20, 21]. Ancak, katarakt ve glokom gibi ciddi yan etkilerinin sık olması, diyabetik olgularda triamsinolon asetonid kullanımında en büyük engel olarak düşünülebilir [22]. Deksametazon suda çözünebilir güçlü bir kortikosteroid olup vitreus kavitesine yerleştirilmektedir. Göz içi deksametazon implantı mikronize deksametazon ihtiva eden, biyolojik olarak yıkılabilir bir laktik asit ve glikolik asit kopolimerinden meydana gelmektedir. İmplant göze yerleştirildikten sonra aylar içerisinde kademeli olarak tüm deksametazonu serbestleştirmektedir [23]. Deksametazon, triamsinolon ve fluosinolona göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de göz içi basıncının (GİB) yükselmesinde daha az etkilidir [24, 25].

Çalışmamızın amacı ana bilim dalımıza başvuran farklı seviyelerde tanı ve tedavi almış DM'li hastalardaki korneal, limbal, skleral değişiklikleri hem birbirleriyle hem de kontrol grubu ile kıyaslayarak ön segment optik koherens tomografi (OKT) yardımıyla değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

KORNEA

Kornea gözün toplam kırma gücünün dörtte üçünden sorumlu olan, üzerinde kan damarları bulunmayan beslenmesini arkada aköz hümör ve önde gözyaşından sağlayan, ortalama 12.6mm horizontal ve 11.7 mm vertikal ölçülerde karmaşık bir dokudur [26].

Kornea trigeminal sinirin oftalmik dalının uzantısı olan subepitelyal sinir ve daha derinde yer alan stromal sinir ağı ile vücuttaki en yoğun innervasyon ağına sahip dokudur [26].

Korneanın santral üçte biri hemen hemen sferiktir ve normal gözde yaklaşık 4mm'lik bir kısmı oluşturur. Arka kornea yüzeyi, ön kornea yüzeyine göre daha eğimli olduğundan santral kornea kalınlığı (ortalama 0.52mm), periferik kornea kalınlığına göre (ortalama 0.7 mm) daha incedir. Kornea kalınlığı ölçümleri ise ultrasonik pakimetri , ön segment OKT ve korneal topografi yöntemleri kullanılarak değerlendirilebilir [27].

Kornea temel olarak 5 tabakadan oluşur.

- I. **Epitel:** Kornea epiteli histolojik olarak stratifiye, non-skumöz kervinize yapıdadır. Altta hemidezmozomlarla bağlı olan tek sıralı kolumnar bazal hücrelerle, üstünde iki-üç sıra kenar hücreleri ile, sonrasında iki sıra skuamöz yüzey hücreleri ile en dışta ise gözyaşı ve musin tabakasının yapıştığı mikrovilluslarla karakterizedir. Yüzeyel hücrelerin ömürleri birkaç gündür ve sürekli göz yaşı tabakasına dökülerek yenilenirler.
- II. **Bowman Tabakası:** Stromanın kollajen liflerinden oluşan, hücreden yoksun yüzeyel tabakasıdır.

- III. **Stroma:** Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Düzgün dizilim gösteren kollajen lifi tabakalarından oluşur. Kollajen lifleri arasındaki boşluk ise proteoglikan doku maddesi (kondroidin sülfat, keratin sülfat) ile doldurulur. Stromanın yenilenme yeteneği yoktur ve kollajenin düzgün bir sıra halinde dizilimi optik saydamlık açısından önem taşır.
- IV. **Descement Membranı:** Stromal kollajenden ayrı olarak kafes şeklinde dizilim gösteren ayrı bir kollajen tabakasından oluşur. Bu membran intrauterin yaşamda oluşur ve endotel için modifiye bir bazal membran görevi görür, yenilenme kapasitesi vardır.
- V. **Endotel:** Tek sıralı poligonal hücrelerden oluşur. Endotel hücreleri stromadaki sıvıyı dışarı pompalayarak optik saydamlığı sağlar. Sağlıklı yetişkinlerde ortalama hücre sayısı 2500 hücre/mm² şeklindedir. Yenilenme kapasitesi yoktur, zamanla ölen hücrelerin yerini diğer hücreler genişleyerek kapatmaya çalışır. Hücre sayısı mm²'de 500'ün altına düşerse kornea ödemi gelişir ve saydamlık bozulur [26].

LİMBUS

Kornea ve bulber konjonktiva epitelindeki geçiş zonu limbal epitel tarafından oluşturulur. Keskin sınırlarının olmayışından dolayı limbus, çeşitli uzmanlar tarafından farklı şekillerde tarif edilmiştir. En kabul edilen tanıma göre, limbus; ön sınırını Bowman ve Descement membranının birleştiği hattın oluşturduğu, arka sınırını ise skleranın kollajen liflerinin başladığı ve Schlemm kanalının dış kenarının oluşturduğu, 1,5 - 2 mm uzunlukta bölgedir. Non-keratinize çok katlı olan limbal epitel, konjonktiva epitelinden histolojik olarak goblet hücrelerinin bulunmayışı ile ayırt edilir [28]. Kornea epitel bütünlüğü ve kendini yenileme kapasitesi, kornea şeffaflığı, kornea epitelinin korunması ve homeostazı, fonksiyonel ve yeterli sayıda limbal kök hücre (LSC) ile devam eder [29]. LSC'ler yüksek proliferasyon, farklılaşma ve migrasyon kapasitesine sahiptir [30]. LSC'ler, limbal niche, Vogt palisades ve derin limbal epitel hücre katmanından oluşan limbusta bulunur. LSC'lerin sayısının azalması ve işlevinin bozulması limbal kök hücre eksikliğine (LSCD) neden olur. LSCD, konjonktival epitel hücrelerinin kornea üzerine invazyonuna, kornea neovaskülarizasyonuna, epitel incelmesine, dirençli epitel defektlerine ve subepitelyal skar nedeniyle kornea opasitesine neden olur. Kalıtsal ve edinilmiş koşullar LSCD'yi tetikleyebilir. Topikal ilaçlara bağlı kimyasal toksisite, LSCD'nin iyi bilinen bir iatrojenik nedenidir [31].

SKLERA

Sklera gözün dış tabakasını oluşturan, önde korneayı oluşturarak, ekvator ve arka kutbu da içine alacak şekilde gözü çepeçevre saran, fibroblastlar tarafından oluşturulmuş, yoğun fibröz kollajen ve proteoglikan bir matriksten oluşan bağ dokudur. Erişkin sklerası göz yüzeyinin yaklaşık %85'ini kaplar. Skleranın %70'i sudan oluşmaktadır ve skleranın kuru ağırlığının %75'ini ise kollajen oluşturmaktadır [32, 33]. Skleranın dış yüzeyi gevşek episklera ile kaplıdır ve iç yüzeyinde ise lamina fusca ve suprakoroidal aralık bulunur.

Korneal kollagenden farklı olarak skleral kollajen düzgün ve belirgin bir lameller dizilim içinde değildir. Sklerada kollajen dağınık yerleşimlidir, bu yüzden sklera dokusu kornea gibi saydam değildir [34].

Normal gözlerde kan damarları sklerayı çaprazlar ancak direkt olarak beslemez. Bununla beraber skleral stroma beslenmesini direkt olarak kapiller yataktan değil, diffüzyon yoluyla çevre dokulardan yapar .

Skleranın toplam yüzey alanı yaklaşık olarak $17 \pm 1.5 \text{ cm}^2$ 'dir [35]. Skleranın ortalama kalınlığı ise korneoskleral limbusta $0.53 \pm 0.14 \text{ mm}$, ekvator da ise $0.39 \pm 0.17 \text{ mm}$ 'dir. Optik sinir başına doğru ise artarak 0.9 ile 1.0 mm'ye kadar ilerler. Sklera yaşla birlikte inceler [35, 36]. Sklera kalınlığını ölçümleri ise ultrasonik biyometri, manyetik rezonans görüntüleme ve ön segment OKT kullanılarak yapılabilir [37].

KOROID

Koroid uveal traktusun arka kısmını oluşturur. Koroidin en önemli görevi retinanın dış tabakalarının (retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar) besin ve oksijen ihtiyacını sağlamaktır. Aynı zamanda koroidin termoregülasyon, refraktif adaptasyona katkı, atık ürünlerin taşınması, büyüme faktörlerinin salgılanması ve optik sinirin ön kısmının beslenmesi gibi başka fonksiyonlarının da olduğu saptanmıştır [38, 39]. Koroid kalınlığının normal bireylerde 200-300 μm arasında olduğu düşünülmektedir. Fovea altında en kalın olup temporale doğru inceler, nazalde ise en incedir [40]. Yaşlanmayla birlikte ve miyopi derecesi arttıkça koroid kalınlığı azalmaktadır. Koroidin beslenmesi uzun ve kısa siliyer arterler yoluyla olur. Venöz drenajı ise vortex ven yoluyla olur. Koroidal katmanlar RPE'den skleraya doğru; bruch membranı, koryopakillaris, orta büyüklükteki koroid damarları (Sattler tabakası) ve büyük koroid damarları (Haller tabakası) şeklindedir [41].

RETİNA VE ANATOMİSİ

Korneaskleral ve uveal yapıların temel görevi, ışığı retina üzerine yönlendirmektir [42]. Optik sinirden orra serrataya kadar uzanan retina, ışığı algıladıktan sonra bu bilgiyi kısmi olarak işleyen ve optik sinir aracılığıyla santrale yollayan, birçok hücre tabakasından meydana gelmektedir [43]. Retinanın kalınlığı optik disk etrafında 0.56 mm, orra serratada 0.1 mm olup en ince fovea merkezinde bulunmaktadır [44].

Retina içte duyuşal retina, dışta pigment epiteli olmak üzere iki ana bölümden oluşur [45]. Pigment epiteli tabakası tek katlı hücre tabakasından meydana gelir ve önde siliyer epitelin pigment tabakası olarak devam eder [44].

Duyuşal retina, üç nükleer hücre tabakasına sahiptir. Bu üç nükleer hücre tabakasından, dış nükleer tabakada fotoreseptör hücre nükleusları, iç nükleer tabakada moderatör hücre ve müller hücrelerinin nükleusları, gangliyon hücre tabakasından da gangliyon hücre nükleusları bulunmaktadır [42]. Fotoreseptör hücreleri ışığa duyarlı olan hücrelerdir [42, 44]. Moderatör hücreler; bipolar, horizontal ve amakrin hücreler olup, görme sinyallerini düzenlemekte görevlidirler.

Moderatör hücrelerden olan amakrin hücrelerin, görme impulslarında inhibisyon yapıcı etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Gangliyon hücreleri fovea santralinde 5-7 katlı, periferik retinada ise tek katlı olarak bulunan ve iletimden sorumlu olan hücrelerdir [44]. Müller hücreleri ise retinada tüm tabakalara yayılan glial hücrelerden özelleşmiş göz fizyolojisi için temel olan ve reseptörlerin depolarizasyonu sırasında görev yapan yapısal hücrelerdir [45]. Retinayı anatomik olarak dıştan içeri doğru incelemek gerekirse aşağıdaki gibi sınıflama yapılabilir.

Bruch's Membranı

Bruch membranı koryokapillaris ve RPE'yi birbirinden ayırır. Dış katı koriokapillarisin bazal membranıdır ve ince bir kat kollajenden oluşmaktadır. Merkezde bir kat elastik doku lifleri vardır, onun etrafında ise iç ve dışta birer kat olacak şekilde kollajen lifler bulunmaktadır.

Retina Pigment Epiteli

Nöral retina ile koroid arasında uzanan melanin içeren epitelyal tabakadır ve fotoreseptör tabaka için önemli rolü vardır. RPE'nin en önemli görevleri;

1. Dış kan-retina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak

2. A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek
3. Elektriksel hemostaz ile ışık absorpsiyonunu sağlamak
4. Fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu sağlamak
5. Subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü ve retina adezyonunu sağlamak [46].

Retina pigment epitel hücreleri makula bölgesinde çap olarak daha küçük iken (10-14 milimikron) periferde hücreler düz ve daha geniş çapa sahiptir (60 milimikron). Fotoreseptör hücrelerinin yoğunluğu retina içinde değişiklik gösterir ancak ortalama her bir retina pigment epitelinde 45 adet fotoreseptör bulunur.

Retina pigment epiteli apikal ve bazal bölümlere ayrılır. Apikal kısmında fotoreseptörlerin dış segmenti ile bağlantılı uzun mikrovilliler vardır ve bu kısımda melanin granülleri yoğun olarak bulunur. Hücrenin orta kısmında çekirdek, golgi, endoplazmik retikulum ve lizozom mevcuttur. Bazal kısımda ise maddelerin emilim ve sekresyon alanını arttırıcı katlantılar bulunur.

Retina pigment epiteli vücutta pigmente olan ilk dokudur. Yaşam boyu bir miktar daha melanin yapmaya devam eder. Yaşlılıkta melanin granülleri lizozomlarla birleşip parçalandığı için fundus daha az pigmente görülmektedir.

Retina pigment epitelinin diğer major pigmenti lipofusindir. Yaş ilerledikçe retina pigment epitel hücrelerinde birikir. Lipofusinin retina pigment epitel hücreleri tarafından emilen ışıkla veya oksidasyonla zarar görmüş membran parçacıklarındaki yağlardan köken aldığı düşünülmektedir. Yaşlılıkta retina pigment epitelinin parçalanmasıyla drusenler oluşmaktadır. Retina pigment epitel atrofisinde ve koroidal neovaskülarizasyonda aşırı lipofusin birikimi retina pigment epiteline zarar vermektedir [47].

Fotoreseptör Hücreler

Koni ve basil olarak iki tip fotoreseptör vardır. Fotoreseptörler RPE ile dış limitan membran arasında yer almaktadır. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki bölümü vardır. Işığa duyarlı dış segment, RPE apikal uzantıları ile temas halindedir.

Basiller: Çapları 2–5 μm , boyları 100–120 μm 'dir. Alacakaranlıkta ve gece görmeden sorumludurlar. Basiller foveada hiç bulunmaz ve perifere doğru sayıları artar, uç periferde ise sayıları hafifçe azalır.

Koniler: Boyları 65–75 µm olan, kalınlıkları 5–8 µm ve foveada 1,5 µm olan silindir şeklinde hücrelerdir. Toplam sayıları 6.3-6.8 milyon kadardır. Parlak ışıktaki görme, renkli görme ve keskin görmeden sorumludurlar [44].

Dış Limitan Membran

Müller destek hücrelerinin uzantılarından oluşmaktadır. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basil hücreleri bu membranı delerek geçerler. Periferik retinada ora serrata pigment epiteli ile birleşir. Bazı büyük moleküllerin geçişini zonula adherens ile engelleyen metabolik bir bariyerdir [44].

Dış Nükleer Tabaka

Koni ve basil hücre nükleuslarından oluşur. Foveada en kalın iken temporalde en incedir [44].

Dış Pleksiform Tabaka

Hücre nükleusundan yoksun, retinanın birinci sinaps tabakasıdır. Bu tabakada koni ve basillerin aksonları ile bipolar ve horizontal hücrelerin dendritleri sinaps yapar. Makula bölgesinde basil ve koni aksonları daha oblik ve uzun olduğu için dış pleksiform tabaka daha kalındır. Bu tabaka içinde kesikli çizgi şeklinde, süreklilik göstermeyen orta limitan membran bulunmaktadır. Bu membran retinal dolaşım ağının sınırını göstermektedir [45].

İç Nükleer Tabaka

Bipolar hücre, horizontal hücre, amakrin hücre ve müller destek hücre nükleuslarının bulunduğu tabakadır. Horizontal hücre nükleusları dış pleksiform tabakaya komşudur ve dendritleri bu tabaka ile sinaps yapar. Amakrin hücrelerin nükleusları ise iç pleksiform tabakaya komşudur ve dendritleri bu tabakada son bulur. Bipolar hücrelerin dendritleri dış pleksiform tabakada iken; aksonları iç pleksiform tabakada bulunmaktadır. İnterpleksiform nöronlar, iç pleksiform tabakadan aldığı bilgileri dış pleksiform tabakaya iletir. Retinal derin kapiller ağ bu tabakada yer almaktadır [45].

İç Pleksiform Tabaka

Bipolar hücre aksonları ile ganglion hücre dendritleri bu tabakada sinaps yapar. Amakrin hücre dendritleri de bu tabakada yer almaktadır. Bu tabaka S1-S5 olarak beş kısımda

incelenir. Basil bipolar hücreleri S5 de sonlanırken, koni bipolar hücreleri S1-4 de 6 sonlanır. Görsel yolaktaki ikinci ve üçüncü nöronlar arasındaki sinaps bu tabakada yer alır. Hareketin, kontrast değişimlerinin tespit edilmesi ve renklerin tanınması bu tabakada başlar [45].

Gangliyon Hücre Tabakası

Bu tabakada gangliyon hücrelerinin hücre gövdeleri yer alır. Bu hücreler dış retina hücrelerinden toplanmış bilgiye sahiptir. Makulada bir reseptör hücreye, bir gangliyon gücresi bulunmakla beraber tüm retinada ortalama bu oran 130 reseptöre 1 gangliyon hücresi şeklindedir [45]. Dentritleri bipolar hücre ve amakrin hücreler ile sinaps yapar [44].

Sinir Lifi Tabakası

Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur ve sinir lifleri myelinsizdir. Retinal yüzeye paralel seyrederek ve optik diski oluşturup lamina cribrosa'dan geçerek gözü terk eder. Makuler bölgeden optik diske uzanan liflere makulopapiller demet adı verilir.

Yüzeysel kapiller ağ dâhil retinal damarlar esas olarak sinir lifi tabakasında bulunur. Ayrıca müller hücrelerinin uzantıları damar ve sinir liflerini sarmak üzere bu tabakada yer alır. Sinir liflerinin konumlanmasından dolayı bu tabakadaki kanamalar mum alevi şeklinde görülür. İç nükleer tabakadaki kanamalar ise yuvarlak şekilde görülür ve nokta-leke biçiminde kanama olarak isimlendirilir [44].

İç Limitan Membran

Retinanın en iç katında bulunan gerçek bir membrandır. Retinayı vitreustan ayırır. Retinanın yüzeyini optik diskin üzeri dahil olmak üzere kaplar. Vitreus ile bu tabaka arasındaki bağlantılar net olarak ortaya konulamamıştır ve biyokimyasal düzeyde olduğu düşünülmektedir. Vitreus yüzeyinde iç limitan membran (ILM) düz seyrederken retinal tarafta Müller hücrelerinin yüzeyine uygun dalgalanmalar gösterir [45].

RETİNANIN TOPOGRAFIK ANATOMİSİ

Retina genellikle vorteks venlerinin skleraya girdiği yere göre periferik ve santral retina olarak ikiye ayrılır. Periferik retina hareket ve kabaca şekilleri tanırken, santral retina keskin görmeden sorumludur. Santral retinada kon hücreleri yoğunluktadır ve alan başına düşen gangliyon hücreleri en yüksektir.

Santral Retina (Makula)

Makula, optik diskten 3,5 mm lateralde ve 1 mm altta yer alan yaklaşık 5.5 milimetrelilik bir bölgedir. Burada bulunan RPE hücreleri daha uzun ve daha pigmentlidir fakat pigment yoğunluğu kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca buradaki koroidal kapiller yatak daha kalındır [44]. Makula lutea, içerdiği lutein ve zeaksantin gibi ksantofil pigmentlerinden dolayı santral retinada koyulaşmış sarımsı bir bölge olarak görülür. Morötesi ışınlarla bağlı hasarı önleyerek antioksidan etkinliğe sahiptir, ayrıca düşük dalga boylu ışıkları geçirmeyerek kromatik aberasyonu azaltır [48]. Yenidoğanlarda çok az miktarda bulunurken, yaşamın ilerleyen yıllarında beslenme ile retinada birikir. En yoğunluklu bulundukları yer fotoreseptör iç lifleridir. Makuler alan; foveola, fovea, parafoveal alan ve perifoveal alandan oluşur.

Fovea: Makuler bölgenin santralindeki sığ deprese alana denir. Bu depresyonun sebebi bu bölgedeki sadece fotoreseptörlerin kalmış olmasıdır. İnsan gözünde ortalama derinliği 0,25 mm'dir. İkinci ve üçüncü nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite oluşur. Horizontal çapı ise 1,5 mm'dir. Foveanın ortasında yaklaşık 0,4-0,5 mm çapında kapiller olmayan bir bölge mevcuttur. Burada kan damarları olmadığı için ışık fotoreseptörlere herhangi bir engelle karşılaşmadan ulaşmaktadır. Görme alanında 1 dereceye denk gelen rod hücreleri olmayan bu bölge yaklaşık 0,57 mm çapındadır. Foveada sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka yer almamaktadır.

Foveola: Sadece konilerin yer aldığı 350 milimikron çaplı ve 150 milimikron kalınlığında foveadaki çukurluktur. Merkezinde çapı yaklaşık 150-200 milimikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer alır. Foveola avaskülerdir ve kapillerlerin oluşturduğu 250-600 milimikron çapında bir halka ile çevrelenmiştir. Bu damarlar iç nükleer tabaka seviyesindedir. Fovealoda birinci ve ikinci nöronlar laterale doğru yer değiştirdiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederek [49].

Parafovea: Foveayı çevreleyen, 0,5 mm genişliğindeki sahadır. İç retina tabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin hücre artışı ile karakterizedir. Retinanın bu bölgesinde tabakalar regülerdir. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre yer alır.

Perifovea: 1,5 mm genişliğindedir ve dış sınırı fovea merkezinden 2,75 mm uzaktadır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 bipolar hücre tabakası yer alır.

Periferik Retina

Periferik retina, temel olarak rod hücrelerinin yer aldığı, ana damar yayı dışında kalan retina bölgesidir [44]. Periferik retina; yakın perifer ve uzak perifer olarak iki bölge halinde incelenmektedir.

Ekvator: Yakın perifer 1,5 mm genişliğinde perifovea ile ora serrata arasında ekvator olarak adlandırılan, yaklaşık 3 mm genişlikteki bölgedir.

Ora serrata: Uzak periferin ekvator ile pars plana arasındaki bölgedir. Nöral retinanın sonlanım yeri, silyer cisim ile retinanın birleşim yeridir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Burada retina pigment epiteli silyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epiteli bazal membranına, Müller hücreleri pigmentsiz epitele, iç limitans membran ise pigmentsiz epitelin bazal membranına dönüşmüştür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde 1 mm'dir ve limbusun ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epiteli ile birleşir böylece retina altı sıvının pars planaya geçişi engellenmiş olur. Ora serratada 20-30 adet retinal uzantılar testere dişi görünümü oluşturur.

Pars Plana: Uzak periferin ikinci kısmı pars plana bölgesi olup, uç perifer bölgesi olarak da tanımlanmaktadır. Pars plana, retinanın ora serratası ile silyer cismin pars pilikatası arasında yer alır. Silyer cisim pars pilikata ve pars plana olarak iki kısımdan meydana gelir. Pars pilikata siliyaris, iris kökünden arkaya doğru uzanan yaklaşık 2,5 mm kalınlığındaki alandır. Pars plana siliyaris, globun temporal ve nazal yarılarında farklı genişliklerde çepeçevre uzanan, silyer cismin ikinci kısmıdır. Nazalde yaklaşık 3 mm, temporalde ise yaklaşık 4,5 mm genişliktedir.

RETİNANIN VASKÜLER YAPISI

Santral retinal arter, retina dolaşımı için esas kaynaktır ama normal gözlerin %25'inde diskin yanındaki küçük bir alan ve makulanın bir kısmı silyoretinal arter tarafından beslenir .

Posterior siliyer arter dalları ile santral retinal arter dalları arasında çok sayıda küçük anastomozlar bulunur. Retina arterleri birer son arterdir ve arteriovenöz anastomoz bulundurmazlar [50].

Retinal dolaşım esasen iki ana sistemden sağlanır; dış pleksiform, dış nükleer, fotoreseptör ve pigment epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımından beslenirken, 2/3 iç kısmı ise santral retinal arterden beslenir. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine imkan verir. Ayrıca soğutucu sistem olarak da görev alır. Retinal dolaşım ise daha düşük akımlı ve daha sabit hacimlidir. Ayrıca daha fazla oksijen bulundurur. Retina kan damarlarının otonom innervasyonu yoktur. Karbondioksit gibi metabolik ürünlerin birikimi, pH değişiklikleri ve oksijen ihtiyacını retina dolaşımı belirler [51].

Arterler

Retinanın beslenmesini sağlayan oftalmik arter internal karotid arterin dalıdır. Oftalmik arter optik kanalda optik sinirin alt ve dış yanından geçerek optik siniri üstten çaprazlar ve daha sonra optik sinirin iç yanına geçerek dallara ayrılır.

Oftalmik arterin major dalları; santral retinal arter, posterior siliyer arterler ve göz kasına giden damarlardır [52]. Santral retinal arter globun 8-15 mm gerisinden optik sinire penetre olur, optik sinir başında santral retinal venin nazalindedir ve glob içine optik sinirin ortasından geçerek girer.

Santral retinal arter, lamina kribrosadan sonra retinal dallara ayrılır. Bu dalların uzanımı sinir ağı ile anatomik uyum gösterir. Arterler retinanın sinir lifi ve gangliyon hücre tabakası içinde seyrederek ve genellikle birinci ayrımından sonra elastik fibril ve internal limitan membran bulundurmazlar. Bu yüzden de arteriyol terimi daha uygun olur. Retinanın venöz drenajı sıklıkla arteriyel dallanmayı takip eder. Arteriovenöz çaprazlaşma noktalarında genellikle arter veni önde çaprazlar ve bu bölgelerde retinal ven oklüzyonları oluşur. Bu açıdan stratejik noktalardır.

Venler

Venler ekvatoradan itibaren arterlerin yanında seyrederek ve optik diskte birleşerek santral retinal veni oluştururlar. Santral retinal ven oftalmik vene, oftalmik ven de kavernoöz sinüse dökülür. Koroidin venöz drenajı ise vorteks venleri ile üst ve alt oftalmik venler yoluyla

kavernöz sinüse olmaktadır. Venler arterlerden çap olarak daha geniştir. Çaplarının birbirine oranı 2/3'tür.

Kapillerler

Retinal kapiller ağ ikiye ayrılır. Derin kapiller ağ, iç nükleer tabakada, yüzeyel kapiller ağ ise sinir lifi tabakası veya gangliyon hücre tabakasında bulunur. Dış pleksiform tabakanın dışındaki retina bölümü avaskülerdir. Dış nükleer tabaka hem retinal hem de koroidal damarlardan beslenir. Retinal damarların etrafında ve foveada kapillerin olmadığı bir alan vardır. Retinal kapiller damarlar tek sıra penceresiz endotel etrafında bazal membran ve perisitlerden oluşur. Perisitler kasılabilme özelliği ile kan akımını regüle edebilirler [50].

VİTREUS

Arka kamara arkasındaki tüm globu dolduran, berrak, transparan, jel benzeri bir maddedir. Hacmi 4 cc'dir ve volümü glob volümünün yaklaşık üçte ikisidir. %99'u sudan meydana gelir. Ağırlığı yaklaşık 4 gr'dır. Refraktif indeksi 1,334'tür ve hümor aköze benzerdir. Genç insanlarda vitreusun %80'i jel, %20'si sıvıdır. Yaşlandıkça sıvı vitreusun volümü %50'ye ulaşır. Vitreusun şekli içini doldurduğu alana uyacak şekilde kabaca bir küredir [45].

DİYABETİK RETİNOPATİ

DR'den bahsetmeden önce DM tanısı alan ve daha retinopati bulgusu görülmeyen hasta grubundan da bahsetmek gerekir. Nonretinopatik Diyabetes Mellitus olarak adlandırılan bu evrede vasküler değişiklikler başlamıştır ancak henüz aşikar duruma geçmemiştir. Kontrollü DM tanılı olgularda çok uzun yıllar bu evrede kalınabildiği çok sayıda çalışmada bildirilmiştir [53].

Diyabetik retinopati hiperglisemi ya da insülin yokluğu, etkisizliği gibi sebeplerle retinanın damarlarını tutarak körlüğe kadar varan birçok komplikasyona sebep olan bir hastalıktır. Erken tanı ile büyük oranda komplikasyonlar önlenabilir olduğundan ve son zamanlarda gittikçe artan prevalansından dolayı birçok ülkede tanı değeri artmıştır [54].

Diyabetik retinopati sıklığı diyabetin süresi ile artmaktadır. Buna ek olarak, kronik hiperglisemi, nefropati varlığı, hipertansiyon gibi diğer faktörler de retinopati riskini yükseltirler [55, 56].

Epidemiyoloji

Tüm dünyada DM hastalarının oranı % 1.5- 2.5 olarak bildirilmiştir.2013 yılında DM hastalarının sayısı yaklaşık 382 milyon iken 2035 yılında 592 milyona çıkabileceği yani %55 artabileceği düşünülmektedir [57].

‘The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy’ (WESDR)’e göre 30 yaşın altında tanı konulanlarda ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda DR oranı % 17 iken, diyabet süresi 15 yıl ve üstündekilerde % 97.5 saptanmıştır. 30 yaş ve üstünde DR tanısı konan diyabetlilerde ise 5 yılın altında tanısı olanlarda % 28.8, 15 yılın üstünde olanlarda % 77.8 olarak saptanmıştır [53, 58].

Türkiye’ de diyabetli hastaların takip edildiği 27 merkezde yapılan komplikasyonların tarandığı bir çalışmada ise diyabet süresi 5 yıl altında olan tip 1 diyabetlilerde DR sıklığı %5,8 iken, 20 yıl üstündekilerde bu oran %59,3’e ulaşmaktadır. Tip 2 diyabetlilerde ise bu oranların %11,7 ve 60,4 olduğu gösterilmiştir [59].

Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

Hiperglisemi: İleri glikasyon son ürünlerinin ve serbest oksijen radikallerinin birikimine yol açarak ve hücrel fonksiyonları bozar. Oksidatif strese bağlı hücrel disregülasyon ve apoptozis meydana gelir [60]. Yapılan bir çalışmada HbA1c (Glikolize hemoglobin) seviyelerinde her %1’ lik artışta DMÖ sıklığında 1,44 kat rölatif risk artışı olduğu saptanmıştır [61]. Başka bir çalışmada konvansiyonel tedaviye karşın sıkı insülin tedavisi gören hastalarda 3 yıllık DR ilerleme hızı büyük oranda daha az bulunmuştur [62].

Diyabetin süresi: Uzadıkça hiperglisemiye bağlı meydana gelen retinal hasara maruziyeti süre olarak artar . Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması’nda DR insidansında diyabetin süresi arttıkça artış olduğu saptamıştır [1].

Hipertansiyon: Renin-anjiotensin-aldosteron (RAS) sistemi ile kan şekerinin hormonal kontrolü arasında iki yönlü etkileşim bulunmaktadır. Diyabetli hastalarda RAS’ın artmasına bağlı hipertansiyon görülme sıklığı artarken hipertansiyonlu hastalarda ise diyabetin gelişim oranları artmaktadır. Aynı zamanda damar duvarında inflamasyonu artırarak DR progresyonu üzerinde olumsuz etki göstermektedir . United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

alışmasında hedef kan basıncı 140/90 mmHg'den düşük olduğunda DR'nin progresyonunda %35 azalma olduğu gözlenmiştir [63].

Hiperlipidemi: DMÖ'lü hastalarda total kolesterol, LDL ve serum trigliserid seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Obezite: Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışma grubu geç başlangıçlı diyabet hastalarının bulunduğu bir seride beden kitle indeksi >20 kg/ m2 olan grupta normal kilolu olan gruba göre retinopati riskinin üç kat fazla olduğunu bildirmiştir [64].

Kronik Böbrek Hastalığı: Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemi hem glomerüllerde hem de retinada mikrovasküler hasara yol açar bu nedenle dokularda yetersiz perfüzyon olmaya başlar. Yapılan bir çalışmada DM ve hipertansiyonun süresinden bağımsız olarak düşük glomerüler filtrasyon hızının DR'nin şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir [65].

Patogenez

Diyabetik retinopati esas olarak bir mikroanjiopatidir. Vasküler permeabilitenin artması ve mikrovasküler oklüzyon iki temel değişikliklerdir. Vasküler permeabilite artışı lokal/yaygın ödeme, mikrovasküler oklüzyon ise retinal iskemiye, daha ileri dönemde yeni damar oluşumlarına neden olur. Bunların yaygınlığı ve ağırlığı DR'nin evresini gösterir. Patogenez multifaktöryeldir.

Kronik hipergliseminin DR patogenezinde primer neden olduğu düşünülmektedir [66]. Hipergliseminin genetik ve çevresel faktörler ile vücutta bir takım biyokimyasal değişiklikleri başlattığını, oluşan son ürünlerinin organ ve dokularda fonksiyonel hasar oluşturduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır [61]. Diyabetik Kontrol ve Komplikasyon Çalışma Grubu'na göre insülin tedavisi HbA1C seviyelerini düşürerek konvansiyonel tedaviye göre diyabetik retinopati insidansını düşürmüştür [67]. DR gelişiminde hücresel düzeydeki değişimlerden de bahsetmek gerekir.

Biyokimyasal Değişiklikler

İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE): Yüksek konsantrasyonda glikoz molekülleri lizin moleküllerinin amino grubuyla bağlanır. Bu glikolize proteinler ise birbirleriyle çapraz bağlanarak AGE adı verilen yapıyı meydana getirir. Bu enzimatik olmayan geri dönüşümsüz glikasyon proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. AGE reseptörleri (RAGE) ile bağlanarak mikrovasküler hemostazı bozar. Bu birleşim DR'de nörodejenerasyon, inflamasyon ve mikrovasküler hasarın nedenlerinden biridir [68]. AGE, retinada perisit hasarı, damarlarda endotel hasarı ve mikroanevrizma oluşumunda önemli rol oynar. Pimagedin adlı AGE inhibitörü olan bir madde ile retinopatide ilerlemenin kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır [69].

Sorbitol Yolu: Lens, endotel, nöron gibi glikoz alımı insülininden bağımsız olan dokularda glikoz sorbitole dönüştürülerek kullanılabildiği için polyol (sorbitol) yolunun aktivitesi artar. Aldoz redüktaz ile glikoz sorbitole çevirilir. Sorbitolün sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza çevirilmesi yavaş gelişen bir reaksiyon olduğu için sorbitol konsantrasyonu hücre içinde artar [70]. Buna bağlı hücre içi artmış olan ozmolarite, oksijen taşınmasını bozarak hiperglisemik psödohipoksi denilen ve iskeminin hücrede neden olduğu bozukluklara benzer değişikliklere sebep olur. Hücre içinde artan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP), serbest oksijen 14 radikallerinin yapım artışı ve diabetik retinopatinin patogeneğinde rol oynadığı düşünülen pek çok reaksiyonun oluşmasına neden olur.

Protein Kinaz C: Hiperglisemi ile hücre içi sorbitol konsantrasyonunun artmasıyla protein kinaz C aktivitesinin arttığı ve Na-K ATPaz aktivitesinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [71]. Buna bağlı olarak serbest oksijen radikali üretiminde artış, prostaglandin metabolizmasında bozukluk, nitrik oksit sentezinde azalma gibi diyabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarına neden olabilecek bozukluklar oluşmaktadır.

Oksidatif Hasar: Serbest oksijen radikallerinin birikimi bazal membran kalınlaşması, endotel ve perisit hücre kaybı gibi değişikliklere sebep olur. Oksidatif stres proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve lökosit adezyonunu artırır. Nükleik asit ve protein hasarı ile nöronal, endotelyal, perisit hücre kaybına ve kan-retina bariyerinin bozulmasına yol açar [72].

Antioksidan tedavinin diyabetik ratlarda interlökin 1 (IL-1) ve NF-kB aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [73].

Vasküler ve Hemodinamik Değişiklikler

Shear stres, hareket sırasında sıvının içindekiler arasındaki koordinasyon bozukluğuna bağlıdır ve sıvının viskozitesiyle orantılıdır ve bu durum herhangi bir patoloji olmasa bile endotele zarar verebilir. Diyabetik hastalarda, serum albümin konsantrasyonlarının azalması, alfa globulin seviyelerinin artması ve glikozilasyona bağlı eritrositlerde ortaya çıkan değişikliklerle vizkozite arttığı için ‘shear stres’ de artmıştır. Diyabette, hücre membranları glikolizasyona uğradığı için eritrositlerin şekil değiştirme yeteneği azalır ve kapiller kan akımı azalarak tromboz gelişme riski artar. Aynı zamanda perisitlerin kaybına bağlı damarların kontraksiyonunu ve dilatasyonu bozulur, bu kontrol kaybı kan akımının fazla olduğu makulada ödeme yol açar. Hipertansiyon, DR insidansını ve gelişimini artırır. Sistemik kan basıncındaki artış, retinal vasküler ağda perfüzyon basıncının artmasına neden olarak endotel tabaka üzerindeki ‘shear stres’in artmasına neden olur.

İnflamasyon

DR’nin düşük evreli bir inflamatuvar hastalık olduğu, inflamatuvar süreçlerin DR ile ilişkili moleküler değişikliklerin uyarılmasına katkı sağladığı kabul edilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarına göre diyabetik hayvanların retinalarında proinflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı ortaya konmuştur ve bundan dolayı da antiinflamatuvar tedavi erken evre DR bulgularının ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir [74].

VEGF ve Diğer Büyüme Faktörleri

VEGF, üzerinde oldukça yoğun araştırmaların sürdürüldüğü bir büyüme faktörüdür. Retinal anjiyogeneziste anahtar mediatördür. Retinal iskemiye cevap olarak VEGF sentezi artar. İnsan VEGF’inin en az dört yapısal izoformu bulunur; VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189 ve VEGF 206. Bunlardan VEGF 165 en güçlü biyoaktiviteye sahiptir ve in vivo en sık subtiptir. VEGF, endotel proliferasyonunu, permeabilite ve sağ kalımını düzenler [75, 76]. Klinik çalışmalar diyabetli olmayan kişilerle karşılaştırıldığında NPDR’si veya aktif ya da

sessiz PDR'si olan diyabetiklerde aköz sıvı ve vitreusta VEGF seviyelerinin arttığını belirtmiştir [76]. NPDR'den aktif PDR'ye ilerleyen hastalarda VEGF seviyelerinin arttığı izlenmiştir. Yine neovaskülarizasyon nedeniyle başarılı panretinal lazer FK tedavisi sonrasında hastalarda intraoküler VEGF seviyesinin %75 azaldığı gözlemlenmiştir [16].

Nörodejenerasyon

“DR bir mikrovasküler hastalıktır” ifadesi tam olarak yeterli değildir çünkü DM retinanın bütün hücrelerini etkiler. İç retina nöronlarının ve uzantılarının kaybı, Müller hücre ve astrositlerin disfonksiyonu, mikrogliya aktivasyonu ve pigment epitel dejenerasyonu diyabetin damarsal hasar dışında neden olduğu değişikliklerdir. Nörodejenerasyonun patofizyolojisi ise diyabette hücre dışında glutamatın artması ve buna bağlı nörotoksisite ve apoptozis görülmesi ve DM'nin insülin, PEDF, CNTF, NGF ve BDNF gibi nörotrofik faktörlere etkisiyle açıklanmaktadır. Vasküler hasarın nöron ve glial hücrelerden açığa çıkan histamin ve VEGF gibi faktörlerin kapiller sıkı bağlantılar üzerindeki etkileriyle açığa çıktığı düşünülmektedir.

Diyabetik Retinopatide Klinik Bulgular

Mikroanevrizma

DR'nin ilk fundoskopik bulgusudur. Yaklaşık 25-100 µm çapında tek başına veya küme halinde parlak kırmızı noktalar olarak görülürler. Çoğunlukla arka kutupta izlenirler fakat retinanın tüm alanlarında görülebilirler. Mikroanevrizmalar, retinadaki endotel hücreleri üzerindeki proliferatif ve anti-proliferatif faktörlerin dengesinin bozulması ve buna bağlı endotel hücre hasarı, kapiller lümeni içinde basıncın artması ve kapiller duvarlarında mekanik zayıflık sonucu olmaktadır. Fundus floresein anjiyografide (FFA), arteriyövenöz geçiş fazından itibaren, sızıntının geç dönemde eşlik ettiği veya etmediği hiperfloresan noktalar olarak görünürler.

İntraretinal Hemoraji

Mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılmasına meydana gelirler. Şekilleri retinada yerleştikleri yere göre değişir. Dış pleksiform ve iç nükleer tabakalardaki kanamalar yuvarlak veya pençe şeklinde görülürken, sinir lifi tabakasındakiler alev şeklinde görülmektedir. Fundus floresein anjiyografide koroid floresansının önünde engel oluşturduğu için hipofloresan görülürler.

Sert Eksuda

Dış pleksiform tabakaya yerleşen keskin sınırlı sarı-beyaz renkli serum lipoproteinleridir. Küçük noktacıklar veya vasküler geçirgenliğin arttığı sahalarda halka şeklinde sert eksuda kümesi (Sirsine retinopati) halinde bulunabilir. Fundus floresein anjiyografide koroid floresansının engellenmesi ile hipofloresans oluşturur [77].

Yumuşak Eksuda

Sinir fibrillerindeki küçük infarktlara bağlı atılmış pamuk görünümündeki retinal lezyonlardır. Arteriyel tıkanma veya staza bağlı bölgesel hipoksi oluşur, buna bağlı aksonlardaki iletimin yavaşlaması ile aksonlarda hücre artığı organeller birikir ve kistoid cisimler oluşur. Koroid floresansını engelleyerek FFA'da hipofloresan alanlar olarak kendini gösterir [77].

Venöz Boncuklanma

İskemiye bağlı ven duvarlarında incelmeye, kıvrımlanma artışı ve fokal venöz dilatasyon bölgeleridir. Retina kan dolaşımında yavaşlamanın önemli bir belirtisidir [78].

İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA)

Genellikle kapiller perfüzyonun yetersizliğine bağlı arterioller ve venüller arasında görülen genişlemiş ve kıvrımlanma gösteren telenjiektatik damarlardır. Damarlarda endotelial proliferasyon ve sonucunda nonperfüze alana doğru şant oluşumunu meydana gelir. Çok sayıda İRMA varlığı NPDR'nin şiddetli dönemini ve kısa sürede hafif neovaskülarizasyon başlayacağını gösterir.

Neovaskülerizasyon

İç retinal katmanlarda iskemiye bağlı olarak retina iç yüzeyi ile iç limitan membran arasında venöz endotelin proliferasyonu sonucu gelişir. Zamanla iç limitan membranı geçerek vitreus boşluğuna doğru ilerler. Özellikle temporal kadranda ve optik disk üzerinde yerleşirler FFA’da geç dönemde artan hiperfloresans oluşturur [78].

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopatinin sınıflaması üzerinde dünya toplumları arasında uzun yıllar bir anlaşma sağlanamamıştır. İlk defa 1976 yılında düzenlenen “Early House” sempozyumunda DR’nin; NPDR ve PDR olmak üzere ikiye ayrılması kabul edilmiştir. Daha sonra ETDRS grubu tarafından bu sınıflama esas olarak kabul edilmekle birlikte NPDR ve PDR dönemleri alt gruplarına ayrılmıştır [79]. ETDRS sınıflaması oldukça komplike olduğundan dolayı bugün genellikle iki sınıflamanın karışımı bir sistem pratikte kullanılmaktadır. NPDR genellikle mikroanjiopatilerin retina ile sınırlı olduğu henüz preretinal ya da vitreal hemorajilerin ortaya çıkmadığı neovaskülerizasyonların henüz görülmediği başlangıç evresini gösterir. Hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere dörde ayrılır.

Hafif NPDR: Retinopatinin başlangıç dönemidir ve sadece mikroanevrizmalar izlenir. Bu gözlerin % 5’inde 1 yıl içerisinde PDR gelişme ihtimali bulunmaktadır.

Orta NPDR: Mikroanevrizmalarla birlikte noktasal hemorajiler, sert eksudalar, venöz boncuklanmalar, yumuşak eksudalar bulunabilir. İntraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) en fazla bir kadranda görülebilir. Orta NPDR’li gözlerin % 15’inde 1 yıl içerisinde PDR gelişmektedir [80].

Ağır NPDR: 4-2-1 kuralı mevcuttur. 4 kadranda ciddi retinal hemoraji, 2 veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma, en az 1 kadranda IRMA bulgularından en az birinin orta NPDR’ye eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. . Bir yıl içerisinde PDR gelişme riski % 52’dir.

Çok ağır NPDR: Ağır NPDR bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu gözlerinde %75’inde bir yıl içerisinde PDR gelişme riski bulunmaktadır [79].

Proliferatif Diyabetik Retinopati

DR’de görme azalmasının en sık nedeni DMÖ ve PDR’nin komplikasyonlarıdır. Özellikle tip 1 diyabetik genç erişkinlerde PDR daha şiddetli seyreder ve ağır görme azalmasına yol açan komplikasyonlara yol açar [81].

PDR retina perfüzyonunun bozulmasına bağlı olarak neovasküler dokunun optik disk yüzeyi ve retinada gelişmesine bağlı oluşur. Erken dönemde proliferasyon klinik olarak belirgin değildir. Yaygın yumuşak eksuda, intraretinal mikrovasküler anormallikler, venöz anomaliler, damarsal kılıflanma, intraretinal koyu renkli hemorajiler ve fokal retinal soluklaşma retinada iske mi habercisi olup proliferatif faza yaklaşıldığının habercisidir. Neovaskülerizasyonların gelişmesi ile birlikte, preretinal hemoraji ve vitreus hemorajisi izlenir. Bu duruma fibroblast proliferasyonunun da eşlik etmesi halinde fibrovasküler yapılanmalar görülür.

PDR’de neovaskülerizasyon optik diskte, retinada ve ileri safhalarda iriste oluşur.

Optik disk neovaskülerizasyonu yarım optik disk çapından küçük ancak vitreus kanaması ile birliktelik gösteriyorsa veya en az yarım optik disk çapı büyüklüğünden fazla ise veya retinal neovaskülerizasyon preretinal veya vitreus hemorajisi ile birliktelik gösteriyorsa bu tablo yüksek riskli PDR olarak tanımlanır. Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda karşılaşılan ve yaygın neovaskülerizasyonlar ile seyreden ağır klinik tabloya da florid retinopati denmektedir.

Proliferatif diyabetik retinopati süresi uzadıkça; mevcut neovaskülerizasyonlara glial hücrelerin oluşturduğu fibrovasküler proliferasyon da eklenir ve ciddi görme kaybına yol açan vitreus hemorajisi, DMÖ ve traksiyonel retina dekolmanı gibi komplikasyonlar gelişir [82, 83].

Neovaskülerizasyona yol açan hücre sel olayların temelinde retinal hipoksiye bağlı gelişen iske mi, endotelyal hücre gelişimini arttıran faktörlerin salınımı ve vitreus çekintisi yer alır. Bu süreçte rol aldığı düşünülen faktörler arasında enflamasyonda salınan sitokinler, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblastik büyüme faktörü ve VEGF sayılabilir [16]. Bu faktörlerden en güncel olanı VEGF’dir. Özellikle NPDR veya sönmüş PDR’si olan olgulara nazaran, PDR’li olguların vitre örneklerinde, VEGF miktarının belirgin derecede yüksek olduğu ve PDR’li olgulardan elde edilen neovasküler membran örneklerinin tamamına yakınında VEGF salınımı olduğu bilinmektedir [15].

Retinal neovaskülerizasyonun arka hyaloid ile kaynaştığı alanlarda da vitreoretinal çekintiler tabloya eklenir. Oluşan vitreoretinal çekinti neticesinde görme azalmasına yol açan makula ödemi, subhyaloid ve/veya vitreus hemorajisi, fokal veya yaygın traksiyonel retina dekolmanı oluşabilmektedir [84].

DIYABETİK MAKULOPATİ

Diyabetik retinopatinin her evresinde izlenebilir. Başlangıç retinopatilerde görmeyi azaltan en önemli sebeptir. Diyabetik makulopati tipik olarak fovea çevresinde yerleşmiş sert eksudalar, ufak retina içi hemorajiler ve ödemle kendini gösterir. Nonproliferatif evrede görme

kayıplarının %80'inden sorumlu olan makülopati, makula ödemi ve iskemik makülopati olmak üzere iki farklı antiteyi içerir. Ödemli ve iskemik tip makülopatinin ayırıcı tanısı ancak FFA ile yapılabilir. FFA'da fovea bölgesini sulayan kapillerlerde tıkanıklığın görülmesi iskemik makülopati tanısını koydurur.

Diyabetik Makula Ödemi

Makulada ekstraselüler alanda sıvı birikimidir. DMÖ'nün 3 farklı klinik şekli vardır:

Fokal DMÖ: Makula merkez olmak üzere bir disk çapındaki (1500 mikron) alanda herhangi bir retina kalınlaşmasının veya sert eksudanın varlığı fokal ödem olarak adlandırılır. Sadece iç kan retina bariyeri hasarlanmıştır. Mikroanevrizma ve dilate kapillerlerden olan sızıntılar makula bölgesinde ödemin oluşmasına neden olur. Zaman içerisinde sıvı komponentlerin rezorbe olması ve serum içindeki lipit ve lipoprotein türevlerinin iç ve dış pleksiform tabakada çökmesi sert eksudaların oluşmasına yol açar. Sert eksudalar genellikle kaynaklandıkları mikroanevrizmaların çevresinde halka şeklinde yerleşir.

Diffüz DMÖ: Makula merkezini de içine alan iki veya daha fazla disk çapındaki retina kalınlaşmaları diffüz ödem olarak tanımlanır. Hem iç hem dış kan retina bariyeri hasarlanmıştır. Diffüz ödemde sert eksudalar görülmez. Makulada çoğu kez kistoid değişiklikler görülür. OKT ile diffüz retina kalınlaşması ve oluşan kistoid değişiklikler görüntülenir ve numerik olarak değerlendirilebilir.

Mikst tip DMÖ: Hem fokal hem de diffüz ödem özelliklerinin birlikte görülmesidir.

İskemik Makulopati

Perifoveal kapillerlerin tıkanması sonucu avasküler zonun genişlemesi ve düzensizleşmesi ile oluşur. Bu tıkanıklık alanları tipik olarak hemorajiler, dilate kapiller segmentler, mikroanevrizmalar ile çevrelenmiştir. Mikroanevrizma ve dilate kapillerlerden olan sızıntılar makula ödeminin oluşmasına neden olur. Bu nedenle iskemik makula ödeminin ayırıcı tanısı FFA ile yapılır. Görme prognozu ile direkt olarak ilgili olan makula bölgesinde DR'nin neden olduğu başka lezyonlar oluşabilir. Makula bölgesinde gelişen fibröz dokunun çekmesi sonucu oluşan makula kırıışıklığı, makula dekolmanı, makula ödeme bağlı gelişen lameller ya da tam kat makula deliği DMP'de görülen diğer patolojilerdir [85].

Diyabetik Makülopatide Tanı Yöntemleri

Anamnez ve Fizik Muayene

Tanıyı doğru koymak için detaylı bir anamnez ve muayene gereklidir. Hastaya DM'nin süresi, HbA1C seviyesi, kullandığı ilaçlar, obezite, sistemik hipertansiyon, serum lipid seviyeleri, gebelik, sigara gibi risk faktörleri sorulmalı ve oküler öykü (oküler enjeksiyonlar, geçirilmiş cerrahi, retinal laser tedavisi, refraktif cerrahi, travma, diğer göz hastalıkları) ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Görme keskinliği, biyomikroskopi, göz içi basıncı (GİB), pupil dilatasyonu öncesi gonyoskopi, optik sinir fonksiyon bozukluğunu araştırmak için pupiller inceleme, fundus muayenesinde arka kutup ve periferik retina hemorajiler, mikroanevrizmalar, eksudalar, makula ödemi, NVE, NVD, vitreus hemorajisi gibi DR bulguları yönünden detaylı incelenmelidir.

Optik Kohorens Tomografi (OKT)

OKT, vitreoretinal arayüz, retinal tabakalar ve subretinal alanın yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlar. Böylece, DMÖ, epiretinal membran (ERM), vitreomakuler çekintiler gibi DR' de görülen bütün OKT belirteçlerinin tespiti yerleşim yeri ve yaygınlığı için kullanılır [86]. Yapılan çalışmalarda DMÖ değerlendirmesi ve takibinde OKT'nin stereoskopik fundus fotoğrafları ve klinik muayeneden daha fazla tercih edildiği belirtilmiştir [87]. Ayrıca hiperreflektif noktalar gibi aktivasyon ve artmış inflamasyon göstergesi olan belirteçlerin, eksternal limitan membran hasarı, ellipsoid zon hasarı, retina içi tabakalarda disorganizasyon (DRIL) gibi kötü prognostik faktörlerin tespitinde önemli bilgiler sağlamaktadır.

Fundus Floresein Anjiografi

FFA, retina ve koroid dolaşımını gösteren, vasküler sızıntı alanlarını saptayan bir görüntüleme tekniğidir. Floresein turuncu renkli mavi ışık ile floresans veren suda çözünen bir boyadır. Kanda %80 oranında proteinlere bağlanır. Serbest kalan %20' lik kısım ise retina ve koroid dolaşımına geçerek floresansa sebep olur. Vücuttan 24-36 saatte karaciğer ve böbrek yoluyla atılır [88]. Diyabetik retinopatinin tanısında tanısında, tedavi planlamasında ve takinde en çok kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. DMÖ yaygınlığını, sızıntının kaynağını, makula iskemisini, retinal kapiller non-perfüzyon alanlarını gösterir. Normal retinal damarlar floresein

moleküllerinin ekstrasvasküler alana geçisine izin vermezler fakat kan-retina bariyerinin bozulduğu, anormal vasküler permeabilite olduğunu alanlarda floresein kaçakları oluşur. Retina ve/veya optik diskteki neovaskülarizasyonlar erken dönemde başlayıp geç dönemde artan sızıntıya bağlı hiperfloresans gösterir. IRMA ise, neovaskularizasyonlardan farklı olarak perfüzyon bozukluğu alanları komşuluğunda sızdırmayan farklı yapıda retina içi damarlar olarak gözlenir. Hipofloresans; iskemi alanlarında dokunun yetersiz perfüzyonuna bağlı, kanama ve sert eksuda varlığında koroid floresansının engellenmesine bağlı gözlenir [89].

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA)

Damarlardaki eritrositlerin hareket kontrastını yüksek çözünürlükte ölçen, noninvaziv, hızlı, tekrarlanabilir bir görüntüleme yöntemidir. OKTA ile retina, koroid ve optik diske ait yapılar üç boyutlu olarak değerlendirilebilmektedir [90]. En büyük avantajı FFA'nın aksine makuler kapiller plexusları ayrı ayrı olarak değerlendirmesi ve foveal avasküler zon (FAZ), kapiller nonperfüzyon alanları ve vasküler yapıların yoğunluğu hakkında sayısal veriler sağlayabilmesidir. Öte yandan FFA, sızıntı alanlarının yerini göstermede oldukça başarılı iken OKTA sızıntıyı gösterememektedir [91].

OKTA, DR'de arka kutup ve makulaya yakın retinal iskemik alanları gösterebilmektedir. OKTA'da makula santrale ulaşan, perifoveal mikrovasküler akımdaki bozulma ortaya koyularak FAZ'ın şekli, büyüklüğü ve FAZ değişiklikleri saptanabilmektedir. Ayrıca DR gelişmeden önce de makuler mikrosirkulasyon bozukluğunun tespit edilebileceği bildirilmiştir [92].

Diyabetik Makülopati Tedavisi

Medikal Tedavi

Sistemik faktörlerin kontrolü; glisemik kontrol, dislipidemik kontrol ve kan basıncının kontrolünü içerir [93-95]. Antiplatelet tedavi, aldoz redüktaz enziminin inhibisyonu, AGE inhibisyonu, antioksidan tedavi, protein kinaz C sisteminin inhibisyonu DMÖ'de araştırılan diğer medikal tedavilerdir [96-99].

Göz içi anti-VEGF Enjeksiyonu

Tümör hücrelerine ve neovasküler dokuya nutrientleri ve oksijeni taşıyacak damarların gelişimi tümör büyümesi için gereklidir. Mevcut kan damarlarından yeni damarların gelişmesi

anlamına gelen anjiyogenez süreci çeşitli hastalıklarda hayati bir öneme sahiptir, bu da anjiyogenezi düzenleyen faktörlerin yoğun bir şekilde araştırılması ve anjiyogenezi etkileyen çeşitli moleküllerin tanımlanmasına neden olmuştur. Enflamatuvar hastalıklarda, çeşitli kanserlerde ve göz hastalıklarında (PDR, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retina ven tıkanıklıkları) anjiyogenez patolojik olarak meydana gelmektedir. VEGF anjiyogenezin en önemli merkezi mediatörü olarak tanımlanmıştır ve anjiyogeneizde anahtar bir rol almaktadır. VEGF geni 8 ekzon ve 7 introndan meydana gelmektedir . Gen 14 kb'lık kodlama bölgesini kapsamış olup 6. kromozom (6p21.3) üzerinde bulunur. VEGF molekülü 45 kDa'lık, homodimerik, heparin bağımlı bir glikoproteindir. VEGF'nin çeşitli alt grubu tanımlanmıştır. VEGF A-C-E ya da aminoasit sayılarına göre VEGF 121, VEGF 145, VEGF 165, VEGF 183, VEGF 189, VEGF 206 gibi izoformları mevcuttur. Esas patolojik formu VEGF 165'tir [100, 101]. VEGF başlangıçta damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak görülmüştür. Endotel hücrelerinin çok sayıdaki biyolojik fonksiyonunu, sitokin sentezi ve salınımını, trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan moleküllerin ekspresyonunu ve düz kas hücre hiperplazisini kontrol etmektedir. VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGF- R2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde yer almaktadır [101]. VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar. Nitrik oksit ise anjiyogenezin VEGF bağımlı bir mediyatörüdür. VEGF'nin nitrik oksit sentez enzimi üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu oluşan nitrik oksit endotel hücre migrasyonunda görev alır. Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 de VEGF salınımında etkili rol almaktadır. Ayrıca, VEGF temel anjiyojenik faktör olma özelliğinin yanında; VEGF'ye maruz kalan damarlarda, endotel hücreleri arasında fenestrasyon, veziküler organeller ve transselüler gap oluşumuna olanak sağlayarak vasküler geçirgenliği artırır [102].

Deneyisel çalışmalarda hipoksiye bağlı retinal iskeminin VEGF sentezini arttırdığı görülmüştür [103]. İlk olarak 1994 yılında PDR'li insan gözlerinde aköz ve vitreus VEGF seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir [104]. VEGF kan-retina bariyerinin bozulmasına, damar geçirgenliği artırarak ödeme, endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülerizasyon oluşumuna neden olmaktadır [105]. VEGF, endotel hücre mitozunu ve damar geçirgenliğini artırır. Retina pigment hücreleri, perisitler, endotel hücreleri, müller hücreleri ve astrositler gibi

birçok retina hücresi VEGF üretirler. Hipoksi varlığında VEGF'nin haberci-ribonükleik asit sentezi 30 kat artar. Hipoksiye bağlı stimülasyon sonucunda ortaya çıkan VEGF ve diğer büyüme faktörleri, artmış damar geçirgenliğine ve neovaskülarizasyona yol açar. Bu bilgiye dayanılarak yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal ven tıkanıklığı, DMÖ, psödo-fakik kistoid makula ödemi gibi kan-retina bariyeri yıkıldığında, vasküler geçirgenliğin arttığı ve göz içi neovaskülarizasyonun görüldüğü göz hastalıkları için farmakolojik olarak VEGF inhibisyonu yeni bir tedavi stratejisi haline gelmiştir. VEGF'in endotel hücreleri üzerinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması ile tetiklenen sinyal yolu birçok seviyede farklı açılardan inhibe edilerek VEGF' nin etkinliği engellenebilmektedir [106]. Bu mekanizmaların başlıcaları VEGF ile uyumlu spesifik ardışık oligonükleotidler (aptamer), VEGF alt grubuna etkili monoklonal antikorlar, VEGF reseptör blokerleridir.

Bevacizumab VEGF'ye spesifik olarak bağlanan ve insan VEGF-A'sının tüm izoformlarını inhibe eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur [107]. İki antijen bağlanma bölgesinden (Fab ve Fc) oluşmaktadır. VEGF'nin endotel hücreleri yüzeyindeki flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını engeller. Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanılmasına onay verilen ilk anti-angiyojenik ajandır [108, 109]. Ülkemizde ve Amerika Birleşik Devletleri gibi birçok ülkede 1,25 mg/0,05 cc dozda DMÖ, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve retinal ven tıkanıklığında kullanılmaktadır.

İnsan VEGF'ine karşı fareden elde edilen monoklonal antikorun antijen bağlayan parçasının çeşitli işlemlerden geçirilmesi ile ranibizumab elde edilmiştir. Ranibizumab monoklonal antikorun Fab kısmından oluşmuş ve bevacizumab gibi VEGF-A izoformlarını inhibe eden bir antikor parçasıdır. Dünyada 0,3 ve 0,5 mg/0,05 cc dozda DMÖ, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve retinal ven oklüzyonunda kullanılmaktadır. DMÖ tedavisinde göz içi ranibizumab enjeksiyonu uygulanan bir çalışmada fovea kalınlığında anlamlı derecede azalma bildirilmiştir [110].

Aflibercept tüm VEGF proteinlerini (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörü) bloke eden bir füzyon proteindir. VEGF'yi diğer ajanlara göre daha sıkı bağlamasından dolayı daha düşük biyolojik seviyelerde daha fazla ve daha uzun süreli etki eder. Dünyada DMÖ, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve retinal ven tıkanıklığında intravitreal 2 mg/0,05 cc dozda kullanılmaktadır.

Intravitreal anti-VEGF'nin güncel tedavisinde çeşitli aralıklar mevcuttur. Sabit doz (fixed dosing) rejiminde DMÖ kaybolana kadar sabit aralıklarla (Ayda bir veya iki ayda bir

gibi) intravitreal enjeksiyon yapılır. DMÖ kaybolduğunda tedavi aralıkları biraz açılarak intravitreal enjeksiyon yapılmaya devam edilir. Takip intravitreal enjeksiyonlar DMÖ düzelse de düzelme de yapılır. Aşırı tedavi, sık vizitler gibi dezavantajları vardır. Gerekğinde tedavi (As needed, *Pro re nata*, PRN) rejiminde DMÖ kaybolana kadar ayda bir intravitreal enjeksiyon yapılır. DMÖ kaybolunca hasta belli aralıklarla izlenir (ayda bir, iki ayda bir veya üç ayda bir gibi). Bu izlem sırasında yeniden DMÖ görülürse hastaya tekrar intravitreal enjeksiyon yapılır. Düzenli izlem gerektirmesi, yetersiz tedavi gibi dezavantajları vardır. Hedefe yönelik tedavi (Treat to target) rejiminde maksimum EDGK elde edilene kadar sabit şekilde ayda bir intravitreal enjeksiyon yapılır. EDGK'ye ulaşıncaya kadar intravitreal enjeksiyon yapılmaz ve hastalar aylık olarak takip edilir. Aylık takip sırasında hastalığın alevlendiği görülürse (EDGK' de düşüş veya DMÖ) tekrar intravitreal enjeksiyon yapılır. Tedavi et ve uzat (Treat and extend) rejiminde DMÖ kayboluncaya kadar ayda bir intravitreal enjeksiyon yapılır. DMÖ kaybolunca hastalar takip edilmeye başlanır ve takip aralıkları her seferinde uzatılır (Örneğin ikişer hafta aralıklarla). Takiplerde DMÖ olsa da olmasa da her kontrolde mutlaka intravitreal enjeksiyon yapılır.

Göz içi Steroidler

Oftalmolojide kortikosteroidler yıllardır sızdıran vasküler yapılardan ektravazasyonun engellenmesi ve inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmıştır. Kortikosteroidlerin antiproliferatif, antiödematöz, antienflamatuar ve anjiyostatik etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmış ardından oküler inflamasyon ve neovaskülarizasyonda kullanılmaya başlanmıştır.

Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu engellerler. Böylelikle hem prostaglandin hem de lökotrien üretimi inhibe edilir. Lokal olarak vazokonstriktif etkileriyle intersellüler ödem azaltırlar, makrofaj aktivitesini baskırlar, lenfokin üretimini azaltırlar.

Triamsinolon asetonid ve uzun salınlı göz içi steroidler DMÖ'de göz içine uygulanan steroidlerdendir, uygulamayla DMÖ'de birçok çalışmada başarılı sonuçlar elde edilmiştir fakat enjeksiyona ve steroidlere bağlı bir takım yan etkiler görülebilir [111-113].

Deksametazon, triamsinolon asetonidten 5 kat daha potent etki gösteren ve retinal toksisitesinin daha düşük olduğu gösterilmiş bir ajandır. Kısa bir yarı ömre sahip olmasına rağmen güçlü bir kortikosteroid olan deksametazonun etki süresini uzatmak amacıyla üretilen uzun salınlı ilaç formu tek kullanımlık ve intravitreal uygulanan implanttır (DEX implant 0,7 mg; Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA).

Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi

DMÖ'nün diğer tedavi yöntemi lazer FK'dır [114]. Lazer FK kararı verilen olgulara fokal veya grid tedavi protokollerinden biri yapılır. Bazı yazarlara göre, grid lazer tedavisi pigment epitelini uyararak, RPE pompa aktivitesinin artmasına ve koroide daha fazla sıvının aktarılmasına yol açmaktadır. Diğerlerine göre ise damar içi endotel proliferasyonunu arttırarak iç kan-retina bariyerini sağlamlaştırmaktadır. Mekanizma ne olursa olsun geniş ödemli olgulara uygulanan grid lazer tedavisi, 3-6 ay sonra DMÖ'yü önemli ölçüde geriletmektedir.

Cerrahi Tedavi

Vitreomaküler traksiyonun DMÖ patogeneğinde önemli rol aldığı ve vitreomaküler traksiyon mevcudiyetinde, vitreoretinal cerrahinin fayda sağladığı bildirilmiştir [42].

OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

OKT, oküler yapıların mikrometre düzeyinde kesitlerinin görüntülerini sağlayan, invaziv olmayan, kontakt olmayan, yüksek çözünürlüklü tanısal görüntüleme sistemidir. Retina ve optik sinir başı hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılan çok değerli invaziv olmayan bir tekniktir [115].

OKT sisteminin çalışması parsiyel koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. Koherent ışık terimi, lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta, farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT'de kullanılan parsiyel koherent ışık, süperluminesent diod lazer (SDL) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyunda ve 750 µw güce sahip kızılötesi lazer ışığıdır, çeşitli firmalar tarafından üretilen OKT cihazlarında kullanılan kızılötesi ışığın dalga boyu 800 ile 840 nm arasında değişmektedir [116]. İnterferometreler dokulardan yansıyan ışığın referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçerler. Süperluminesan diode tarafından oluşturulan ana ışık demeti Michelson interferometrinin yarı geçirgen aynası tarafından iki demete ayrılır. Retinaya gönderilen ışık yansımaları fiberoptik interferometre tarafından fark edilen referans ışık saçmaları ile interferans meydana getirir. Bu kısa koherens uzunluğuna sahip diod ışığı, OKT görüntüleme sisteminin ideal longitudinal rezolüsyonunu sağlamaktadır. Görüntüler aksiyel planda retina yüzeyinden koroide 10 µm, transvers olarak ise 20 µm çözünürlükle elde edilir. Düşük koherens interferometri ile farklı retina tabakalarından yansıyan ışınların gecikme

zamanı tespit edilir . Bu girişim olaylarının zamanı ve büyüklüğü elektronik olarak saptanır . OKT içindeki 78 dioptri'lik bir lens sayesinde gelen ışınlar retina üzerinde odaklanır ve infrared kamara kullanılarak fundus ve ışığın lokalizasyonu gözlenir. İncelenen göz ya cihaz içindeki bir ışığa baktırılarak sabitleştirilir veya bu gözde görme çok düşükse diğer göz dışarıdaki bir ışığa yönlendirilir. Taranan retina alanı aynı anda bir kızılötesi video kamera ile izlenebilir. Optik yansıtıcılığa bağlı bir yöntem olduğu için vitreus hemorajisi, kornea ödemi, yoğun arka subkapsüler ve kortikal katarakt gibi ortam opasiteleri göze gönderilen ve geri yansıyan ışığın azalmasına sebep olmaktadır [117].

Göze gönderilen ölçüm ışığı farklı optik davranışlara ve farklı refraksiyon indislerine sahip tüm yüzeylerden yansıtılır. Kullanılan ışık monokromatik olduğundan elde edilen görüntü gri skala üzerinde siyah-beyaz olarak görülür. Daha sonra görüntü yalancı renklendirme kullanılarak, yansıtıcılığı yüksek olan yapılar parlak renklerle (sarı, kırmızı), yansıtıcılığı düşük olan yapılar ise koyu renklerle (mavi, siyah) gösterilirler [117].

Yüksek yansıtıcılığı olan sinir lifi tabakası, yaklaşık 70 µm kalınlığındaki retina pigment epiteli ve koryokapillaris kırmızı görünür. Orta derecede yansıtıcılığı olan iç ve dış pleksiform tabaka gibi dokular sarı veya açık gri görünür. Düşük yansıtıcılığı olan iç ve dış nükleer tabaka gibi dokular yeşil veya koyu gri görünür. Minimal yansıtıcılığa sahip fotoreseptör tabakası, vitreus sıvısı veya kan gibi yapılar mavi veya siyah görünür [116, 117]. Standart OKT cihazında ışığın retinadan geçerken uğradığı kayıplar nedeniyle, derin koroid ve skleradan gelen yansımalar azdır ve bu yapılar siyah renkte görülürler.

A tarama tek bir ışının yansıma profilidir. B-tarama sadece bir doğrultuda yan yana eklenmiş A-tarama serilerinin birleştirilmesi ile elde edilir. OKT'de tüm imajlar ultrasonografide olduğu gibi A-tarama görüntülerinin transvers ekseninde birleştirilmesi ile oluşan B-tarama görüntülerden elde edilir. Yeni versiyon OKT cihazlarında yaklaşık 3.5 sn içinde 500 A-tarama görüntü oluşturulabilmektedir. Veriler toplandıktan sonra artefaktlar temizlenir, dijital bir filtre ile benekli görüntü azaltılır ve görüntü pürüzsüz hale getirilir. C-tarama ise birçok B-taramaların sıralanarak bir araya getirilmesi ile oluşur ve kesitsel bilgilerin oluşturduğu bir küp meydana getirir. C-tarama spektral domain teknolojisi ile mümkündür. OKT kullanılırken, tarama işlemi OKT görüntüleme ekranı içinde merkezlenmelidir. Geri yansıyan ışık sinyalinin kalitesi 0'dan 10'a doğru değerlendirilir. Sinyal gücü, OKT görüntüsünün altındaki kutucukta görülmektedir ve 6'nın altında ise işlem tekrarlanarak daha iyi bir görüntü elde edilmelidir [116].

OKT Modelleri

OKT ilk olarak 1991 yılında Huang ve ark. tarafından kullanıma sunulmuş olup, Schuman ve Puliafito tarafından klinik kullanım için geliştirilmiştir [115]. İlk ticari cihaz 1996'da "Humphrey Zeiss" firması tarafından OKT 1000 adıyla piyasaya sürülmüştür. OKT 1000'in hızının ve çözünürlüğünün düşük olması (10 mikron civarında), boyut olarak daha büyük olması, tekrarlanabilirliğinin az olması ve pupilla büyüklüğü, göz hareketleri gibi hasta kaynaklı faktörlerden etkilenmesi gibi yetersizlikleri mevcuttu. Teknolojinin yenilenmesiyle ikinci jenerasyon OKT'ler 2000 yılında OKT 2000 ve 2002 yılında OKT 3 (Stratus OKT) adlarıyla kullanıma girmişlerdir . OKT-2000'de çözünürlük 10-20 mikron arasındadır. Stratus OKT, time domain OKT olarak da adlandırılır. OKT 1000'den 4 kat daha hızlı görüntüleme sağlar. Tarama süresi saniyede 0.5-1.0 B tarama ve 400 A tarama'dır. Stratus OKT, 1.28 saniyede 512 aksiyel tarama yaparak, aksiyel çözünürlüğü 10 μ m ve transvers çözünürlüğü 20 μ m olan iki boyutlu görüntü oluşturabilir. Otomatik olarak 3 ölçüm yapılarak ortalaması verilmektedir. Sistemde 19 tarama ve 18 analiz protokolü mevcuttur. Elde edilen imajlar arşivlenebilir ve renkli olarak yazdırılabilir. Stratus OKT'nin avantajları arasında referans düzleme ihtiyaç göstermemesi, yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olması, gözün refraksiyonundan, aksiyel uzunluğundan ve nükleer sklerozundan etkilenmemesi sayılabilir. Hareket artefaktlarının olması ve nispeten düşük hız ve düşük çözünürlüğü en önemli sınırlılıklarıdır. 2006 yılında ise ilk yüksek hızlı, yüksek çözünürlüklü OKT olan Fourier domain OKT (Spektral domain OKT) piyasaya sürülmüştür [118]. SD-OKT ilk üretilen 'Time Domain' cihazlara göre 100 kat daha hızlı ölçüm hızı, aynı anda birden çok derinlemesine ölçüm ve böylece retinanın dış tabakalarının daha detaylı değerlendirilmesi imkanı sunmuştur [119, 120].

SD-OKT'de gözden ve referans aynasından gelen ışık fotodedektör yerine spektrometre tarafından işlenir. Spektrometre, aktarma ızgarası ve hava boşluklu odaklanan lensten oluşur. Spektral domain OKT, saniyede 30 kare görüntü oluşturması nedeniyle prensip olarak televizyon ya da videoya benzer. Aynı şekilde göz 30 ardışık kareyi devamlı bir hareket gibi algılar . Spektral domain OKT ile çok yüksek hız ve çözünürlükteki 2 boyutlu görüntüler saniyenin 1/29'u sürede elde edilir. Saniyede 400 A tarama görüntü sağlayan time domain OKT'ye göre spektral domain OKT 14.600-29.200 A tarama görüntü alabilir. Spektral OKT, 0.17 saniyede 4000 aksiyel tarama yapar. Görüntü çözünürlüğü 5-6 μ m'ye kadar çıkabilir. Hareket artefaktları minimumdur. Cirrus-HD OKT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA), ticari olarak mevcut olan spektral domain OKT'lerden biridir. Bu cihaz, optik sinir üzerindeki

4000 noktayı (200x200) içeren 6x6 mm²'lik veri sağlar . OKT' de görüntü kalitesini ifade etmede sinyal/ gürültü oranı kullanılmaktadır. Bu oran OKT' nin son versiyonlarında sinyal kuvveti terimiyle gösterilmektedir. OKT ile elde edilen görüntülerin ve ölçümlerin güvenilir olduğunu kabul edebilmek için bu oranın 6 (yani 6/10) veya üzerinde olması gerekmektedir [120].

Diyabetik Retinopatide Özellikli OKT Bulguları

Seröz Makula Dekolmanı (SMD)

Fovea altında tepesini genelde fovea çukurluğun oluşturduğu, içinde yansıma bulunmayan, tavanını retina tabanındaki yüksek yansıma çizgisinin oluşturduğu yapıdır. Kistoid boşluklarla değil tek tip hiporeflektif boşluk ile seyreder. Sadece DMP'ye özgü bir bulgu değildir, makula ödemeine sebep olan birçok patolojide oluşabilmektedir. İnflamasyon göstergesi olduğu söylenebilir. OKT'de rahatlıkla görülebilir [121].

Retina İçi Hiperreflektif Noktalar

Boyut olarak küçük, punktat ve dağınık yerleşimli yapılardır. Bu nedenle renkli fundus fotoğrafları ve FFA'da görülememektedirler. İnflamatuvar hücre birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lipid sızıntısına bağlı sert eksudaların öncü lezyonları veya fotoreseptör dış segment birikintisi olduğunu düşünenler de vardır. Damarların aksine daha çok derin katmanlarda yer alırlar. Diyabetik retinopatide prognostik faktör olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur [122]. Hiperreflektif noktaların DR'nin aktivitesi hakkında bilgi verici olduğu savunulmaktadır.

Vitreomaküler Ara Yüzey Bozuklukları

Vitreomaküler adezyon, vitreomaküler traksiyon (VMT) , ERM, maküler hole görülebilir. Vitreomaküler adezyonda periferdeki vitreus ayrılmış, maküler kısım intaktır. VMT'de ise anormal arka vitreus ayrılması nedeniyle anatomik distorsiyona neden olan foveal traksiyon mevcuttur. ERM, erken dönemde ince ve distorsiyona yol açmıyorsa sadece OKT ile görüntülenebilir. OKT'de ise retina yüzeyinde ince hiperreflektif bir çizgi olarak görülür. Primer ERM'de retinada sadece diffüz kalınlaşma görülürken DR'ye bağlı gelişen sekonder ERM'de ise kistik boşluklara sıkça rastlanmaktadır [123].

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Ocak 2020-Ocak 2021 arasında DR tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara DR ve DMP tanısı OKT ve FFA ile konulmuştur.

NRDM'li 20 hastanın 20 gözü, DMÖ'süz NPDR'li 25 hastanın 25 gözü, NPDR'si olan, DMÖ izlenen ve intravitreal enjeksiyon öyküsü olmayan 29 hastanın 29 gözü, NPDR-DMÖ nedeniyle 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanan 21 hastanın 21 gözü, NPDR-DMÖ nedeniyle 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanan ve sonrasında intravitreal deksametazon implant uygulanan 20 hastanın 20 gözü, hiçbir sistemik ve oküler hastalığı olmayan 20 hastanın 20 gözünün kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak
- DM tanısı almış olmak
- Mental durumun stabilize olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Daha önce herhangi bir oküler cerrahi geçirmiş olmak

- Herhangi bir sebeple düzenli göz damlası kullanmak
- Daha önce başka bir merkezde ya da merkezimizde intravitreal enjeksiyon öyküsü olması
- Lazer fotokoagülasyon öyküsü
- Herhangi bir başka retinal patoloji olması
- Muayeneye ve yapılan ölçümlere engel teşkil edecek ön segment patolojileri

Hastalar 5 alt gruba ayrıldı;

Grup 1: NRDM olan hastalar

Grup 2: NPDR'si olan ancak DMÖ izlenmeyen hastalar

Grup 3: NPDR'si olan, DMÖ izlenen ve intravitreal enjeksiyon öyküsü olmayan hastalar

Grup 4: NPDR-DMÖ nedeniyle 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanan hastalar

Grup 5: NPDR-DMÖ nedeniyle 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanan ve sonrasında intravitreal deksametazon implant uygulanan hastalar

Grup 6: Hiçbir sistemik ve oküler hastalığı olmayan kontrol grubu

Göziçi Enjeksiyon Prosedürü

Göz kapakları ve çevresi %10'luk povidon-iyodin (İosept, Tosel İlaç Sanayi, Türkiye) emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine, Alcon, A.B.D.) damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin (İosept, Tosel İlaç Sanayi, Türkiye) dökülerek 30 saniye bekletildi ve ardından işlem hangi göze yapılıyorsa hastanın başı o tarafa doğru çevrilerek, konjonktiva serum fizyolojik ile irriye edildi. Tüm hastalar fakik olduğundan limbustan 4 mm uzaklık pergelle işaretlendi. Giriş yeri olarak inferotemporal kadrant tercih edildi. Bevacizumab enjekte edilecek hastalara 30 gauge iğneyle 0.05 cc pergelle belirlenen noktadan vitreus kavitesinin merkezine doğru enjekte edildi. Deksametazon implant da özel enjektörü ile yine limbustan 4 mm uzaklık pergelle işaretlenen noktadan skleradan iki aşamalı geçilerek vitreus kavitesinin merkezine doğru enjekte edildi.

Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı ve gözün tonusu dijital olarak kontrol edildi. Enjeksiyondan hemen sonra indirekt oftalmoskopi ile retina perfüzyonu kontrol edildi. Tüm hastalara 1 hafta boyunca 4

kez/gün kullanmak üzere topikal moksifloksasin damla (Moxai %0,5, Abdilbrahim, Türkiye) verildi ve ani görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerinin olması durumunda acile başvurmaları konusunda uyarıldı. Hastalar ertesi gün kontrole çağrılarak biyomikroskopik muayene ile enfeksiyon açısından ve ani göz içi basınç artışı açısından muayene edildi.

Hasta Muayenesi

Her hastaya ayrıntılı tam oftalmolojik muayene yapıldı. Enjeksiyon uygulanan hastalar enjeksiyon sonrası birinci aylarında muayene edildi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) düzeyleri standart olarak 5 metre mesafeden Snellen eşeli ile alındı. Ön segmentin biyomikroskopik muayenesi (Topcon Slit Lamp Biomicroscopy, Topcon Corporation, Japonya) yapıldı ve GİB Goldmann aplanasyon tonometrisi (AT 900 Haag Strait, Bern, Almanya) ile ölçüldü. Fundus dilatasyonu için %0,5'lik tropikamid, %1'lik siklopentolat ve %2,5'luk fenilefrin beşer dakika arayla damlatıldı. 30 dakika sonra 78 diyoptri nonkontakt lens (Super Field NC, Volk, A.B.D) ile ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı.

Oküler yüzey değerlendirmesi için; Schirmer test-I (SCH), Oküler Yüzey Hastalık İndeksi Anketi (OSDI), gözyaşı kırılma süresi (BUT) değerleri kullanıldı.

Gözyaşı Kırılma Zamanı (BUT)

Gözyaşı kırılma süresi, standart floresan steril şerit kullanılarak yapıldı. Şerit alt fornixe sürülerek kobalt mavisi filtre ile yarı lambada kornea yüzeyi gözlemlendi. Göz kırpması ile kornea yüzeyindeki noktaların görünümü arasındaki zaman aralığı kaydedildi.

Schirmer Test-I (SCH)

Schirmer test şeritleri alt göz kapağının 1/3 dışına yerleştirildi. 5 dakika sonra şeridin ıslanan kısmı ölçüldü.

Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OSDI) Anketi

Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OSDI) Anketi (Allergan, Irvine, CA) kuru göz hastalığının şiddetini değerlendirmek için tasarlanmış bir ölçektir. OSDI'de kuru gözle ilgili semptomları, şiddetini ve deneklerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren 12 soru vardır. Test üç bölüme ayrılmıştır: 1-5 arası sorular oküler rahatsızlığı, bulanık görme veya ışık hassasiyeti gibi görsel zorlukları, 6-9 arası sorular görsel işlevselliği ve gece okuma veya araba kullanma yeteneğini belirtir ve 10-12 arası sorular çevresel faktörlerle ilgilidir. OSDI puanı 0

ile 100 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar daha kötü oküler yüzey hastalığını gösterir [124]. Test, oftalmolojik muayeneden önce tüm deneklere uygulandı.

Optik Kohorens Tomografi Görüntüleme

Bireylerin korneal, limbal, skleral, foveal incelemeleri SD-OKT (Cirrus HD-OCT 5000 Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) ile yapıldı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı.

Kornea kalınlığı Cirrus HD-OKT ile hasta sabit bir şekilde düz karşıya bakış pozisyonunda ön segment modu ile çekilen görüntüler üzerinden ölçüldü. Kalınlık ölçümleri ise manuel olarak kornea santralinden yapıldı.

Limbal ölçüm ise tüm hastalarda temporal limbustan Cirrus HD-OKT ön segment modu ile alındı. Hastalara bakış pozisyonu verdikten sonra skleral mahmuz hizasında kornea eğimine dik ve korneal kalınlık boyunca olacak şekilde manuel olarak bir çizgi (A çizgisi) ve kornea santraline doğru 1000 mikron uzaklıkta ve A çizgisine paralel bir B çizgisi manuel olarak ölçüldü. A ve B çizgisinin tam ortasındaki limbal epitel kalınlığı yine bu iki çizgiye paralel olacak şekilde manuel olarak ölçüldü.

Bütün bireylerin skleral ölçümleri 4 ayrı kadrandan (inferotemporal, superotemporal, inferonasal, superonasal), hastalara fiksasyon ışığı ile uygun bakış pozisyonu verilerek skleral mahmuzun 3.5 mm uzağından Cirrus HD-OKT ön segment modu ile manuel olarak yapıldı. Her çeyrekte 3 ayrı ölçümün ortalaması alındı.

Foveal ölçümler HD-OKT ile 'makula haritası' (macula map) ve HD5 Line raster protokolleri kullanılarak alındı. Olgu, cihazın otomatik fiksasyon noktasına bakarak fikse olduktan sonra araştırmacı tarafından çekimleri yapıldı. Bu çekimlerden SMK değerleri alındı. HD5 Line raster protokolünde foveanın 500 µm nazali ve 500 µm temporalı olacak şekilde fovea merkezli 1000 µm'lik alanda beş kesitin her biri tek tek incelenerek DMÖ, hiperreflektif nokta (HRN), ERM varlığına bakıldı.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk test ile incelendi. Gruplar arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

$P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Çalışma, Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14/09/2020 tarihinde TÜTF-BAEK 2020/335protokol kodu ile onaylanmıştır (Ek 1). Çalışmamız Helsinki Bildirgesi İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu'na uygun olarak yapılmıştır. Hastalara hastalıklarının seyri, tedavilerinin uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve komplikasyonlar hakkında bilgi verilmiş ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

BULGULAR

HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Toplam 135 hasta çalışmaya dahil edildi. 66'sı kadın (%48,9), 69'u erkekti (%51,1). Yaklaşık aynı yaş gurubundaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Kendi aralarında şu şekilde gruplandırma yapıldı:

Grup 1: NRDM olan hastalar

Grup 2: NPDR'si olan ancak DMÖ izlenmeyen hastalar

Grup 3: NPDR'si olan, DMÖ izlenen ve intravitreal enjeksiyon öyküsü olmayan hastalar

Grup 4: NPDR-DMÖ nedeniyle 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanan hastalar

Grup 5: NPDR-DMÖ nedeniyle 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanan ve sonrasında intravitreal deksametazon implant uygulanan hastalar

Grup 6: Hiçbir sistemik ve oküler hastalığı olmayan kontrol grubu

Grupların cinsiyet, taraf ve yaş verileri istatistiksel olarak benzerdi.

Grup 1: 10 kadın (%50) ve 10 erkek (%50) olmak üzere 20 kişiden oluşturuldu. Ortalama yaş $61,50 \pm 6,66$ (minimum 51-maksimum 75) idi. 10 sağ göz (%50), 10 sol göz (%50) dahil edildi.

Grup 2: 12 kadın (%48) ve 13 erkek (%52) olmak üzere 25 kişiden oluşturuldu. Ortalama yaş $62,24 \pm 7,93$ (minimum 50-maksimum 77) idi. 12 sağ göz (%48), 13 sol göz (%52) dahil edildi.

Grup 3: 14 kadın (%48,3) ve 15 erkek (%51,7) olmak üzere 29 kişiden oluşturuldu. Ortalama yaş $62,76 \pm 4,54$ (minimum 55-maksimum 72) idi. 13 sağ göz (%44,8), 16 sol göz (%55,2) dahil edildi.

Grup 4: 10 kadın (%47,6) ve 11 erkek (%52,4) olmak üzere 21 kişiden oluşturuldu. Ortalama yaş $62,76 \pm 7,36$ (minimum 50-maksimum 77) idi. 13 sağ göz (%61,9), 8 sol göz (%38,1) dahil edildi.

Grup 5: 10 kadın (%50) ve 10 erkek (%50) olmak üzere 20 kişiden oluşturuldu. Ortalama yaş $61,90 \pm 6,12$ (minimum 55-maksimum 70) idi. 10 sağ göz (%50), 10 sol göz (%50) dahil edildi.

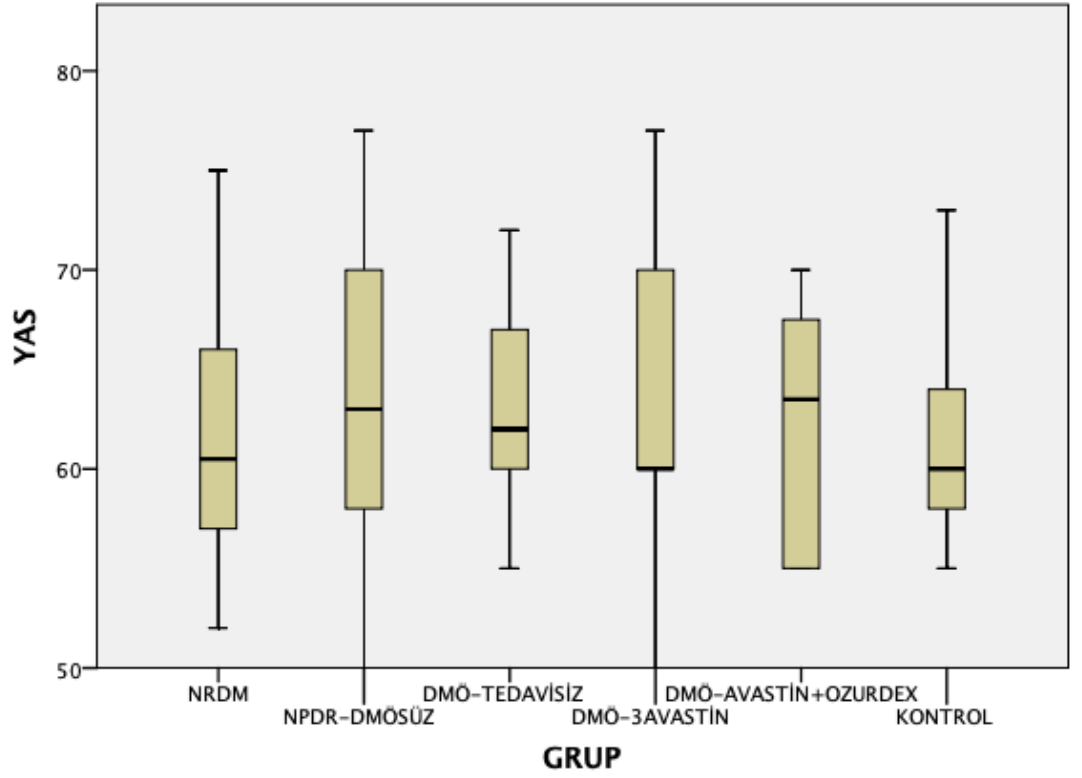
Grup 6: 10 kadın (%50) ve 10 erkek (%50) olmak üzere 20 kişiden oluşturuldu. Ortalama yaş $61,65 \pm 5,64$ (minimum 55-maksimum 73) idi. 11 (%55) sağ göz, 9 sol göz (%45) dahil edildi.

Gruplar/Demografik veriler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Cinsiyet	K:10	K:12	K:14	K:10	K:10	K:10
	E:10	E:13	E:15	E:11	E:10	E:10
Yaş P=0,92*	61,50 $\pm 6,66$	62,24 $\pm 7,93$	62,76 $\pm 4,54$	62,76 $\pm 7,36$	61,90 $\pm 6,12$	61,65 $\pm 5,64$
Taraf	Sağ:10	Sağ:12	Sağ:13	Sağ:13	Sağ:10	Sağ:11
	Sol:10	Sol:13	Sol:16	Sol:8	Sol:10	Sol:9

Tablo 1: Demografik özellikler

*: Gruplar arasında yaş olarak istatistiksel anlamlı fark yoktu.

K: Kadın, E: Erkek.



Şekil 1: Gruplar arası yaş dağılımı

HASTALARIN KLİNİK MUAYENE BULGULARI

Seçilen hastaların tümüne Snellen eşeli ile EDGK bakıldı, tam biyomikroskopik ve funduskopik muayeneleri yapıldı. BUT bakılarak not edildi. SCH testi uygulandı. OSDI anketi sorgulandı. EİDK, But, Schirmer ve OSDI sonuçları her grup için ayrı ayrı gözden geçirildi.

Grup 1: Ölçülen ortalama EDGK 1,0 idi. Tespit edilen BUT $9,25 \pm 2,73$ (minimum 5-maksimum 15) sn'dir. Yapılan SCH testinde ortalama değer $9,4 \pm 2,25$ (minimum 5-maksimum 14) mm olarak bulunmuştur. OSDI değerlendirme sonuçları ortalama $20,22 \pm 18,6$ (minimum 0-maksimum 57,5)'dir.

Grup 2: Ölçülen ortalama EDGK 0,84 (minimum 0,4-maksimum 1,0) idi. Tespit edilen BUT $9,2 \pm 1,93$ (minimum 5-maksimum 13) sn'dir. Yapılan SCH testinde ortalama değer $9,64 \pm 1,93$ (minimum 5-maksimum 13) mm olarak bulunmuştur. OSDI değerlendirme sonuçları ortalama $18,1 \pm 14,59$ (minimum 0-maksimum 52,5)'dir.

Grup 3: Ölçülen ortalama EDGK 0,48 (minimum 0,1-maksimum 0,8) idi. Tespit edilen BUT $9,58 \pm 2,57$ (minimum 4-maksimum 14) sn'dir. SCH testinde ortalama değer $9,58 \pm 2,57$ (minimum 4-maksimum 14) mm olarak bulunmuştur. OSDI değerlendirme sonuçları ortalama $18,48 \pm 17,36$ (minimum 2,5-maksimum 75)'dir.

Grup 4: Ölçülen ortalama EDGK 0,47 (minimum 0,05-maksimum 1,0) idi. Tespit edilen BUT $10,19 \pm 1,86$ (minimum 7-maksimum 13) sn'dir. SCH testinde ortalama değer $10,33 \pm 1,90$ (minimum 7-maksimum 13) mm olarak bulunmuştur. OSDI değerlendirme sonuçları ortalama $15,61 \pm 10,31$ (minimum 5-maksimum 37,5)'dir.

Grup 5: Ölçülen ortalama EDGK 0,39 (minimum 0,05-maksimum 0,8) idi. Tespit edilen BUT $10,85 \pm 2,25$ (minimum 7-maksimum 14) sn'dir. SCH testinde ortalama değer $11,4 \pm 2,43$ (minimum 7-maksimum 15) mm olarak bulunmuştur. OSDI değerlendirme sonuçları ortalama $11,47 \pm 8,65$ (minimum 0-maksimum 27,5)'dir.

Grup 6: Ölçülen ortalama EDGK 1,0 idi. Tespit edilen BUT $12,7 \pm 1,21$ (minimum 10-maksimum 15) sn'dir. SCH testinde ortalama değer $12,9 \pm 1,07$ (minimum 10-maksimum 15) mm olarak bulunmuştur. OSDI değerlendirme sonuçları ortalama $5,25 \pm 4,71$ (minimum 0-maksimum 16,6)'dir.

Tablo 2: Klinik Bulgular

Gruplar / Klinik Bulgular	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	P
EDGK	1,0	0,84	0,48	0,47	0,39	1,0	<0,05*
BUT (sn)	$9,25 \pm 2,73$	$9,2 \pm 1,93$	$9,58 \pm 2,57$	$10,19 \pm 1,86$	$10,85 \pm 2,25$	$12,7 \pm 1,21$	<0,05*
SCH (mm)	$9,4 \pm 2,25$	$9,64 \pm 1,93$	$9,58 \pm 2,57$	$10,33 \pm 1,9$	$11,4 \pm 2,43$	$12,9 \pm 1,07$	<0,05*
OSDI	$20,22 \pm 18,6$	$18,1 \pm 14,59$	$18,48 \pm 17,36$	$15,61 \pm 10,31$	$11,47 \pm 8,65$	$5,25 \pm 4,71$	<0,05*

*P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği, BUT: Gözyaşı kırılma zamanı, SCH: Schirmer Testi, OSDI: Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi.

Çalışmamızda EDGK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardı. Gruplar kendi aralarında incelendiğinde ise, Grup 1 ile Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 arasında, Grup 2 ile Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 arasında, Grup 3 ile Grup 1, Grup 2 ve Grup 6 arasında, Grup 4 ile Grup 1, Grup 2 ve Grup 6 arasında, Grup 5 ile Grup 1, Grup 2 ve Grup 6 arasında, Grup 6 ile ise Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Grup 1 ve 6'nın EDGK'leri diğer gruplardan fazlaydı ancak Grup 2 ile istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P=0,38$).

Tablo 3: Grupların birbirleri arasında EDGK karşılaştırması

Gruplar / Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 1	P=1,00	P=0,38	P<0,001*	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00
Grup 2	P=0,38	P=1,00	P<0,001*	P=0,001*	P<0,001*	P=0,38
Grup 3	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P<0,001*
Grup 4	P<0,001*	P=0,001*	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P<0,001*
Grup 5	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P<0,001*
Grup 6	P=1,00	P=0,38	P<0,001*	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00

*: $P<0,05$, istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplar kendi aralarında BUT açısından incelendiğinde ise, Grup 6 ile Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Grup 5 ile anlamlı fark yoktu ($P=0,16$).

Tablo 4. Grupların birbirleri arasında BUT karşılaştırması

Gruplar / Grup 6	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 6	P<0,01*	P<0,01*	P<0,01*	P=0,07*	P=0,16	P=1,00

*: $P<0,05$, istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplar kendi aralarında SCH açısından incelendiğinde ise, Grup 6 ile Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Grup 5 ile anlamlı fark yoktu ($P=0,34$).

Tablo 5. Grupların birbirleri arasında SCH karşılaştırması

Gruplar / Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 6	$P<0,01^*$	$P<0,01^*$	$P<0,01^*$	$P=0,04$	$P=0,34$	$P=1,00$

*: $P<0,05$, istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplar kendi aralarında OSDI açısından incelendiğinde ise, Grup 6 ile Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Grup 5 ile anlamlı fark yoktu ($P=0,21$).

Tablo 6. Grupların birbirleri arasında OSDI karşılaştırması

Gruplar / Grup 6	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 6	$P=0,02^*$	$P=0,01^*$	$P<0,01^*$	$P=0,03^*$	$P=0,21$	$P=1,00$

*: $P<0,05$, istatistiksel olarak anlamlı.

HASTALARIN ÖN SEGMENT OKT VERİLERİ

Tüm gruplardaki hastalara ön segment OKT çekimi aynı teknisyen tarafından yapıldı ve aynı kişi tarafından veriler 3 tekrarlı manuel ölçümle alınarak ortalamaları kaydedildi. Ölçülen bölgeler santralden alınan kornea tabakası, hastanın 4 kadran sklera kalınlıkları ve temporal alandaki skleral mahmuzun görüldüğü alandan 2 adet vertikal kalınlık (Daha önce tariflenen A ve B çizgisi) ve bu bölgedeki ortalama limbal epitelyal kalınlığı kapsamaktadır. Santralden alınan ölçümlerde sırasıyla gözyaşı film tabakası, santral kornea epitel tabakası, santral kornea stroma tabakası, total santral kornea kalınlığına bakılmıştır. Enjeksiyon bölgesi olan alt temporaldaki skleral kalınlıkla beraber alt nazal, üst temporal ve üst nazal alandaki skleral kalınlıklara ve bu 3 alanın ortalama skleral kalınlık ortalamaları alınmıştır. Ayrıca alt temporal sklera kalınlığı ve diğer 3 skleral kalınlık ortalamaları arasındaki fark da hesaplanmıştır.

Santral korneadan alınan ölçümler gruplara göre şu şekilde bulunmuştur:

Grup 1: Gözyaşı film tabakası $11,4 \pm 4,47$ (minimum 4-maksimum 19) μm ölçülmüştür. Santral kornea epitelyal kalınlık $45,85 \pm 3,28$ (minimum 40-maksimum 50) μm , santral kornea stromal kalınlık $502,05 \pm 40,53$ (minimum 450-maksimum 590) μm , toplam santral kornea kalınlığı ise $548 \pm 40,98$ (minimum 492-maksimum 640) μm olarak tespit edilmiştir.

Grup 2: Gözyaşı film tabakası $10,28 \pm 3,94$ (minimum 2-maksimum 16) μm ölçülmüştür. Santral kornea epitelyal kalınlık $45,16 \pm 3,33$ (minimum 38-maksimum 50) μm , santral kornea stromal kalınlık $486,36 \pm 34,89$ (minimum 425-maksimum 580) μm , toplam santral kornea kalınlığı ise $535,12 \pm 39,01$ (minimum 465-maksimum 628) μm olarak tespit edilmiştir.

Grup 3: Gözyaşı film tabakası $9,44 \pm 4,46$ (minimum 2-maksimum 19) μm ölçülmüştür. Santral kornea epitelyal kalınlık $45,96 \pm 3,84$ (minimum 38-maksimum 52) μm , santral kornea stromal kalınlık $478,65 \pm 26,5$ (minimum 430-maksimum 530) μm , toplam santral kornea kalınlığı ise $524,65 \pm 26,06$ (minimum 468-maksimum 575) μm olarak tespit edilmiştir.

Grup 4: Gözyaşı film tabakası $10,52 \pm 4,74$ (minimum 3-maksimum 19) μm ölçülmüştür. Santral kornea epitelyal kalınlık $44,42 \pm 2,92$ (minimum 40-maksimum 50) μm , santral kornea stromal kalınlık $491 \pm 30,66$ (minimum 450-maksimum 560) μm , toplam santral kornea kalınlığı ise $535,52 \pm 31,13$ (minimum 494-maksimum 605) μm olarak tespit edilmiştir.

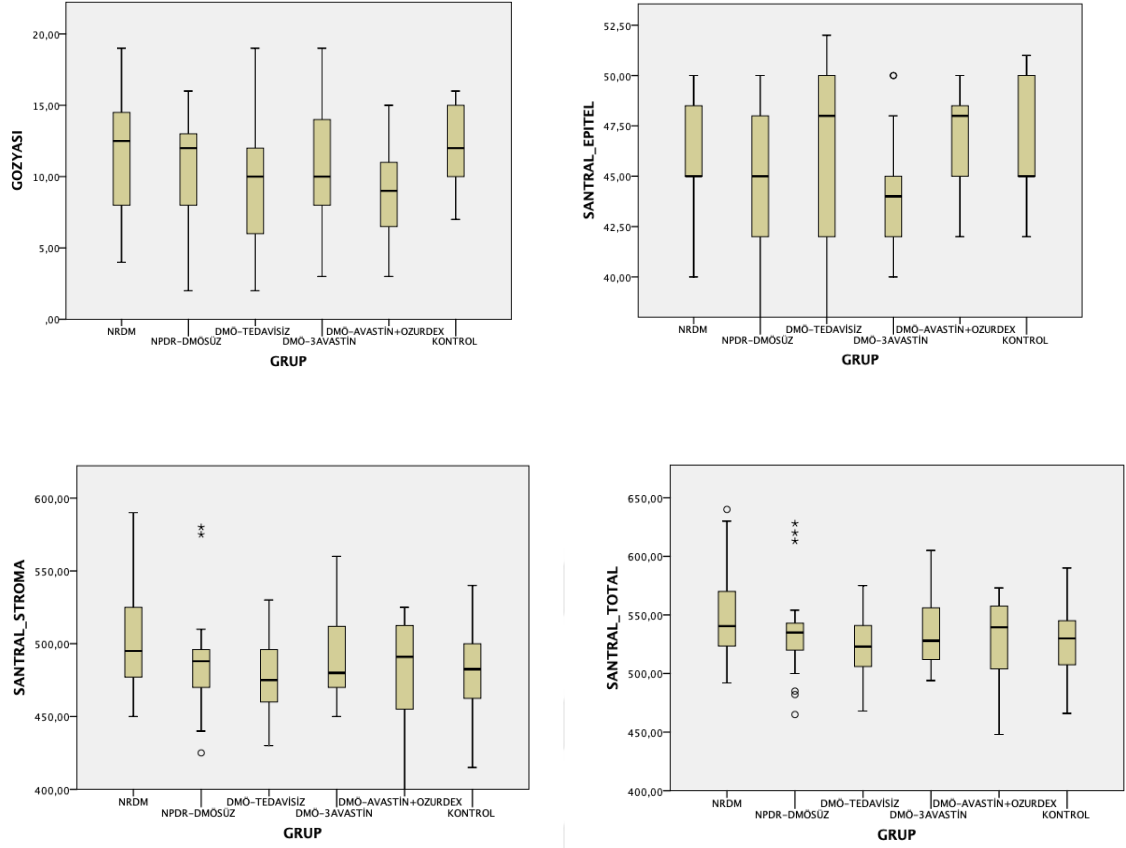
Grup 5: Gözyaşı film tabakası $9,15 \pm 3,42$ (minimum 3-maksimum 15) μm ölçülmüştür. Santral kornea epitelyal kalınlık $47 \pm 2,49$ (minimum 42-maksimum 50) μm , santral kornea stromal kalınlık $479,9 \pm 38,41$ (minimum 400-maksimum 525) μm , toplam santral kornea kalınlığı ise $526,9 \pm 38,13$ (minimum 448-maksimum 573) μm olarak tespit edilmiştir.

Grup 6: Gözyaşı film tabakası $12,1 \pm 2,84$ (minimum 7-maksimum 16) μm ölçülmüştür. Santral kornea epitelyal kalınlık $46,7 \pm 2,9$ (minimum 42-maksimum 51) μm , santral kornea stromal kalınlık $480,35 \pm 31,2$ (minimum 415-maksimum 540) μm , toplam santral kornea kalınlığı ise $527,05 \pm 30,64$ (minimum 466-maksimum 590) μm olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7: Santral Ön Segment OKT Ölçümleri

Gruplar / Santral Ön Segment Ölçümleri (µm)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	P
Gözyaşı film tabakası	11,4 ±4,47	10,28 ±3,94	9,44 ±4,46	10,52 ±4,74	9,15 ±3,42	12,1 ±2,84	0,13
Kornea Epitel	45,85 ±3,28	45,16 ±3,33	45,96 ±3,84	44,42 ±2,92	47 ±2,49	46,7 ±2,9	0,09
Kornea Stroma	502,05 ±40,53	486,36 ±34,89	478,65 ±26,5	491 ±30,66	479,9 ±38,41	480,35 ±31,2	0,42
Total Kornea	548 ±40,98	535,12 ±39,01	524,65 ±26,06	535,52 ±31,13	526,9 ±38,13	527,05 ±30,64	0,52

Çalışmamızda gözyaşı film tabakası, kornea epitel ve stroma tabaka kalınlıkları ve santral total kornea kalınlığına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.



Şekil 2. Gözyaşı film tabakası, kornea epitel ve stroma tabaka kalınları ve santral total kornea kalınlığının ortalama dağılımlarının gösterilmesi

Limbal bölgeden alınan ölçümler gruplara göre şu şekilde bulunmuştur:

Grup 1: A çizgisinin uzunluğu ortalama $824,95 \pm 78,41$ (minimum 585-maksimum 925) μm , B çizgisinin uzunluğu ise ortalama $714 \pm 52,18$ (minimum 576-maksimum 790) μm olarak tespit edilirken aralarında kalan limbal epitel kalınlık ise ortalama $73,45 \pm 13,6$ (minimum 55-maksimum 100) μm olarak bulunmuştur.

Grup 2: A çizgisinin uzunluğu ortalama $831 \pm 51,25$ (minimum 750-maksimum 965) μm , B çizgisinin uzunluğu ise ortalama $717,56 \pm 45,14$ (minimum 670-maksimum 800) μm olarak tespit edilirken aralarında kalan limbal epitel kalınlık ise ortalama $72,36 \pm 11,39$ (minimum 55-maksimum 95) μm olarak bulunmuştur.

Grup 3: A çizgisinin uzunluğu ortalama $838,34 \pm 45,55$ (minimum 745-maksimum 920) μm , B çizgisinin uzunluğu ise ortalama $706,27 \pm 42,36$ (minimum 650-maksimum 815) μm olarak tespit edilirken aralarında kalan limbal epitel kalınlık ise ortalama $68,13 \pm 10,95$ (minimum 55-maksimum 110) μm olarak bulunmuştur.

Grup 4: A çizgisinin uzunluğu ortalama $852,14 \pm 50,56$ (minimum 750-maksimum 950) μm , B çizgisinin uzunluğu ise ortalama $725,42 \pm 40,18$ (minimum 670-maksimum 800) μm olarak tespit edilirken aralarında kalan limbal epitelyal kalınlık ise ortalama $70,14 \pm 11,41$ (minimum 55-maksimum 98) μm olarak bulunmuştur.

Grup 5: A çizgisinin uzunluğu ortalama $870,5 \pm 51,57$ (minimum 790-maksimum 970) μm , B çizgisinin uzunluğu ise ortalama $738,45 \pm 50,36$ (minimum 650-maksimum 880) μm olarak tespit edilirken aralarında kalan limbal epitelyal kalınlık ise ortalama $70,75 \pm 9,12$ (minimum 55-maksimum 90) μm olarak bulunmuştur.

Grup 6: A çizgisinin uzunluğu ortalama $870,75 \pm 23,29$ (minimum 825-maksimum 900) μm , B çizgisinin uzunluğu ise ortalama $762,95 \pm 14,81$ (minimum 730-maksimum 785) μm olarak tespit edilirken aralarında kalan limbal epitelyal kalınlık ise ortalama $76,2 \pm 4,44$ (minimum 68-maksimum 84) μm olarak bulunmuştur.

Tablo 8: Limbal Ön Segment OKT Ölçümleri

Gruplar / Limbal Ön Segment OKT ölçümleri (μm)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	P
A çizgisi	$824,95 \pm 78,41$	$831 \pm 51,25$	$838,34 \pm 45,55$	$852,14 \pm 50,56$	$870,5 \pm 51,57$	$870,75 \pm 23,29$	$<0,05^*$
B çizgisi	$714 \pm 52,18$	$717,56 \pm 45,14$	$706,27 \pm 42,36$	$725,42 \pm 40,18$	$738,45 \pm 50,36$	$762,95 \pm 14,81$	$<0,05^*$
Limbal Epitel	$73,45 \pm 13,6$	$72,36 \pm 11,39$	$68,13 \pm 10,95$	$70,14 \pm 11,41$	$70,75 \pm 9,12$	$76,2 \pm 4,44$	$0,02^*$

* $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Limbal bölgeden alınan ölçümler limbal epitel tabakası da dahil istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı ($P < 0,05$). Diyabeti olmayan kontrol grubumuzda limbal bölgedeki tüm ölçümler diyabetik göz tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksek ölçüldü.

Gruplar arasında ayrı ayrı incelediğinde ise, A çizgisi uzunluğu açısından gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, Grup 6 ile Grup 1, Grup 2, Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Ancak Grup 6 ile Grup 4 ve Grup 5 arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,098$, $p=0,489$).

Tablo 9: Grupların birbirleri arasında A çizgisi karşılaştırılması

Gruplar / Grup 6	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 6	P=0,18*	P=0,04*	P<0,01*	P=0,098	P=0,489	P=1,00

*P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

B çizgisi uzunluğu açısından gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece Grup 2 ile Grup 6 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,012$).

Limbal epitelyal kalınlık açısından gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece Grup 3 ile Grup 6 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,005$).

Skleral bölgeden alınan ölçümler gruplara göre şu şekilde bulunmuştur:

Grup 1: Alt temporal skleral kalınlık ortalama $638,75\pm 11,8$ (minimum 618-maksimum 670) μm , üst temporal skleral kalınlık ortalama $638,2\pm 11,65$ (minimum 611-maksimum 663) μm , üst nazal skleral kalınlık ortalama $640,4\pm 9,88$ (minimum 618-maksimum 657) μm , alt nazal skleral kalınlık ortalama $642,05\pm 12,53$ (minimum 622-maksimum 669) μm , alt temporal haricindeki diğer 3 skleral kadranın ortalaması $640,21\pm 10,36$ (minimum 617-maksimum 660) μm olarak ölçülmüştür. Diğer 3 skleral kadranın ortalamalarından alt temporal skleral kalınlık çıkarıldığında elde edilen ortalama kalınlık ise $1,46\pm 6,8$ (minimum -15,67, maksimum 12,67) μm olarak bulunmuştur.

Grup 2: Alt temporal skleral kalınlık ortalama $638,72\pm 10,32$ (minimum 615-maksimum 662) μm , üst temporal skleral kalınlık ortalama $639,32\pm 7,29$ (minimum 627-maksimum 655) μm , üst nazal skleral kalınlık ortalama $639,84\pm 7,87$ (minimum 620-maksimum 661) μm , alt nazal skleral kalınlık ortalama $642,76\pm 10,21$ (minimum 622-maksimum 662) μm , alt temporal haricindeki diğer 3 skleral kadranın ortalaması $640,64\pm 7,39$

(minimum 623-maksimum 658) μm olarak ölçülmüştür. Diğer 3 skleral kadranın ortalamalarından alt temporal skleral kalınlık çıkarıldığında elde edilen ortalama kalınlık ise $1,92\pm 7,05$ (minimum -8, maksimum 22,33) μm olarak bulunmuştur.

Grup 3: Alt temporal skleral kalınlık ortalama $631,03\pm 9,76$ (minimum 611-maksimum 645) μm , üst temporal skleral kalınlık ortalama $633,86\pm 8,32$ (minimum 618-maksimum 651) μm , üst nazal skleral kalınlık ortalama $635,41\pm 7,66$ (minimum 619-maksimum 651) μm , alt nazal skleral kalınlık ortalama $635,75\pm 10,53$ (minimum 610-maksimum 662) μm , alt temporal haricindeki diğer 3 skleral kadranın ortalaması $635,01\pm 7,38$ (minimum 617-maksimum 647) μm olarak ölçülmüştür. Diğer 3 skleral kadranın ortalamalarından alt temporal skleral kalınlık çıkarıldığında elde edilen ortalama kalınlık ise $3,97\pm 4,79$ (minimum -6,67, maksimum 15,67) μm olarak bulunmuştur.

Grup 4: Alt temporal skleral kalınlık ortalama $611,09\pm 10,58$ (minimum 589-maksimum 630) μm , üst temporal skleral kalınlık ortalama $630,9\pm 5,83$ (minimum 621-maksimum 645) μm , üst nazal skleral kalınlık ortalama $631,76\pm 9,07$ (minimum 618-maksimum 653) μm , alt nazal skleral kalınlık ortalama $635,47\pm 10,53$ (minimum 615-maksimum 660) μm , alt temporal haricindeki diğer 3 skleral kadranın ortalaması $632,71\pm 7,5$ (minimum 621-maksimum 649) μm olarak ölçülmüştür. Diğer 3 skleral kadranın ortalamalarından alt temporal skleral kalınlık çıkarıldığında elde edilen ortalama kalınlık ise $21,61\pm 8,93$ (minimum 1,33, maksimum 43,67) μm olarak bulunmuştur.

Grup 5: Alt temporal skleral kalınlık ortalama $583,65\pm 23,97$ (minimum 531-maksimum 623) μm , üst temporal skleral kalınlık ortalama $633,25\pm 9,36$ (minimum 615-maksimum 659) μm , üst nazal skleral kalınlık ortalama $633,4\pm 11,5$ (minimum 610-maksimum 651) μm , alt nazal skleral kalınlık ortalama $636,3\pm 10,78$ (minimum 619-maksimum 656) μm , alt temporal haricindeki diğer 3 skleral kadranın ortalaması $634,31\pm 9,58$ (minimum 620-maksimum 655) μm olarak ölçülmüştür. Diğer 3 skleral kadranın ortalamalarından alt temporal skleral kalınlık çıkarıldığında elde edilen ortalama kalınlık ise $50,66\pm 22,2$ (minimum 22,33, maksimum 108) μm olarak bulunmuştur.

Grup 6: Alt temporal skleral kalınlık ortalama $641\pm 5,18$ (minimum 631-maksimum 650) μm , üst temporal skleral kalınlık ortalama $640,65\pm 4,79$ (minimum 633-maksimum 648) μm , üst nazal skleral kalınlık ortalama $641,4\pm 3,87$ (minimum 632-maksimum 649) μm , alt nazal skleral kalınlık ortalama $642,1\pm 3,62$ (minimum 636-maksimum 647) μm , alt temporal haricindeki diğer 3 skleral kadranın ortalaması $641,38\pm 3,51$ (minimum 634-maksimum 647) μm olarak bulunmuştur.

µm olarak ölçülmüştür. Diğer 3 skleral kadranın ortalamalarından alt temporal skleral kalınlık çıkarıldığında elde edilen ortalama kalınlık ise $0,38 \pm 2,98$ (minimum -4, maksimum 6,33) µm olarak bulunmuştur.

Tablo 10. Kadransal Skleral Kalınlık Ön Segment OKT Ölçümleri

Gruplar / Skleral Kalınlık (µm)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	P
Alt temporal	638,75 ±11,8	638,72 ±10,32	631,03 ±9,76	611,09 ±10,58	583,65 ±23,97	641 ±5,18	<0,05*
Üst temporal	638,2 ±11,65	639,32 ±7,29	633,86 ±8,32	630,9 ±5,83	633,25 ±9,36	640,65 ±4,79	<0,05*
Üst nazal	640,4 ±9,88	639,84 ±7,87	635,41 ±7,66	631,76 ±9,07	633,4 ±11,5	641,4 ±3,87	<0,05*
Alt nazal	642,05 ±12,53	642,76 ±10,21	635,75 ±10,53	635,47 ±10,53	636,3 ±10,78	642,1 ±3,62	0,02*
3 kadransal ortalama**	640,21 ±10,36	640,64 ±7,39	635,01 ±7,38	632,71 ±7,5	634,31 ±9,58	641,38 ±3,51	<0,05*
Fark***	1,46 ±6,8	1,92 ±7,05	3,97 ±4,79	21,61 ±8,93	50,66 ±22,2	0,38 ±2,98	<0,05*

*:P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, **: Alt temporal alandaki sklere kalınlığı hariç, *** Diğer 3 skleral kadranın ortalamalarından alt temporal skleral kalınlık çıkarıldığında elde edilen ortalama kalınlık.

Skleral kalınlık ölçümlerine 4 kadrana ayrı ayrı bakıldığında, alt temporal skleral grup hariç diğer 3 kadranın ortalamalarına ve bu ortalamadan alt temporal kadranın çıkarıldığı farka bakıldığında bulunun sonuçların hepsi istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0,05). Kontrol grubumuz olan Grup 6 diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek skleral kalınlığa sahipti.

Skleral kalınlıklar açısından tüm gruplar kendi aralarında ayrı ayrı incelendiğinde ise; Grup 1, Grup 2, Grup 3 enjeksiyon olmamış hasta gruplarından Grup 6 ise kontrol grubundan oluşmaktaydı ve Grup 4 ve Grup 5 ise enjeksiyon olan hastalardan oluşmaktaydı. Aralarındaki alt temporal kadradaki skleral kalınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Enjeksiyon olan alanın incelmış olduğu görüldü. Grup 4 ve Grup 5 arasında da incelme olarak fark vardı, Grup 5 deksametazon implant yapılan hasta grubunda sklera kalınlığı daha da azalmıştı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 11: Grupların birbirleri arasında alt temporal skleral kalınlık açısından karşılaştırması

Gruplar / Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 1	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00
Grup 2	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P=0,001*	P<0,001*	P=1,00
Grup 3	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P=0,004	P<0,001*	P=0,12
Grup 4	P<0,001*	P<0,001*	P=0,004	P=1,00	P=1,00	P<0,001*
Grup 5	P<0,001*	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00	P=1,00	P<0,001*
Grup 6	P=1,00	P=1,00	P=0,12	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00

*: $P<0,05$, istatistiksel olarak anlamlı.

Sklera kalınlıkları enjeksiyon olan bölge haricinde de değerlendirildi. Kontrol grubumuz olan Grup 6'ya göre enjeksiyon yapılan Grup 4 ve Grup 5'te sklera sadece alt temporal alanda değil diğer kadransal bölgelerin ortalamalarında da istatistiksel olarak anlamlı şekilde ince bulundu ($P<0,05$). Ayrıca Grup 4 ile Grup 2 arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo 12: Grupların birbirleri arasında alt temporal kadran haricindeki 3 kadranın skleral kalınlık ortalamaları açısından karşılaştırması

Gruplar / Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 1	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P=0,17	P=0,68	P=1,00
Grup 2	P=1,00	P=1,00	P=0,28	P=0,01*	P=0,10	P=1,00
Grup 3	P=1,00	P=0,28	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P=0,08
Grup 4	P=0,17	P=0,01*	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P=0,005*
Grup 5	P=0,68	P=0,10	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P=0,03*
Grup 6	P=1,00	P=1,00	P=0,08	P=0,005*	P=0,03*	P=1,00

*: P<0,05, istatistiksel olarak anlamlı.

Alt temporal kadran haricindeki 3 kadranın skleral kalınlık ortalamalarından alt temporal skleral kalınlık çıkarılmasıyla ortaya çıkan farkın var olan değişimi göstermesi açısından daha anlamlı olabileceğini düşündük. Gruplar arasında bunu karşılaştırdık ve 3 doz intravitreal Bevacizumab yapılan Grup 4 ve buna ek olarak intravitreal dexametazon implantasyonu olan Grup 5 ile diğer tüm tedavi naive gruplar arasında istatistiksel olarak farkın fazla olduğunu bulduk (P<0,05).

Tablo 13: Grupların birbirleri arasında alt temporal kadran haricindeki 3 kadranın skleral kalınlık ortalamalarından alt temporal skleral kalınlık çıkarılmasıyla ortaya çıkan fark açısından karşılaştırması

Gruplar / Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 1	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00
Grup 2	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00
Grup 3	P=1,00	P=1,00	P=1,00	P=0,001*	P<0,001*	P=0,94
Grup 4	P<0,001*	P<0,001*	P=0,001*	P=1,00	P=1,00	P<0,001*
Grup 5	P<0,001*	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00	P=1,00	P<0,001*
Grup 6	P=1,00	P=1,00	P=0,94	P<0,001*	P<0,001*	P=1,00

*P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 14: Grupların kendi içlerinde alt temporal sklera kalınlıklarının diğer 3 kadrandaki sklera kalınlıklarına göre karşılaştırılması

	P
Grup 1	0,20
Grup 2	0,22
Grup 3	<0,05*
Grup 4	<0,05*
Grup 5	<0,05*
Grup 6	0,66

*P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

Grup 4 ve Grup 5'te yapılan intravitreal enjeksiyonlar alt temporal kadrandan limbua 3.5 mm uzaklıktan yapılmaktaydı. Bu hastalarda alt temporal skleral kalınlık diğer 3 kadranda sklera kalınlık ortalamalarından oldukça düşüktü (Sırasıyla 21,61 μm ve 50,66 μm). Deksametazon implant enjeksiyonu yapılanlarda incelme daha fazlaydı. Ancak buna diyabetik maküler ödemi olduğu halde hiç enjeksiyon yapılmamış Grup 3'te de istatistiksel olarak anlamlı sayılsa da klinik olarak anlamlı olmayan alt temporal kadranın 3,97 μm daha ince olduğu görüldü.

SEÇİLEN HASTALARIN HD-OKT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

6 gruba ayrılan hastaların hepsinde santral maküler kalınlık ölçümü yapıldı. Diyabetik retinopati tutulumunun olduğu hastalar da prognostik veri sağlayan OKT bulguları olan ERM, SMD ve HRN varlıklarına bakıldı.

Grup 1: Ortalama santral maküler kalınlık $247,55 \pm 21,43$ (minimum 210-maksimum 288) μm olarak bulundu.

Grup 2: Ortalama santral maküler kalınlık $247,92 \pm 42,04$ (minimum 150-maksimum 340 μm) olarak bulundu. HRN sadece 1 hastada (%4) vardı.

Grup 3: Ortalama santral maküler kalınlık $324,13 \pm 86,32$ (minimum 200-maksimum 502) μm olarak bulundu. SMD 4 hastada (%13,7) mevcutken 25 hastada yoktu. HRN ise 25 hastada (%86,3) varken 4 hastada yoktu. ERM 8 hastada görülürken 21 hastada izlenmedi.

Grup 4: Ortalama santral maküler kalınlık $358,71 \pm 156,87$ (minimum 210-maksimum 800) μm olarak bulundu. SMD 7 hastada (%33,3) mevcutken 14 hastada yoktu. HRN ise 14

hastada varken (%66,6) 7 hastada yoktu. ERM 9 hastada (%42) görülürken 12 hastada izlenmedi.

Grup 5: Ortalama santral makuler kalınlık $303,95 \pm 87,8$ (minimum 190-maksimum 555) μm olarak bulundu. SMD 1 hastada (%5) mevcutken 19 hastada yoktu. HRN ise 20 hastanın tümünde (%100) vardı. ERM 4 hastada (%20) görülürken 16 hastada izlenmedi.

Grup 6: Ortalama santral makuler kalınlık $276,8 \pm 6,99$ (minimum 265-maksimum 300) μm olarak bulundu.

Tablo 15: Gruplar arası santral makuler kalınlık karşılaştırması

Gruplar / SMK**	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	P
SMK	$247,55 \pm 21,43$	$247,92 \pm 42,04$	$324,13 \pm 86,32$	$358,71 \pm 156,87$	$303,95 \pm 87,8$	$276,8 \pm 6,99$	$<0,05^*$

*: $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, **SMK: Santral Makuler Kalınlık.

Grup 1 ve Grup 2 diyabete bağlı makuler ödemin eşlik etmediği diyabetik hastalardan oluşmaktaydı, Grup 6 ise kontrol grubumuzdu. Bu yüzden Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 ile Grup 1, Grup 2 ve Grup 6 arasında SMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0,05$).

Kuru göz değerlendirmesinde kullanılan testler olan BUT, OSDI, SCH gözdeki inflamasyonun aktivasyonunu gösterebilmektedir. SD-OKT için ise inflamasyon belirteçleri SMD, ERM ve HRN olarak tanımlanmıştır [122]. Bu parametrelerin birbirleriyle olan ilişkilerine DMÖ'nün eşlik ettiği Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'te baktık. OSDI, BUT, SCH düzeyleriyle Grup 4'teki ERM ve SMD varlıkları istatistiksel olarak birbirleriyle ilişkiliydi.

Tablo 16. Grup 3-4-5'te OSDI, BUT, SCH ve SMD ilişkisi

Grup 3,4,5 OSDI-BUT-SCH / SMD	Grup 3 OSDI-BUT-SCH	Grup 4 OSDI-BUT-SCH	Grup 5 OSDI-BUT-SCH
SMD	1,0-0,89-0,89	0,43*-0,34*-0,21*	0,8-1,0-0,8

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

OSDI, BUT, SCH ile Grup 4'teki SMD varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Sırasıyla $P = 0.043$, $P = 0.034$, $P = 0.021$)

Tablo 17. Grup 2-3-4'te OSDI, BUT, SCH ve HRN ilişkisi

Grup 2,3,4 OSDI- BUT-SCH / HRN	Grup 2 OSDI-BUT-SCH	Grup 3 OSDI-BUT-SCH	Grup 4 OSDI-BUT-SCH
HRN	0,48-0,61-0,94	0,16-0,23-0,23	0,52-0,17-0,18

P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

OSDI, BUT, SCH ile Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'teki HRN varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 18. Grup 3-4-5'te OSDI, BUT, SCH ve ERM ilişkisi

Grup 3,4,5 OSDI- BUT-SCH / ERM	Grup 3 OSDI-BUT-SCH	Grup 4 OSDI-BUT-SCH	Grup 5 OSDI-BUT-SCH
ERM	0,92-0,67-0,67	0,07*-0,06*-0,05*	0,92-0,63-0,6

P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

OSDI, BUT, SCH ile Grup 4'teki ERM varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Sırasıyla P=0.07, P=0.06, P=0.04)

TARTIŞMA

DM, yüksek küresel prevalansı olan metabolik ve kronik bir hastalıktır. Bununla birlikte anjiyopatik ve nöropatik hasar, sadece gözün retinasını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda oküler yüzey inflamasyonları, kuru göz, kalıcı kornea defektleri ve gözyaşı bezlerinde değişiklikler ile ilişkilidir; bu değişiklikler hipoksi ve oksidatif stres ile ilişkilidir. İnervasyondaki anormallikler, gözyaşı üretiminde işlev bozukluğuna ve parasempatik motor ve vejetatif uyarıyı azaltarak oküler yüzeyde inflamatuvar süreçlere öncü olur [125].

DM'nin bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu, kornea epitelinde belirgindir. Diyabetik gözler, göz kuruluğu, yüzeyel punktat keratit, tekrarlayan kornea erozyon sendromu ve kalıcı epitel defektleri açısından yüksek risk altındadır. Kornea epiteli gözün ilk tabakası olduğundan sürekli aşınma ve yıpranmaya maruz kalır ve sürekli yenilenir. Yara iyileşmesini veya epitel rejenerasyon hızını etkileyen herhangi bir durum epitel yapısını bozarak çeşitli morbiditeler yaratabilir [4]. Korneal epitel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü teşvik ederek sağlıklı oküler yüzey devamlılığı için substans P önemli rol oynamaktadır [52]. DM süresi ve diyabetik retinopatinin ciddiyeti ile substans P seviyesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir [126].

DM'li hastalarda kuru göz olması konusu bir çok çalışmanın konusu olmuştur. Diyabetik periferik nöropati, korneal sinir yoğunluğunun azalmasına yol açarak korneal duyarlılık ve refleks gözyaşı miktarının azalmasına yol açar [127]. Gözyaşı osmolaritesinin

artmasına bağı olarak buharlaşma oranı artmaktadır [128]. DM korneal epitel bariyerinde bozulmaya yol açarak korneal epitel disfonksiyonu oluşturmakta ve lakrimal fonksiyonel üniteyi bozulmaktadır. HbA1c seviyeleri ile korneal epitel bariyeri birbiriyle korele olduğu bulunmuştur [129].

Çalışmamızda DM'li hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında oküler yüzeyi klinik olarak değerlendirdiğimiz BUT, OSDI ve SCH ölçümlerinde anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$). DR şiddeti ile kuru göz semptomları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Retrospektif bir çalışmada 88 diyabet hastası ve 88 kontrol grubu karşılaştırılmış. Kuru göz semptomlarının DM'li hastalarda daha fazla olduğu saptanmış [130]. Toplam 95 tip 2 diyabet, 58 kontrol grubu üzerinde yapılan başka bir çalışmada hastalarda SCH ve korneal sensitivite değerlendirilmiş. Diyabetik hastalarda ölçümlerin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük olduğu kaydedilmiş. Göz yaşı salgısının diyabetin evresiyle korelasyon göstermediği bulunmuştur [131].

Yu ve ark. [132] daha önce lazer uygulanmamış 70 NPDR, 63 PDR hastasında kuru göz bulgularını araştırmışlar. BUT ve SCH skorları PDR grubunda, NPDR ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. NPDR ile kontrol grubu SCH ve BUT açısından kıyaslandığında, 2 grup arasındaki fark yine anlamlı bulunmuştur. Hastaların yaklaşık yarısında kuru göz semptomları bulunduğu, %63'ünde BUT, %48'inde SCH skorunda düşüklük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, diyabetik hastalarda kuru göz sıklığının diyabetik olmayanlara göre daha fazla olduğu ve kuru göz şiddetinin DR şiddetiyle korele olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda PDR hasta grubu olmadığı için bu konuyla ilgili net bir yorum yapılamamıştır. Bununla birlikte NPDR'li hastalarımızla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bu çalışmayla uygun olarak mevcuttur.

Seifart ve ark. [133] yaptığı çalışmada yaşları 7 ile 69 arasında değişen tip 1 ve tip 2 diyabet hastası ve benzer özellikli kontrol grubu kuru göz semptomları araştırılmış. Kuru göz semptomları DM'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak fazla bulunmuş.

DM'li hastalarda kuru göz ve oküler yüzey hasarına rağmen OSDI skorunda anlamlı fark saptanmaması diyabetin önemli bir komplikasyonu olan nöropatiye bağı olabilir. Bunu savunan bir çalışmada oküler yüzeyde oluşan hasara rağmen diyabetik hastalarda semptomlarda azalma ve semptomlara karşı tolerans olduğu saptanmış [134] . Bu da çalışmamızda NPDR şiddeti ile OSDI skorları arasında anlamlı fark olmamasını açıklayabilir.

Bu noktada kornea stromasından da bahsetmek gerekir, çünkü kornea kalınlığının %90'ını oluşturur ve dolayısıyla genel olarak gerilme mukavemeti ve biyomekanik özelliklerini

oluşturur [135]. Yapılan çalışmalarda göz tutulumu olsun olmasın DM'li hastalarda kornea kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir [136, 137]. Bu kalınlaşmanın patogenezi net bilinmese de kornea stromasında AGE birikiminin, kollajen molekülleri ve proteoglikanlar arasındaki enzimatik olmayan çapraz bağlanma ile birlikte meydana gelebileceği ileri sürülmüştür [4].

DM'nin oküler yüzeyde inflamasyonla seyrettiği bilinmektedir. Bu inflamatuvar süreç korneal epitelin devamlılığını sağlayan limbal epitelyal kök hücreleri de etkilemesi olağandır. Kuru göz ve glokom hastalarının sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığı bir çalışmada sağlıklı gruba göre limbal epitel kalınlığı daha ince bulunmuştur ve bu durum kronik inflamasyona bağlanmıştır [138]. Çalışmamızda Grup 3'ün Grup 6'ya göre limbal epitelyal kalınlık açısından anlamlı olarak ince olarak bulunmuştur. Bu sonuç ışığında DMÖ mevcut olan ve intravitreal enjeksiyon uygulanmamış bu grupta inflamasyonun en yüksek olduğu ve bu sebeple limbal epitelyal kalınlığın daha ince olduğu çıkarımı yapılabilir.

Ek olarak DM'nin yaşa bağlı oluşan skleral sertleşmeyi hızlandırdığına vurgu yapan çalışmalar mevcuttur. Bunu da fibriller bağların artışının normal popülasyona göre daha hızlı olmasına bağlamışlardır [139].

Bir çalışmada 35 hastanın 30'dan fazla intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılan gözleri ve enjeksiyon yapılmayan diğer gözleri karşılaştırılmış ve enjeksiyon yapılan kadranda kontrol grubuna göre anlamlı derecede incelmeye saptanmış. Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak enjeksiyon yapılan hastalarda ilgili kadranda anlamlı incelmeye bulunmuştur ($p<0,05$). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise bizim bulgularımıza ters olarak en az 15 enjeksiyon öyküsü olan 33 hasta değerlendirilmiş ve enjeksiyon yapılan kadranda anlamlı incelmeye saptanmamış.

Bu konu ile ilgili çeşitli düşünceler mevcuttur. Enjeksiyon bölgesindeki skar oluşumu fibrozise ve kollajen yapının çökmesine neden olabilir. Mekanik strese ek olarak, anti-VEGF antikorlarının skleral hidrasyon üzerinde doğrudan etkisi olabilir. Bir başka olası ek etiyolojik faktör, anti-VEGF ajanlarının intraoküler enjeksiyonları ile ilişkili GİB yükselmesi olabilir [140]. Deneysel olarak indüklenen yüksek basınçlı glokomlu maymunlarda skleral mimari üzerine yapılan bir araştırmada, eksize edilen sklera üzerinde 60 mm Hg veya daha yüksek GİB seviyelerine basınç uygulandığında skleranın önemli ölçüde incelendiği bulunmuştur [141].

Başka bir çalışmada Fluocinolone Acetonide Implant uygulanan 15 hastanın sklerası değerlendirilmiş ve enjeksiyon bölgesinde skleral incelmeye olduğu ancak kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur [142]. Çalışmamızda ise bevacizumab

sonrası deksametazon implant uygulanan hastalarda kontrol grubuna ve aynı göz diğer üç kadranın ortalamasına kıyasla enjeksiyon bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı skleral incelleme saptanmıştır ($p<0,05$).

DMÖ, DR sürecinde görme düşüklüğünün en önemli sebeplerindendir [143]. Günümüzde halen diffüz DMÖ'nün patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak iskemik retina tarafından salınan endojen faktörlerin kan-retina bariyerinin bütünlüğünü etkiledikleri tahmin edilmektedir. Damar geçirgenliğinde artışa neden olan prostaglandinler endojen faktörlerin başında yer almaktadır. DMÖ'de vasküler permeabilitedeki artışa bağlı intraretinal ve subretinal diffüz maküler sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler gözlenmektedir [12]. Çalışmamızda DMÖ mevcut olan ya da DMÖ nedeniyle enjeksiyon uygulanmış olan Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'te EDGK diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Fakat bu gruplar kendi aralarında incelendiğinde EDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

DMÖ tedavisinde göz içi anti-VEGF ajanlar uygun bir yaklaşımdır. Ülkemizde en sık kullanılan anti-VEGF ajanlar bevacizumab, ranibizumab ve aflibercepttir. DMÖ'de 16 soruluk anket şeklinde 278 oftalmolog ile Japonya'da yapılan kesitsel bir çalışmada ilk tedavi olarak %81,2 anti-VEGF tedaviyi tercih ettiklerini gözlemlemişler ve bu tercihin en sık nedenlerini de EDGK (%44,3) ve SMK'ye (%30,7) olan olumlu etkileri olarak belirtmişlerdir [144].

Bevacizumab humanize edilmiş monoklonal antikor olup bütün VEGF izoformlarını bağlayabilen kolorektal kanser için FDA onayı almış VEGF inhibitörüdür [145]. Birçok neovasküler göz hastalığında off-label olarak kullanılmaktadır [146]. Göz içi bevacizumab uygulanan diffüz maküla ödemli hastalarda 6 aylık takip sonucunda görme keskinliği, OKT ve FFA sonuçları stabil veya iyileşmiş olarak bulunmuştur [147].

Deksametazon intravitreal implant DMÖ, retina ven tıkanıklığı ve non-infeksiyöz üveitlerde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Etken maddenin implanttan salınımı bifaziktir ve 6. haftaya kadar yüksek dozlarda seyretmektedir. Daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. İlacın sabit ve yavaş salınımı ile vitreus ve retinada sabit bir konsantrasyonda uzun süre etkili olmasını sağlamaktadır. Göz içerisinde CO₂ ve suya metabolize olmaktadır.

DMÖ' de deksametazon implant etkinliğini gösteren randomize, çok merkezli, çift kör MEAD çalışmasına 1048 göz dahil edilmiş ve 0,7 mg ve 0,35 mg dozlardaki deksametazon implant ile sham enjeksiyon grupları karşılaştırılmıştır. Hastalar en az 6 ay aralıklarla tedavi görmüşlerdir. 3. yıl sonunda görme keskinliğinde 15 harf ve üzerinde kazanç izlenen hasta

oranının ve santral makula kalınlığındaki azalmanın tedavi gruplarında anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir [148].

Son zamanlarda ilerleyen görüntüleme teknolojileri bazı objektif bulguların DR'nin prognozu hakkında bilgi verebileceğini savunmaktadır. HRN, SMD ve ERM bu bulguların başında gelmektedir. HRN ile başlayacak olursak doğaları hala tartışılmakta olmasına rağmen, ana hipotezlerden biri HRN'yi aktive edilmiş mikrogliya kümeleri olarak ifade etmektedir [149]. Bu nedenle HRN, OKT taramaları analiz edilerek tanımlanabilen nöro-retinal inflamasyonun bir belirteci olarak önerilmiştir. Bu görüntüleme biyobelirteçlerinin tanımlanması ve nicelendirilmesi, DR ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi majör vasküler ve dejeneratif retinal bozukluklardaki inflamatuvar bileşeni tanımlamaya izin verebilir. DR'li (DMÖ'lü veya DMÖ'süz) hastaların vitreus ve aköz hümörü üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, yüksek seviyelerde VEGF, interlökin-6 ve interlökin-1 ile karakterize, iyi tanımlanmış bir inflamatuvar fenotipin varlığı gösterilmiş ve bu inflamasyonun hastalığın şiddeti ile körele olduğu söylenmiştir[150]. Birkaç çalışma, klinik olarak saptanabilir DR'si olan veya olmayan hastalarda HRN'nin varlığına odaklanmıştır. HRN'nin DR'nin ilerlemesi ile arttığı kanıtlanmıştır ve bu lezyonların varlığı ile DR'deki retinal inflamasyonun derecesi arasında yakın bir ilişki olduğunu düşündürmektedir [151]. Ayrıca, insan aköz hümöründeki inflamatuvar yanıtın aktivasyonu ile ilgili bir sitokinin seviyeleri ile iç retinadaki HRN arasında korelasyon bildirilmiştir [152].

SMD mevcut olan DMÖ'de HRN sayısının, SMD'siz DMÖ'ye kıyasla arttığı da gösterilmiştir [153]. SMD'li hastaların vitreus ve aköz hümörleri üzerinde yapılan çalışmalar, inflamatuvar moleküllerin, özellikle interlökin-6'nın artan konsantrasyonunu doğrulamış ve böylece bu tip hastalarda baskın bir inflamatuvar patogenezin varlığını güçlendirmiştir [150, 154].

DR'de ERM oluşum süreçlerini inceleyen çalışmalarda da inflamasyonun etkisinden sıkça söz edilmektedir. Aktive edilmiş mikrogliya'nın DR'li hasta örneklerinden alınan ERM'lerin ana bileşeni olduğunu gösterilmiştir. Mikroglial hücreler, stres koşulları altında retinadaki nörotrofik ve nörodejeneratif hastalık mekanizmalarında yer almaktadır [155].

Klinik muayene bulgularımız olan BUT, SCH ve OSDI ile OKT bulgularımız olan SMD, HRN ve ERM'yi her grup için karşılaştırdık. Çalışmamızda Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 dışında SMD, HRN ve ERM saptanmamıştır.

Grup 3 ve Grup 5'te klinik muayene bulguları ile OKT bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Grup 4'te ise ERM ve SMD olan hastalarda klinik muayene bulgularının

istatistiksel olarak anlamlı olarak daha kötü olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). HRN varlığı ile klinik muayene bulguları arasındada anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



SONUÇLAR

Ana bilim dalımıza başvuran farklı seviyelerde tanı ve tedavi almış DM’li hastalardaki korneal, limbal, skleral değişiklikleri hem birbirleriyle hem de kontrol grubu ile kıyaslayarak ön segment optik koherens tomografi (OKT) yardımıyla ve muayene bulgularına göre değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu amaçla hastalarımızın her birine Snellen eşeli ile EDGK alınmış, biyomikroskopik muayenesinde BUT bakılmış, Schirmer testi uygulanmış ve OSDI anketi yapılmıştır. Daha sonra hastalarımıza SD-OKT ile ön segment OKT çekimi uygulanmıştır.

1. EDGK, NRDM’li hastalardan oluşan Grup 1 ve kontrol olan Grup 6’da 1.0 (tam) idi. Ancak diyabetik retinopati tutulumuyla beraber EDGK azalmaktaydı. Maküler ödemin eşlik etmediği Grup 2’de 0.84, maküler ödemin eşlik ettiği Grup 3-4-5’te ise 0.48-0.47-0.39’dü.
2. Gruplar kendi aralarında BUT açısından incelendiğinde kontrol grubumuzda BUT daha yüksekti.
3. Gruplar kendi aralarında SCH açısından incelendiğinde kontrol grubumuzda SCH daha yüksekti.
4. Gruplar kendi aralarında OSDI açısından incelendiğinde kontrol grubumuzda OSDI daha düşüktü.
5. DM’si olmayan kontrol grubumuzda limbal bölgedeki tüm ölçümler diyabetik göz tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksekti.

6. Limbal epitelyal kalınlık açısından gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında sadece kontrol grubumuz olan Grup 6 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.
7. Kontrol grubumuz olan Grup 6 diğ r tüm gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek skleral kalınlıĝa sahipti. Diyabetin yaratmış olduĝu kendi etkisiyle sklerada incelme yaptığı görüldü. Enjeksiyon yapılan gruplarda ise bu incelmenin daha fazla olduĝu ve mekanik etkinin de incelmeye sebep olduĝu d ş n ld .
8. Skleral kalınlıklar açısından bakıldığında alt temporal kadrandaki skleral kalınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0,05$). Enjeksiyon olan alanın incelmış olduĝu görüldü. Grup 4 ve Grup 5 arasında da incelme olarak fark vardı, Grup 5 deksametazon implant yapılan hasta grubunda sklera kalınlığı daha da azalmıştı ancak istatistiksel olarak anlamlı deĝildi.
9. Kuru göz deĝerlendirmesinde kullanılan testler olan BUT, OSDI, SCH ile SD-OKT için inflamasyon belirteçleri olan SMD, ERM ve HRN korelasyonuna bakıldığında Grup 4 OSDI, BUT, SCH düzeyleriyle Grup 4'teki ERM ve SMD varlıkları istatistiksel olarak birbirleriyle ilişkili olduĝu görüldü.

ÖZET

Diabetes mellitus tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. Değişik toplumlarda görülme sıklığının %1-2 olduğundan bahsedilmektedir. Diyabetik hastalarda yapılan araştırmalarda, korneada değişiklikler, katarakt, sklerada değişiklikler, retinal kapiller iskemik değişiklikler, makula ödemi ve iskemisi, optik nöropati, vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanına kadar değişebilen birçok patoloji görülmüştür. Çalışmamızın amacı ana bilim dalımıza başvuran farklı seviyelerde tanı ve tedavi almış diyabetli hastalardaki korneal, limbal, skleral değişiklikleri hem birbirleriyle hem de kontrol grubu ile kıyaslayarak ön segment optik koherens tomografi yardımıyla değerlendirmektir.

Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Ocak 2020-Ocak 2021 arasında DR tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara diyabetik retinopati tanısı ve optik koherens tomografi fundus floresein anjiyografi ile konulmuştur. Göz tutulumu olmayan diyabetli 20 hastanın 20 gözü, diyabetik makuler ödemi olmayan non-proliferatif diyabetik retinopatili 25 hastanın 25 gözü, non-proliferatif diyabetik retinopatisi olan, diyabetik makuler ödem izlenen ve intravitreal enjeksiyon öyküsü olmayan 29 hastanın 29 gözü, non-proliferatif diyabetik retinopatisi olan, diyabetik makuler ödemi nedeniyle 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanan 21 hastanın 21 gözü, non-proliferatif diyabetik retinopatisi olan, diyabetik makuler ödemi nedeniyle 3 doz intravitreal bevacizumab uygulanan ve sonrasında intravitreal deksametazon implant uygulanan 20 hastanın 20 gözü, hiçbir sistemik ve oküler hastalığı olmayan 20 hastanın 20 gözünün kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalarımızın her birine Snellen eşeli

ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği alınmış, biyomikroskopik muayenesinde gözyaşı kırılma zamanı bakılmış, Schirmer testi uygulanmış ve oküler yüzey hastalık indeksi anketi yapılmıştır. Daha sonra hastalarımıza önce optik koherens tomografi çekimi eğitilmiş teknisyen tarafından uygulanmıştır. Yine aynı teknisyen ile ön segment optik koherens tomografi ölçümleri 4 kadrandan sklera, temporal limbal epitel ve santral kornea ölçümleri alınarak kaydedilmiştir. Bu ölçümler arasında otomatik olmayan ölçümler aynı hekim tarafından manuel olarak 3 tekrarlı ölçülmüş ve ortalamaları kayıt altına alınmıştır.

Çalışmamızda diyabetli hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı ve oküler yüzey hastalık indeksi skorunda anlamlı fark mevcuttur. İntravitreal enjeksiyon yapılan hastalarda enjeksiyon yapılan kadranda hem diğer gruplara göre hem de diğer üç kadranın ortalamasında göre anlamlı olarak incelleme görülmüştür. Ayrıca diyabeti olan tek bir grupta epiretinal membran ve seröz makula dekolmanı olan hastalarda klinik muayene bulgularının istatistiksel olarak anlamlı olarak daha kötü olduğu bulunmuştur.

Bu sonuçlar diyabetli hastalarda ön segment bulgularında sağlıklı hasta grubuna göre kuru göz benzeri semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca intravitreal enjeksiyon yapılan kadranda skleral incelleme saptanmıştır. Tek bir diyabetik grupta da olsa retinal inflamatuvar belirteçlerin ön segment değişikliğiyle birliktelik gösterebileceğini saptadık.

Sonuç olarak intravitreal enjeksiyon yapılırken kadrana değiştirmek faydalı olabilir. Diyabetik hastalarda ön segment patolojileri açısından dikkatli olmak gereklidir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik makula ödemi, diyabetik retinopati, intravitreal enjeksiyon, optik koherens tomografi, ön segment

EVALUATION OF THE EFFECT OF INTRAVITREAL INJECTION IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY BY ANTERIOR SEGMENT OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

SUMMARY

Diabetes mellitus is the most common endocrine disease worldwide. It is mentioned that the incidence is 1-2% in different societies. Many pathologies ranging from corneal changes, cataracts, scleral changes, retinal capillary ischemic changes, macular edema and ischemia, optic neuropathy, vitreous hemorrhage, tractional retinal detachment have been observed in studies on diabetic patients. The aim of our study is to evaluate the corneal, limbal, and scleral changes in diabetic patients who applied to our department with different levels of diagnosis and treatment, with the help of anterior segment optical coherence tomography, by comparing them with each other and with the control group.

The file records of the patients who were followed up and treated with the diagnosis of diabetic retinopathy between January 2020 and January 2021 in the Department of Ophthalmology at Trakya University Medical Faculty Hospital were retrospectively reviewed. Diabetic retinopathy was diagnosed with optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography. 20 eyes of 20 patients with diabetes without ocular involvement, 25 eyes of 25 patients with non-proliferative diabetic retinopathy without diabetic macular edema, 29 eyes of 29 patients with non-proliferative diabetic retinopathy, diabetic macular edema and no intravitreal injection history, 29 eyes of non-proliferative diabetic retinopathy, 21 eyes of 21 patients who received 3 doses of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema, 20 eyes

of 20 patients with non-proliferative diabetic retinopathy, who received 3 doses of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema and then intravitreal dexamethasone implant, 20 eyes of 20 patients without any systemic or ocular disease. Records of 20 eyes were analyzed retrospectively. The best corrected visual acuity was obtained with the Snellen chart for each of our patients, the tear break time was measured in the biomicroscopic examination, the Schirmer test was applied, and the ocular surface disease index questionnaire was performed. Then, optical coherence tomography was applied to our patients by a trained technician. Anterior segment optical coherence tomography measurements were recorded by the same technician by taking sclera, temporal limbal epithelium and central cornea measurements from 4 quadrants. Among these measurements, non-automatic measurements were measured manually by the same physician in 3 repetitions and their averages were recorded.

In our study, when the diabetic patients were compared with the control group, there was a significant difference in Schirmer test, tear break-up time and ocular surface disease index score. In patients who received intravitreal injection, a significant thinning was observed in the injected quadrants compared to both the other groups and the average of the other three quadrants. In addition, in a single diabetic group, clinical examination findings were found to be statistically significantly worse in patients with epiretinal membrane and serous macular detachment.

These results showed that there was a statistically significant increase in dry eye-like symptoms in patients with diabetes compared to the healthy patient group in anterior segment findings. In addition, scleral thinning was detected in the quadrant of intravitreal injection. We found that retinal inflammatory markers could be associated with anterior segment changes, even in a single diabetic group.

As a result, it may be beneficial to change quadrants during intravitreal injection. It is necessary to be careful in terms of anterior segment pathologies in diabetic patients.

Keywords: Anterior segment, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, intravitreal injection, optical coherence tomography

KAYNAKLAR

- 1.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):1217-1228.
- 2.Association AD: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013.
- 3.Watkinson S, Seewoodhary R: Ocular complications associated with diabetes mellitus. *Nurs Stand* 2008, 22(27):51-57; quiz 58, 60.
- 4.Shih KC, Lam KS, Tong L: A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes* 2017, 7(3):e251.
- 5.Coudrillier B, Pijanka J, Jefferys J, Sorensen T, Quigley HA, Boote C, Nguyen TD: Effects of age and diabetes on scleral stiffness. *J Biomech Eng* 2015, 137(7).
- 6.Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, Kohler B, Kloos C, Voigt UA, Meller D, Wolf G, Muller UA, Muller N: Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018, 126(9):570-576.
- 7.T Hikichi NF, J Akiba, Y Azuma, M Takahashi, A Yoshida: Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997, 104(3):473-8.

8. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993, 329(14):977-986.
9. 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. *Lancet* 1998, 352(9131):837-853.
10. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985, 103(12):1796-1806.
11. Moss SE, Klein R, Klein BE: The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998, 105(6):998-1003.
12. Bresnick GH: Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983, 90(11):1301-1317.
13. Lee CM, Olk RJ: Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991, 98(10):1594-1602.
14. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, Garretson BR, Trese MT: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000, 130(2):178-186.
15. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994, 118(4):445-450.
16. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE *et al*: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994, 331(22):1480-1487.
17. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP: Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996, 103(11):1820-1828.

18. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C *et al*: Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016, 123(6):1351-1359.
19. Ferris FL, 3rd, Patz A: Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984, 28 Suppl:452-461.
20. Jonas JB, Spandau UH, Kamppeiter BA, Vossmerbaeumer U, Harder B, Sauder G: Repeated intravitreal high-dosage injections of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006, 113(5):800-804.
21. Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P: Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006, 142(5):794-799.
22. Bitter C, Suter K, Figueiredo V, Prunte C, Hatz K, Surber C: Preservative-free triamcinolone acetonide suspension developed for intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008, 24(1):62-69.
23. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM, Dexamethasone DDSPIISG: Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007, 125(3):309-317.
24. Guigou S, Pommier S, Meyer F, Hajjar C, Merite PY, Parrat E, Rouhette H, Rebollo O, Matonti F: Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2015, 233(3-4):169-175.
25. Li X, Wang N, Liang X, Xu G, Li XY, Jiao J, Lou J, Hashad Y, China Ozurdex in RVOSG: Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients: randomized, sham-controlled, multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018, 256(1):59-69.
26. Kanski JJ BB: Kanski JJ: Kornea, 7. Baskı edn. Oxford; 2011.

- 27.F A: Kornea. In: *Kornea anatomisi*. Birinci baskı edn. Edited by N T: Türk oftalmoloji derneği eğitim yayınları; 2009.
- 28.Gipson IK JN: Anatomy and cell biology of cornea, superficial limbus, and conjunctiva. In: *Albert and Jakobiec's principles and practice of ophthalmology*. edn. Edited by Albert DM MJ. Canada: Saunders Elsevier; 2008: 423-440.
- 29.Ljubimov AV, Saghizadeh M: Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2015, 49:17-45.
- 30.Sun Y, Yung M, Huang L, Tseng C, Deng SX: Limbal Stem Cell Deficiency After Glaucoma Surgery. *Cornea* 2020, 39(5):566-572.
- 31.Dua HS, Shanmuganathan VA, Powell-Richards AO, Tighe PJ, Joseph A: Limbal epithelial crypts: a novel anatomical structure and a putative limbal stem cell niche. *Br J Ophthalmol* 2005, 89(5):529-532.
- 32.McBrien NA, Jobling AI, Gentle A: Biomechanics of the sclera in myopia: extracellular and cellular factors. *Optom Vis Sci* 2009, 86(1):E23-30.
- 33.Weinreb RN: Enhancement of scleral macromolecular permeability with prostaglandins. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001, 99:319-343.
- 34.Keeley FW, Morin JD, Vesely S: Characterization of collagen from normal human sclera. *Exp Eye Res* 1984, 39(5):533-542.
- 35.Olsen TW, Aaberg SY, Geroski DH, Edelhauser HF: Human sclera: thickness and surface area. *Am J Ophthalmol* 1998, 125(2):237-241.
- 36.Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JJ, Geroski DH: Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, 36(9):1893-1903.
- 37.Yoo C, Eom YS, Suh YW, Kim YY: Central corneal thickness and anterior scleral thickness in Korean patients With Open-angle glaucoma: an anterior segment optical coherence tomography study. *J Glaucoma* 2011, 20(2):95-99.

- 38.Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA: Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 2003, 121(4):547-557.
- 39.Nickla DL, Wallman J: The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010, 29(2):144-168.
- 40.Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC: Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008, 146(4):496-500.
- 41.Maria B. Grant GAL: Retinal and Choroidal Vasculature: Retinal Oxygenation. In: *Ryan's Retina*. 6th Edition edn.: Elsevier; 2017: 488-489.
- 42.HD S: Structure and Function of the Neural Retina. In: *Ophthalmology*. Second edn. Edited by Yanoff M DJ. Spain: Mosby; 2004: 771-775.
- 43.DM K: Anatomic Correlates of the Retina. In: *Clinical Ophthalmology*. edn. Edited by TD D. Philadelphia: Harper and Row; 1981: 1-18.
- 44.C A: Anatomi. In: *Temel Göz Hastalıkları*. edn. Edited by Aydın P AY. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2001: 3-25.
- 45.TH W: Anatomy and Clinical Examination of the Eye. In: *Vitreoretinal Surgery*. edn. Edited by TH W. Heidelberg: Springer; 2008: 1-10.
- 46.Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP: The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med* 2010, 10(9):802-823.
- 47.Boulton M, Dayhaw-Barker P: The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. *Eye (Lond)* 2001, 15(Pt 3):384-389.
- 48.Rapp LM, Maple SS, Choi JH: Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41(5):1200-1209.
- 49.Bringmann A, Syrbe S, Gerner K, Kacza J, Francke M, Wiedemann P, Reichenbach A: The primate fovea: Structure, function and development. *Prog Retin Eye Res* 2018, 66:49-84.

50. Hayreh S: Physiological anatomy of the retinal vasculature. In: *The retina and its disorders*. edn. Edited by Besharse JC BD. San Diego, CA, USA: Elsevier Inc.; 2011: 653-660.
51. Weiter JJ, Zuckerman R: The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology* 1980, 87(11):1133-1139.
52. Hayreh SS: The Ophthalmic Artery: Iii. Branches. *Br J Ophthalmol* 1962, 46(4):212-247.
53. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984, 102(4):520-526.
54. Cheung N, Mitchell P, Wong TY: Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010, 376(9735):124-136.
55. Klein R: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995, 18(2):258-268.
56. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW: Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998, 31(6):947-953.
57. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N *et al*: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002, 25(9):1551-1556.
58. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984, 102(4):527-532.
59. Yılmaz MT KŞ, Sargin M, Büyükbeşe A, Şengül A: Chronic complications in longterm type 1 and type 2 diabetic patients with comparable duration of diabetes and poor glycemic control: Turkish Diabetes Chronic Complications Trial-TUDIC results. In: *1st The World Congress on Controversies in Obesity, Diabetes and Hypertension (CODHy)*. Edited by Group TDCCS. Berlin, Germany; 2006.

60. Behl T, Kaur I, Kotwani A: Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2016, 61(2):187-196.
61. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999, 117(11):1487-1495.
62. Diabetes C, Complications Trial /Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM: Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015, 64(2):631-642.
63. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998, 317(7160):703-713.
64. Klein R, Klein BE, Moss SE: Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1997, 157(6):650-656.
65. Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zhang Z: Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *Int Urol Nephrol* 2014, 46(7):1375-1381.
66. Frank RN: Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004, 350(1):48-58.
67. Nathan DM, Group DER: The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014, 37(1):9-16.
68. Zong H, Ward M, Stitt AW: AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2011, 11(4):244-252.
69. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K, Foiles PG, Freedman BI, Raskin P, Ratner RE *et al*: Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004, 24(1):32-40.
70. Grant M, Russell B, Fitzgerald C, Merimee TJ: Insulin-like growth factors in vitreous. Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986, 35(4):416-420.

- 71.Sakai R, Hagiwara N, Matsuda N, Kassanuki H, Hosoda S: Sodium--potassium pump current in rabbit sino-atrial node cells. *J Physiol* 1996, 490 (Pt 1):51-62.
- 72.Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Mott R, Wu M, Boulton M, Lyons TJ, Gao G, Ma JX: Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol* 2009, 175(6):2676-2685.
- 73.Kowluru RA, Odenbach S: Role of interleukin-1beta in the development of retinopathy in rats: effect of antioxidants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004, 45(11):4161-4166.
- 74.Adamis AP: Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol* 2002, 86(4):363-365.
- 75.Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD: Angiogenesis--a new target for future therapy. *Vascul Pharmacol* 2006, 44(5):265-274.
- 76.Idris I, Donnelly R: Protein kinase C beta inhibition: A novel therapeutic strategy for diabetic microangiopathy. *Diab Vasc Dis Res* 2006, 3(3):172-178.
- 77.Nunes S, Ribeiro L, Lobo C, Cunha-Vaz J: Three different phenotypes of mild nonproliferative diabetic retinopathy with different risks for development of clinically significant macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013, 54(7):4595-4604.
- 78.Miller JW, Adamis AP, Aiello LP: Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev* 1997, 13(1):37-50.
- 79.Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991, 98(5 Suppl):786-806.
- 80.Aiello LM: Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003, 136(1):122-135.
- 81.Ferris FL, 3rd: Results of 20 years of research on the treatment of diabetic retinopathy. *Prev Med* 1994, 23(5):740-742.
- 82.Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL, 3rd, Knatterud GL: Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual

loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, 39(2):233-252.

83.Shah KB, Han DP: Proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 2004, 44(4):69-84.

84.Stitt AW: The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol* 2003, 75(1):95-108.

85.G. T: Diyabetik makülopati. In: *Temel Göz Hastalıkları*. 3. Baskı edn. Edited by O'dwyer PA AY. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015: 658-660.

86.Horii T, Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Yoshimura N: Optical coherence tomographic characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010, 150(6):840-848.

87.Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG *et al*: Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013, 120(10):2013-2022.

88.Bressler NM, Chang TS, Varma R, Suner I, Lee P, Dolan CM, Ward J, Ianchulev T, Fine J: Driving ability reported by neovascular age-related macular degeneration patients after treatment with ranibizumab. *Ophthalmology* 2013, 120(1):160-168.

89.Acon D, Wu L: Multimodal Imaging in Diabetic Macular Edema. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018, 7(1):22-27.

90.de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS: A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015, 1:5.

91.Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D: Quantitative Analysis of Three Distinct Retinal Capillary Plexuses in Healthy Eyes Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017, 58(12):5548-5555.

92.Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, Wilson DJ, Huang D, Jia Y: Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016, 134(4):367-373.

- 93.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):1-11.
- 94.Cullen JF, Town SM, Campbell CJ: Double-blind trial of Atromid-S in exudative diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1974, 94(2):554-562.
- 95.Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P *et al*: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366(9500):1849-1861.
- 96.Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991, 98(5 Suppl):757-765.
- 97.Sun W, Oates PJ, Coutcher JB, Gerhardinger C, Lorenzi M: A selective aldose reductase inhibitor of a new structural class prevents or reverses early retinal abnormalities in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2006, 55(10):2757-2762.
- 98.Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, Ishii H, Ballas LM, Jirousek MR, Umeda F, Nawata H, King GL: Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995, 269(2 Pt 1):E239-246.
- 99.Group P-DS: The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005, 54(7):2188-2197.
- 100.Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA: The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991, 266(18):11947-11954.
- 101.Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003, 9(6):669-676.
- 102.Bates DO, Hillman NJ, Williams B, Neal CR, Pocock TM: Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 2002, 200(6):581-597.

- 103.Pierce EA, Foley ED, Smith LE: Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996, 114(10):1219-1228.
- 104.Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, Favard C, Bayard F, Plouet J: Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994, 112(11):1476-1482.
- 105.Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, Amano S, Hida T, Oguchi Y, Adamis AP: VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, 44(5):2155-2162.
- 106.Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, Hicklin DJ, Ellis LM: Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002, 38(8):1133-1140.
- 107.Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N: Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997, 57(20):4593-4599.
- 108.Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E *et al*: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004, 350(23):2335-2342.
- 109.Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W: Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004, 3(5):391-400.
- 110.Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, Zimmer-Galler I, Do DV, Campochiaro PA: Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006, 142(6):961-969.
- 111.Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kreissig I, Degenring RF: Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)* 2005, 19(1):65-71.

- 112.Fialho SL, Rego MB, Siqueira RC, Jorge R, Haddad A, Rodrigues AL, Maia-Filho A, Silva-Cunha A: Safety and pharmacokinetics of an intravitreal biodegradable implant of dexamethasone acetate in rabbit eyes. *Curr Eye Res* 2006, 31(6):525-534.
- 113.Machemer R, Sugita G, Tano Y: Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979, 77:171-180.
- 114.Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA: Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009, 54(1):1-32.
- 115.Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG: Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995, 113(3):325-332.
- 116.Fujimoto JG: Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003, 21(11):1361-1367.
- 117.Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA *et al*: Optical coherence tomography. *Science* 1991, 254(5035):1178-1181.
- 118.Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994, 112(12):1584-1589.
- 119.Menke MN, Sato E, Van De Velde FJ, Feke GT: Combined use of SLO microperimetry and OCT for retinal functional and structural testing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, 244(5):634-638.
- 120.Landa G, Rosen RB, Garcia PM, Seiple WH: Combined three-dimensional spectral OCT/SLO topography and Microperimetry: steps toward achieving functional spectral OCT/SLO. *Ophthalmic Res* 2010, 43(2):92-98.
- 121.Otani T, Kishi S, Maruyama Y: Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999, 127(6):688-693.
- 122.Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, Muraoka Y, Ellabban AA, Yoshimura N: 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):710-717, 717 e711.

123.Shah SP, Patel M, Thomas D, Aldington S, Laidlaw DA: Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2006, 90(1):33-36.

124.Guarnieri A, Carnero E, Bleau AM, Alfonso-Bartolozzi B, Moreno-Montanes J: Relationship between OSDI questionnaire and ocular surface changes in glaucomatous patients. *Int Ophthalmol* 2020, 40(3):741-751.

125.Lv H, Li A, Zhang X, Xu M, Qiao Y, Zhang J, Yu L: Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetic patients. *Acta Ophthalmol* 2014, 92(2):e96-e104.

126.Yamada M, Ogata M, Kawai M, Mashima Y, Nishida T: Substance P in human tears. *Cornea* 2003, 22(7 Suppl):S48-54.

127.Misra SL, Patel DV, McGhee CN, Pradhan M, Kilfoyle D, Braatvedt GD, Craig JP: Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2014, 2014:848659.

128.DeMill DL, Hussain M, Pop-Busui R, Shtein RM: Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2016, 100(7):924-928.

129.Gekka M, Miyata K, Nagai Y, Nemoto S, Sameshima T, Tanabe T, Maruoka S, Nakahara M, Kato S, Amano S: Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. *Cornea* 2004, 23(1):35-37.

130.Aljarousha M, Badarudin NE, Che Azemin MZ: Comparison of Dry Eye Parameters between Diabetics and Non-Diabetics in District of Kuantan, Pahang. *Malays J Med Sci* 2016, 23(3):72-77.

131.Saito J, Enoki M, Hara M, Morishige N, Chikama T, Nishida T: Correlation of corneal sensation, but not of basal or reflex tear secretion, with the stage of diabetic retinopathy. *Cornea* 2003, 22(1):15-18.

- 132.Yu L, Chen X, Qin G, Xie H, Lv P: Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Ophthalmologica* 2008, 222(4):284-291.
- 133.Seifart U, Strempel I: [The dry eye and diabetes mellitus]. *Ophthalmologe* 1994, 91(2):235-239.
- 134.Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL: Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000, 118(5):615-621.
- 135.Hager A, Wegscheider K, Wiegand W: Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009, 247(10):1369-1374.
- 136.Akinci A, Bulus D, Aycan Z, Oner O: Central corneal thickness in children with diabetes. *J Refract Surg* 2009, 25(11):1041-1044.
- 137.Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, Acaroglu G, Karakaya J, Ozkan SS: Is there a correlation between diabetes mellitus and central corneal thickness? *J Glaucoma* 2010, 19(9):613-616.
- 138.Francoz M, Karamoko I, Baudouin C, Labbe A: Ocular surface epithelial thickness evaluation with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011, 52(12):9116-9123.
- 139.Paul RG, Bailey AJ: Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 1996, 28(12):1297-1310.
- 140.Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR: Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin). *Retina* 2007, 27(8):1044-1047.
- 141.Lee SB, Geroski DH, Prausnitz MR, Edelhauser HF: Drug delivery through the sclera: effects of thickness, hydration, and sustained release systems. *Exp Eye Res* 2004, 78(3):599-607.
- 142.Taban M, Lowder CY, Ventura AA, Sharma S, Nutter B, Hayden BC, Dupps WJ, Kaiser PK: Scleral thickness following fluocinolone acetonide implant (Retisert). *Ocul Immunol Inflamm* 2010, 18(4):305-313.

143. Klein R, Moss S: A comparison of the study populations in the Diabetes Control and Complications Trial and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1995, 155(7):745-754.
144. Sugimoto M, Tsukitome H, Okamoto F, Oshika T, Ueda T, Niki M, Mitamura Y, Ishikawa H, Gomi F, Kitano S *et al*: Clinical preferences and trends of anti-vascular endothelial growth factor treatments for diabetic macular edema in Japan. *J Diabetes Investig* 2019, 10(2):475-483.
145. Whisenant J, Bergsland E: Anti-angiogenic strategies in gastrointestinal malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2005, 6(5):411-421.
146. Lynch SS, Cheng CM: Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother* 2007, 41(4):614-625.
147. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, Bonafonte S, Lujan S, Diaz-Llopis M, Restrepo N *et al*: Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009, 116(8):1488-1497, 1497 e1481.
148. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM *et al*: Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014, 121(10):1904-1914.
149. Frizziero L, Parrozzani R, Midena G, Miglionico G, Vujosevic S, Pilotto E, Midena E: Hyperreflective Intraretinal Spots in Radiation Macular Edema on Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Retina* 2016, 36(9):1664-1669.
150. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S: Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009, 116(1):73-79.
151. Vujosevic S, Bini S, Midena G, Berton M, Pilotto E, Midena E: Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res* 2013, 2013:491835.

- 152.Lee H, Jang H, Choi YA, Kim HC, Chung H: Association Between Soluble CD14 in the Aqueous Humor and Hyperreflective Foci on Optical Coherence Tomography in Patients With Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018, 59(2):715-721.
- 153.Vujosevic S, Torresin T, Berton M, Bini S, Convento E, Midena E: Diabetic Macular Edema With and Without Subfoveal Neuroretinal Detachment: Two Different Morphologic and Functional Entities. *Am J Ophthalmol* 2017, 181:149-155.
- 154.Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Otsuka H, Sonoda Y: Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema. *Retina* 2014, 34(4):741-748.
- 155.Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, Wong WT, Provis JM, Langmann T: Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res* 2015, 45:30-57.

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/335	
	PROTOKOL ADI	Diyabetik Retinopati Hastalarda İntravitreal Enjeksiyonun Etkisinin Non-Kontakt Ön Segment Optik Koherens Tomografi ile Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Doç. Dr. Hande GÜÇLÜ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 14/05		
	Tarih: 14.09.2020		
Fakültemiz Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hande GÜÇLÜ'nün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Abdülkadir Can ÇINAR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi			

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşüm ONAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Işık GÖRKER Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişkısı
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL