



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE FARKLI
ANTI-VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH
FAKTÖRLERİN OCT BULGULARI VE HASTALIK
PROGNOZU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Ümit YAPICI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2024



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE FARKLI
ANTI-VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH
FAKTÖRLERİN OCT BULGULARI VE HASTALIK
PROGNOZU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Ümit YAPICI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Emine ÇİLOĞLU**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

4 yıllık uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve bana mesleki hayatımda yol gösterici olacak ahlaki erdemleri aşılayan saygıdeğer hocalarım sayın Prof. Dr. Altan Atakan ÖZCAN'a, Doç. Dr. Emine ÇİLOĞLU'na, Doç. Dr. Yusuf KOÇLUK'a, Doç. Dr. Burcu KASIM'a, Başasistan Dr. Fikret ÜNAL'a, asistanlık sürecimin başından itibaren karşılaştığım her engelde bana omuz veren, haklarını ödeyemeyeceğim ağabeylerim Uzm. Dr. Fatih KAHRAMANOĞLU'na, Uzm. Dr. Halil Emre ÖZDEMİR'e, yakın arkadaşım Dr. İrem EŞGİ KAHRAMANOĞLU'na, tanışmaktan ve çalışmaktan memnuniyet duyduğum asistan arkadaşlarım ile göz hastalıkları kliniğimizin hemşire ve çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında desteklerini her zaman arkamda hissettiğim, varlıklarıyla bana güç veren sevgili hayat arkadaşım Esra POLAT YAPICI ile kıymetli anne ve babama tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Ümit YAPICI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET..	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. RETİNA EMBİRYOLOJİSİ.....	4
2.2. RETİNA ANATOMİSİ.....	4
2.3. RETİNA HİSTOLOJİSİ.....	8
2.3.1. Retina Pigment Epiteli (RPE).....	8
2.3.2. Nörosensöryal Retina	8
2.4. RETİNAL DOLAŞIM	10
2.5. DİYABETİK RETİNOPATİ	11
2.5.1. Epidemiyoloji	12
2.5.2. Risk Faktörleri	12
2.5.3. Patogeneze.....	15
2.5.4. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması.....	18
2.5.4.1. ETDRS Sınıflandırması	18
2.6. DİYABETİK MAKÜLOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM (DMÖ).19	
2.6.1. Diyabetik Makuler Ödem Epidemiyolojisi	19
2.6.2. Diyabetik Maküler Ödem Patofizyolojisi.....	20
2.6.3. Sınıflandırma ve Tanımlamalar	24
2.6.4. Tanı Yöntemleri.....	29
2.6.5. Tedavi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
4. BULGULAR.....	38

5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54



TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ETDRS diyabetik retinopati sınıflandırması.....	25
Tablo 2. Tanıtıcı özellikler	38
Tablo 3. Sistemik hastalık verilerinin enjeksiyon sayısı ile ilişkisi	38
Tablo 4. Uygulanan ajan tipine göre veri tablosu	39
Tablo 5. Tedavi öncesindeki OCT bulguları.....	39
Tablo 6. Optik koherens tomografi bulgularının sonuç görme keskinliği üzerine etkisi.....	40
Tablo 7. Optik koherens tomografi bulgularına göre aflibercept uygulanan gruptaki ortalama enjeksiyon sayıları	40
Tablo 8. Optik koherens tomografi bulgularına göre ranibizumab uygulanan gruptaki ortalama enjeksiyon sayıları	40
Tablo 9. Parametrelerin önce ve sonrası arasındaki farklılıklar	41
Tablo 10. Farklı intravitreal Anti-Vegf tedavisi uygulanan hasta gruplarının 2 yıllık optik koherens tomografi bulgularının değişimi.....	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. EYLEA (Aflibercept) tedavisi alan grubun 0.-1. ve 2. yıldaki santral makula kalınlık değişimi	41
Şekil 2. LUCENTIS (Ranibizumab) tedavisi alan grubun 0.-1. ve 2. yıldaki santral makula kalınlık değişimi	42
Şekil 3. Eksuda önce ve yıl eks bulgularının dağılımı	42
Şekil 4. ERM önce ve yıl ERM bulgularının dağılımı	43
Şekil 5. SRS önce ve yıl SRS bulgularının dağılımı	44
Şekil 6. SRS önce ve LS 1 yıl sonrası bulgularının dağılımı	44
Şekil 7. DRIL önce ve LS2 yıl DRIL bulgularının dağılımı	45



RESİMLER LİSTESİ

<u>Resim No</u>	<u>Sayfa No</u>
Resim 1. Retina tabakalarının histolojik kesiti	6
Resim 2. Retina topografik anatomisi	7
Resim 3. Vitreomaküler traksiyonu olan bir hastanın OCT kesiti.....	26
Resim 4. Epiretinal membranı olan bir hastanın OCT kesiti	27
Resim 5. OCT’de seröz dekolman ile birlikte kistoid maküler ödem görünümü	27
Resim 6. OCT’de retina iç tabakalarında düzensizlik (DRIL-disorganized retina inner layer) görünümü	28



KISALTMALAR LİSTESİ

AVD	: Arka Vitreus Dekolmanı
DM	: Diabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Maküla Ödemi
DR	: Diyabetik Retinopati
ELM	: Dış Limitan Membran
ERM	: Epiretinal Membran
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FFA	: Fundus Floresan Anjiogram
FK	: Fotokoagülasyon
FR	: Fotoreseptör Tabaka
GCL	: Gangliyon Hücre Tabakası
IL-6	: İnterlökin-6
ILM	: İç Limitan Membran
IPL	: İç Pleksiform Tabaka
İFM	: İnterfotoreseptör Matriks
KAMÖ	: Klinik Anlamlı Maküler Ödem
LGN	: Lateral Genikula Nükleusa
NADH	: Nikotinamid Adenin Nükleotidin
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NPDR	: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
OCT	: Optik Koherens Tomografi
ONL	: Dış Nükleer Tabaka
OPL	: Dış Pleksiform Tabaka
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PVD	: Posterior Vitreus Dekolmanı
RD	: Retina Dekolmanı
RNFL	: Retina Sinir Lifi Tabakası
RPE	: Retina Pigment Epiteli

TA	: Triamsinolon Asetonid
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VMT	: Vitreomaküler Traksiyon



ÖZET

Diyabetik Makula Ödemi Tedavisinde Farklı Anti-Vasküler Endotelyal Growth Faktörlerin OCT Bulguları ve Hastalık Prognozu Üzerindeki Etkisi

Amaç: Bevacizumab tedavisine dirençli Diyabetik maküler ödemi (DMÖ) olan ve tedavisine Ranibizumab veya Aflibercept ile devam edilen hastaların, 2 yıllık takiplerde elde edilen OCT kesitlerindeki bulgular ile sonuç görme keskinliği ve hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı arasındaki ilişkiyi değerlendirilmek ve bunun yanında farklı tedavi ajanlarıyla tedavi edilen iki grubun OCT kesitlerini inceleyerek pratik klinikte bize yararlı olabilecek bilgiler edinmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde Ekim 2020 ile Ekim 2022 tarihleri arasında DMÖ tanısı alarak üç ardışık doz yükleme intravitreal Bevacizumab tedavisine yanıt alınamayan, sonrasında tedavisine intravitreal Ranibizumab veya Aflibercept ile devam edilen hastaların dosya ve OCT görüntülerinin retrospektif olarak taranmasıyla oluşturuldu. Hasta dosya kayıtları; hastaların demografik özelliklerini (cinsiyet, yaş), en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerini, göz tansiyonunu, diyabetin evresini, diyabet süresini, ek sistemik hastalık varlığını ve tedavi öncesi HbA1c değerlerini içeriyordu. Hastaların başvuru anındaki OCT (Optik Koherens Tomografi-RS 3000 Advance) görüntüleri, santral foveal kalınlık, seröz makula dekolmanı, yüzeyel ve derin eksüdasyon, epiretinal membran ve retina iç tabakalarında düzensizlik varlığı açısından değerlendirildi. Bu bulguların sıklığı, görme keskinliği ve enjeksiyon sayıları ile olan ilişkileri araştırıldı. Bunun yanı sıra Ranibizumab ve Aflibercept ile tedavi edilen iki farklı grubun tedavi öncesindeki, 1. enjeksiyon sonrasındaki, 1. yıldaki ve 2. yıldaki OCT bulguları değerlendirilerek bu bulguların 2 yıllık süreçteki değişiklikleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 54 hastanın (29 erkek, 25 kadın), 78 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $62,39 \pm 7,142$ yıl idi. Çalışmaya alınan hastaların tümü tip 2 diyabet idi. Ortalama hastalık süresi $17,16 \pm 4,89$ yıl olarak saptandı. Hastaların tedavi öncesi ortalama HbA1c değeri $9,04 \pm 1,45$ idi. Çalışmaya alınan 78 göz 24 ay takip edildi. 45 göz intravitreal Aflibercept, 33 göz intravitreal Ranibizumab ile tedavi edildi. 1. yıl sonundaki ortalama enjeksiyon sayısı $5,16 \pm 0,93$ iken, 2 yıl sonunda bu sayı $7,42 \pm 1,78$ idi. Başvuru anında incelenen gözlerde ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği $0,25 \pm 0,18$ iken, 2 yıl sonunda $0,19 \pm 0,16$ idi. Tedavi öncesi ortalama santral makula kalınlığı $461,35 \pm 122,29$ mikron iken, 2 yıl sonunda $410,4 \pm 155,6$ mikron ölçüldü. Gözlerin 44 (%56,4)'ünde seröz makula dekolmanı, 34 (%43,6)'ünde eksüdasyon, 18 (%23,1)'inde epiretinal membran, 55 (%70,5)'inde retina iç tabakalarında düzensizlik varlığı görüldü. Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesindeki epiretinal membran ve eksüdasyon varlığının final görme keskinliği üzerinde anlamlı bir etkisi yokken, seröz dekolman ve retina iç tabakalarında düzensizlik varlığı final görme keskinliğini anlamlı olarak düşürmekteydi ($p < 0,05$). Hem aflibercept hem de ranibizumab ile tedavi edilen gruplarda tedavi öncesi santral makula kalınlığı ile 2 yılın sonundaki hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı arasında pozitif yönde anlamlı bir

korelasyon saptandı. Ayrıca retina iç tabakalarında düzensizlik varlığında her iki grupta da enjeksiyon sayıları anlamlı artış gösteriyordu ($p<0,001$). Aflibercept tedavi grubunda santral maküler kalınlığı 1. yıl ve 2. yıl sonunda anlamlı olarak düşüş gösterdi. Her iki tedavi grubunda da 1. yılda seröz makula dekolmanı olan hasta sayısında anlamlı bir düşüş saptandı. İki tedavi ajanının da epiretinal membranı ve eksüdasyonu olan hasta sayılarında azaltıcı bir etkisi görülmedi. Retina iç tabakalarında düzensizlik varlığı olan hasta sayısının 2 yıl sonunda her iki tedavi grubunda da artış gösterdiği saptandı.

Sonuç: DMÖ hastalarındaki OCT bulgularının, hastalara uygulanan enjeksiyonun sayısını ve sonuç görme keskinliğini etkilediği görülmektedir. Seröz dekolman ve retina iç tabakalarında düzensizlik varlığı sonuç görme keskinliği düşürmektedir. Tedavi öncesindeki OCT’de santral makula kalınlığının yüksekliği ve retina iç tabakalarında düzensizlik varlığı enjeksiyon sayısını etkilemektedir. Her iki ajan da OCT bulgularının bir kısmında belirgin anatomik iyileşme sağlarken, iki ajanında iyileştirici etkisini hastaların uzun hastalık süresi ve kötü hastalık kontrolüne sahip olmaları sınırlandırmıştır. Retinanın mikrovasküler yapısına hasar veren sistemik faktörlerin kontrolünün, DMÖ tedavisinin önemli bir basamağı olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept, ranibizumab, diyabetik maküla ödemi, optik koherens tomografi

ABSTRACT

The Effect of Different Anti-Vascular Endothelial Growth Factors on OCT Findings and Disease Prognosis in the Treatment of Diabetic Macular Edema

Purpose: To evaluate the relationship between the findings on OCT sections obtained at 2-year follow-up, visual acuity and the number of injections administered to patients with Diabetic macular edema (DME) resistant to bevacizumab treatment and whose treatment was continued with Ranibizumab or Aflibercept, as well as to evaluate the relationship between the findings in the OCT sections obtained during the 2-year follow-up and the number of injections administered to the patients. To obtain information that may be useful in practical clinical practice by examining the OCT sections of two groups.

Materials and Methods: Our study was conducted in the Retina unit of the Ophthalmology Department of Health Sciences University (SBÜ) Adana City Training and Research Hospital, between October 2020 and October 2022, for patients who were diagnosed with DME and did not respond to three consecutive doses of loading intravitreal Bevacizumab treatment, and were subsequently treated with intravitreal Ranibizumab or Aflibercept. It was created by retrospectively scanning the files and OCT images of the patients who were continued. Patient file records; It included the demographic characteristics of the patients (gender, age), best-corrected visual acuity, eye pressure, stage of diabetes, duration of diabetes, presence of additional systemic disease and pre-treatment HbA1c values. OCT (Optical Coherence Tomography-RS 3000 Advance) images of the patients at the time of admission were evaluated in terms of central foveal thickness, serous macular detachment, superficial and deep exudation, and the presence of irregularities in the epiretinal membrane and retinal inner layers. The frequency of these findings and their relationship with visual acuity and number of injections were investigated. In addition, the OCT findings of two different groups treated with Ranibizumab and Aflibercept before treatment, after the first injection, at the 1st year and at the 2nd year were evaluated and the changes in these findings over the 2-year period were examined.

Results: 78 eyes of 54 patients (29 men, 25 women) were included in the study. The average age of the patients was 62.39 ± 7.142 years. All patients included in the study had type 2 diabetes. The average disease duration was found to be 17.16 ± 4.89 years. The average HbA1c value of the patients before treatment was 9.04 ± 1.45 . 78 eyes included in the study were followed for 24 months. 45 eyes were treated with intravitreal Aflibercept and 33 eyes were treated with intravitreal Ranibizumab. While the average number of injections at the end of the 1st year was 5.16 ± 0.93 , this number was 7.42 ± 1.78 at the end of the 2nd year. While the average best-corrected visual acuity in the eyes examined at the time of admission was 0.25 ± 0.18 , it was 0.19 ± 0.16 at the end of 2 years. While the average central macular thickness before treatment was 461.35 ± 122.29 microns, it was measured as 410.4 ± 155.6 microns after 2 years. Serous macular detachment in 44 (56.4%) of the eyes, exudation in 34 (43.6%), epiretinal membrane in 18 (23.1%), irregularity in the inner layers of the retina in 55 (70.5%). its

existence was seen. While the presence of epiretinal membrane and exudation before treatment had no significant effect on final visual acuity in both treatment groups, the presence of serous detachment and irregularity in the inner layers of the retina significantly reduced final visual acuity ($p<0.05$). A significant positive correlation was detected between pre-treatment central macular thickness and the number of injections administered to patients at the end of 2 years in both aflibercept and ranibizumab-treated groups. Additionally, in the presence of irregularity in the inner layers of the retina, the number of injections increased significantly in both groups ($p<0.001$). In the aflibercept treatment group, central macular thickness decreased significantly at the end of the 1st and 2nd years. A significant decrease was detected in the number of patients with serous macular detachment at 1 year in both treatment groups. Neither treatment agent had a reducing effect on the number of patients with epiretinal membrane and exudation. It was determined that the number of patients with irregularities in the inner layers of the retina increased in both treatment groups after 2 years.

Conclusion: OCT findings in DME patients appear to affect the number of injections administered to patients and the resulting visual acuity. The presence of serous detachment and irregularity in the inner layers of the retina decreases visual acuity. The high central macular thickness and the presence of irregularities in the inner layers of the retina on OCT before treatment affect the number of injections. While both agents provide significant anatomical improvement in some of the OCT findings, the curative effects of both agents were limited by the patients' long disease duration and poor disease control. Control of systemic factors that damage the microvascular structure of the retina appears to be an important step in the treatment of DME.

Keywords: Aflibercept, ranibizumab, diabetic macular edema, optical coherence tomography

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); insülin üretimi ve etkisindeki kusurlardan kaynaklanan ve bunun sonucunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla birlikte seyreden metabolik ve kronik bir hastalıktır. Diyabetin yaygın görülen tipleri, pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ve insülinin mutlak eksikliğinin görüldüğü tip 1 diyabet ve insüline karşı direncin hiperglisemiye yol açabildiği tip 2 diyabettir (1).

Diyabet tüm dünyada epidemi seviyelerine ulaşan ciddi bir halk sağlığı sorunudur (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu 2021 yılı verilerine göre tüm dünyada 20-79 yaş aralığında 537 milyon insan (%10,5) diyabet hastasıdır. Bu sayının 2045 yılında 783 milyona (%12,2) kadar ulaşacağı öngörülmektedir. Ayrıca 240 milyon insanın da teşhis edilmemiş diyabetle yaşadığı tahmin düşünülmektedir. Ülkemizde ise 20-79 yaş arasında 9 milyon (%15,9) diyabetli hasta bulunmaktadır. Avrupa bölgesinde en yüksek diyabet prevalansına sahip olan Türkiye, 2021 yılındaki UDF verilerine göre dünya genelinde ilk 10 ülke arasında yer almazken 2045 yılında ise kendine 10.sıradan yer bulacağı tahmin edilmektedir (3). 1998 ve 2010 yıllarında yapılmış, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) -1 (%7,2) ve TURDEP-2 (%13,7) ile de ülkemizde diyabet prevalansının %90'a yakın arttığı görülmüştür (4,5).

Vücudun neredeyse her dokusunda patolojik değişimlere neden olan diyabet; kardiyovasküler morbidite ve mortalite, böbrek yetmezliği, körlük ve amputasyonların önde gelen sebeplerini oluşturmaktadır (6).

Diyabetin göze etkisi ilk kez 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında kuru göz, kornea bozukluklar, yara iyileşmesinde bozukluk, katarakt, retinopati, optik nöropati, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanının da diyabet ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (7).

Diyabetik retinopati (DR) günümüzde üretken çağdaki nüfus içindeki körlüğün ilk nedenini oluşturmaktadır (8). Tanı konmasından sonraki hastalıkla birlikte geçen 15 yıl içinde diyabetik retinopati proliferatif aşamaya evrilmektedir (8-12).

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), DR'li hastalardaki görmenin azalmasından esas sorumludur ve 20 yıl ve üzeri DR'si olan hastaların yaklaşık üçte birinde

görülmektedir. DMÖ, retina kapillerlerindeki geçirgenliğin artması ve plazma bileşenlerinin sızması sonucu oluşan makülanın kalınlaşması durumudur. DMÖ önlenmesi ve tedavisi hususunda farklı tedavi ve öneriler mevcuttur (13). Ancak uluslararası kabul gören iki çalışma; ‘Diabetes Control and Complications Trial’ (14) ve ‘United Kingdom Prospective Diabetes Study’ (15) grupları çalışmalarına göre iyi regüle kan şekeri seviyelerinin DMÖ gelişimini %23 oranında azalttığı görülmüştür. Bir başka çalışma olan Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması ‘Early Treatment Diabetic Retinopathy Study’ (ETDRS) sonuçlarına göre fokal maküler lazer fotokoagülasyonun (FK) %50 tedavi edici olduğu görülmüştür (16). Fakat bu hastaların %3’lük kısmında 15 harflik görme artışı izlenmesine rağmen, %12’sinde ETDRS ölçeğine göre 15 harflik görmede azalma tedavinin yararı konusunda şüpheye sebep olmaktadır. Ayrıca bu hastaların %24’ünün 36 aylık takiplerinde makülayı da kapsayan retinal kalınlaşma dikkati çekmektedir (17). Yapılan çalışmalarda diffüz DMÖ tedavisinde maküler grid lazer FK uygulamasının da DMÖ’de gerileme ve görme artışı sağladığı tespit edilmiştir (17,18). Dirençli vakalardaki tedavide maküler grid lazer fotokoagülasyonun başarısızlığı üzerine vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri veya kortikostereoidler gibi medikal seçenekler ön plana çıkmıştır (19).

Anti-VEGF ajanlar günümüzde özellikle santrali etkileyen maküler ödem tedavisinde ilk seçenek olmuştur. Bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept başlangıç görme keskinlikleri iyi olan hastalarda olumlu sonuçlar vermektedir (20). Aflibercept ve ranibizumab hem DMÖ hem de DRde kullanım için FDA onayına sahiptir (21). Bevacizumab intravitreal enjeksiyonu DMÖ tedavisinde etkilidir fakat FDA onayı bulunmamaktadır (22).

Optik Koherens Tomografi (OCT), retina dokusunun yüksek rezolüsyonlu kesitlerle niceliksel olarak gösterilmesine yarayan invaziv ve kontakt olmayan bir görüntüleme yöntemidir (23). OCT, DR’nin tanısı ve takibine, retinanın iç yapısı ve vitreoretinal ara yüzün değerlendirilmesinde sağladığı bilgilerle önemli bir konuma yükselmiştir. OCT kullanımıyla DMÖ’nün objektif olarak takip edilebilmesinin yanında, OCT ile tanımlanabilen seröz makula dekolmanı gibi mikropatolojilerin değerlendirilmesi mümkün kılınmıştır (25,26). Günümüzde OCT, DMÖ’nin tanısı ve takibinde altın standart olarak görülmektedir. OCT sayesinde retina anatomik tabakalarının detaylı incelenebilmesi, özel durumların da saptanabilmesi ile pek çok

yeni tanım terminolojiye eklenmiştir. Günümüzde intravitreal anti-VEGF ilaçların etkinliği OCT'nin yardımıyla değerlendirildiğinden, tedavinin takibinde OCT yeri sağlamlaşmıştır.

Bu çalışmada, DMÖ nedeniyle üç ardışık yükleme intravitreal Bevacizumab tedavisi uygulanan ve yanıt alınamayan hastaların tedavisine intravitreal Ranibizumab veya Aflibercept ile devam edilmiştir. 2 yıllık takiplerde kaydedilen OCT kesitlerindeki bulgular ile sonuç görme keskinliği ve hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı arasındaki ilişkiyi değerlendirilmek ve bunun yanında farklı tedavi ajanlarıyla tedavi edilen iki grubun OCT kesitlerini inceleyerek pratik klinikte bize yararlı olabilecek bilgiler edinmeyi amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA EMBİRYOLOJİSİ

Retina embriyolojik olarak, optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermin invajinasyonu sonucu oluşur. Bir boşluk ile birbirinden ayrılan nöral ektoderm dış hücre katından retina pigment epitelini, iç hücre katından ise nörosensöriyel retinayı oluşturur. Gestasyonun 12. haftasında nöroektodermin iç hücre katından iki nöroblastik tabakaya ayrılır. Ayrılan bu nöroblastik tabakalardan iç kısımda olanı ganliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, müller hücreleri ve amakrin hücrelerini meydana getirir. Dış nöroblastik tabaka ise bipolar ve horizontal hücreleri meydana getirir. Fotoreseptör tabaka da yine dış nöroblastik tabakadan oluşmaktadır. Gestasyonun 24.-25. haftalarına doğru retinal katların son anatomik kompozisyonu tamamlanmış olur. Ancak makula bölgesi doğumda halen immatürdür. Doğumdan sonra 4. aya kadar makula gelişimine devam edebilir (27,28).

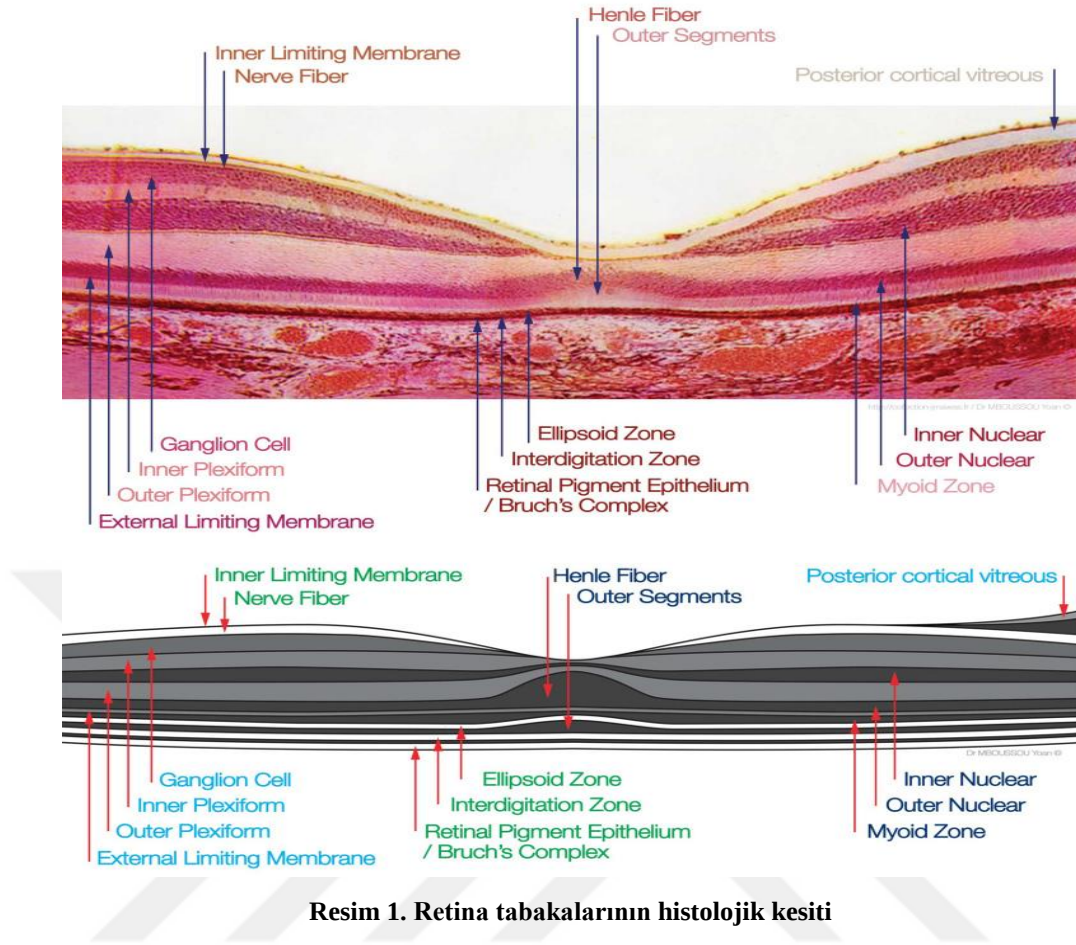
2.2. RETİNA ANATOMİSİ

Retina, göz küresinin içi kısmında bulunan, önde vitreus, arkada koroid ile komşu olan nöral kısımdır. Globun 2/3 arka kısmına uzanır.

Retina, periferde siliyer cisimden ayrılan bölümü olan ora serrataya kadar devam eder. Ora serrata limbusun 8,5 mm posteriorunda, ekvatorun 6 mm anteriorunda konumlanmaktadır. Retina kalınlığı periferden santrale doğru kalınlaşır. Kalınlık ora serratada 0,1 mm, ekvatorunda 0,2 mm iken optik sinir yakınında 0,56 mm kadardır. 2 ana işlevsel katmandan oluşur. İçte gelen ışığın algılanmasında kritik önemde hücrelerin bulunduğu nörosensöriyel katman, dışta ise destek görevini üstlenen retina pigment epiteli (RPE) bulunur. Bu iki tabaka arasında potansiyel anatomik bir boşluk blunur. Bu anatomik boşluğa ‘subretinal alan’ denilmektedir. Nörosensöriyel katman ön segmente gelindiğinde siliyer cismin pigmentsiz epitel hücresi ile devam ederken, RPE katmanı ise siliyer cismin pigmentli epitel hücresi olarak devam eder.

Retina histolojik olarak 10 tabakaya ayrılır. Bunlar içten dışa doğru:

- İç limitan membran (ILM); PAS pozitif gerçek membran yapısında, Müller hücrelerin ayaksı çıkıntılarının oluşturduğu membran yapısıdır. Retina iç yüzeyini tamamen örter.
- Retina sinir lifi tabakası (RNFL); Demiyelinize gangliyon hücre aksonlarının birleşmesiyle oluşan bu yapı retina yüzeyine paralel seyrederek Makular bölgeden optik diske arkuat hattına benzer biçimde yay şeklinde uzanırlar. Optik diske ulaşan aksonlar burada dik bir açı yaparak lamina kribrosadan geçer ve bu noktadan sonra myelinleşerek optik sinir anatomisine uygun ilerler.
- Gangliyon hücre tabakası (GCL); Görme yolağının 3.sıra nöronları olan gangliyon hücrelerinin nükleusları ve nöroglial hücrelerin oluşturduğu tabakadır.
- İç pleksiform tabaka (IPL); Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerinin sinaps yaptığı tabakadır.
- İç nükleer tabaka (ILM); Görme yolağının 2. sıra nöronları olan bipolar hücrelerinin gövde ve nükleuslarıyla birlikte horizontal ve amakrin hücrelerinin nükleuslarının bulunduğu tabakadır.
- Dış pleksiform tabaka (OPL); Fotoresptör hücrelerin, bipolar ve horizontal hücre dentritleriyle sinaps yaptığı tabakadır.
- Dış nükleer tabaka (ONL); Fotoresptör hücre nükleuslarının oluşturduğu tabakadır.
- Dış limitan membran (ELM); Fotoresptör ve Müller hücrelerinin bağlantı bölgeleri oluşturur.
- Fotoresptör tabaka (FR)
- Retina pigment epiteli (RPE)



Makula, görme fonksiyonun sağlayan retinanın göz küresinin arka kutbunda bulunan en önemli alanıdır. Optik disk temporalinde, retinanın üst ve alt vasküler arkuatlarının arasında yer alır ve çapı 5.5 mm kadardır. Görme alanının yaklaşık 20 derecelik alanını oluşturur. Makula merkezi, optik diskten yaklaşık 4.5 mm horizontal, yaklaşık 0.6-0.8 mm vertikal olarak infratemporalde konumlanır.

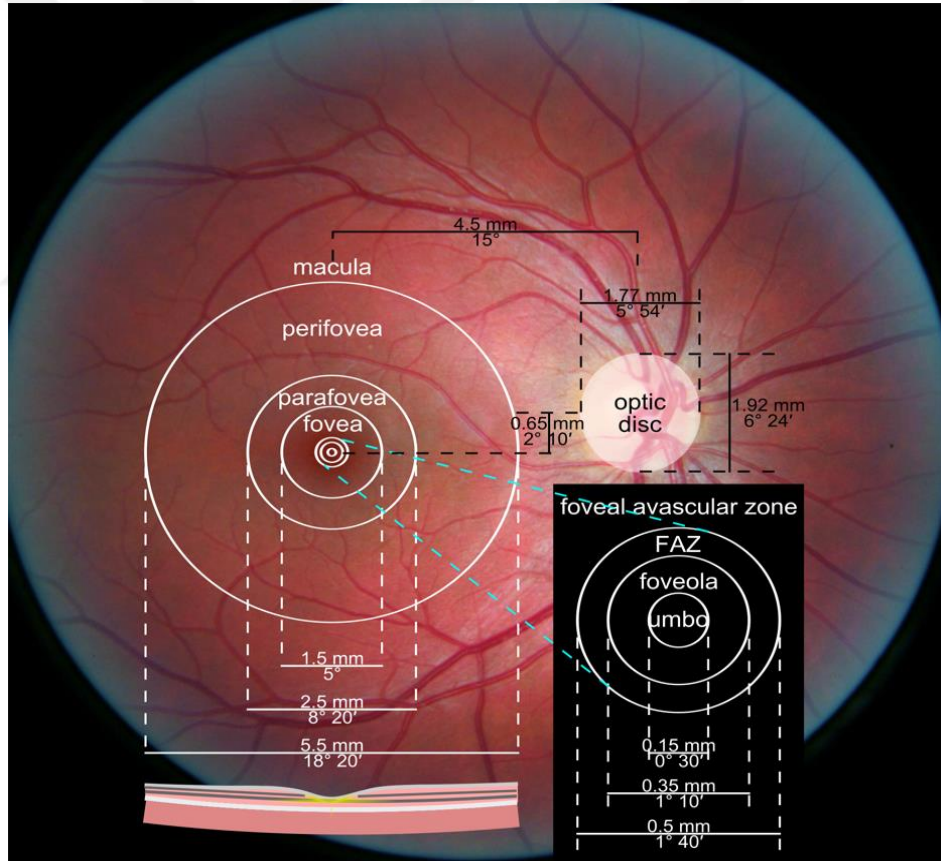
Makula merkezinde yaklaşık 1,5 mm çaplı fovea yer almaktadır. Bu alan yüksek çözünürlükte ve renkli görmeyi sağlar. Ayrıca görme alanının yaklaşık 5 derecelik alanına tekabül eder. Koni hücreleri en yoğun olarak foveada bulunur. Foveanın yapısı retinanın diğer bölgelerinden farklı olarak özelleşmiştir. Burada iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, gangliyon hücreleri ve sinir lifi tabakası bulunmaz.

Foveada retinanın diğer bölgelerinden farklı olarak santral 500 mikronluk alanında retinal vasküler yapılar içermez. Bu bölgeye foveal avasküler zon (FAZ) denilmektedir.

FAZ'ın merkezi 350 mikronluk alanında ise sadece koni hücreleri içeren foveola yer almaktadır. 150 mikronluk merkezi alanda ise fundus muayenesinde reflesi alınan küçük çukur görünümü sağlayan umbo (clivus) bulunur. Bu bölge milimetrekarede 385 bin kon sayısı ile retinanın en yoğun kon içeren ve en yüksek çözünürlükte görmenin sağlandığı alandır.

Foveayı çevreleyen 500 mikronluk alana ise parafovea denilmektedir. Bu bölgede iç nükleer ve ganglion hücre tabakalarının hücre sayısı artar ve belirginleşir.

Perifovea ise 1500 mikron çapındadır ve fovea merkezine en uzak noktası 2750 mikrondur. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve bipolar hücre tabakası içerir. Perifoveanın dış kısmı ise periferik retina olarak adlandırılır. Periferik retina ora serrataya kadar devam eder (29,30).



Resim 2. Retina topografik anatomisi

2.3. RETİNA HİSTOLOJİSİ

2.3.1. Retina Pigment Epiteli (RPE)

En dışta bulunan hegzogonal, tek sıralı, pigmentli hücrelerdir. Bazal yüzey komşulunda koroid, apikal yüzey komşuluğunda nöral retina bulunur. Makulada daha uzun ve daha fazla melanozomlu iken, ora serrataya yaklaştıkça daha kuboid ve daha az melanozomlu hale gelirler. Apikal yüzeyde bulunan mikrovilluslar fotoreseptör dış segmentlerin uçlarını sararak destek görevini sağlar. En önemli görevleri; dış kan retina bariyerini oluşturmak ve devamlılığını sağlamak, A vitamini metabolizmasını ve rodopsin sentezini düzenlemek, ışık absorpsiyonu sağlamak, fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu ve subretinal alandaki sıvı ve besin kontrolünü sağlamaktır. Birbirine komşu RPE hücreleri birbirine zonula okludens ve zonula adherens adı verilen sıkı bağlantı birimleriyle tutunurlar. Bu yapılar dış kan retina bariyeri için önemlidir. Zonula okludensler su ve iyonların serbest geçişini de engellemektedirler. Melanin ve lipofuksin olmak üzere 2 tip pigment içerirler (32).

Melanin: Melanozom denilen sitoplazmik granüllerde ihtiva edilirler. Melanin serbest radikallerin nötralizasyonunda ve uzaklaştırılmasında önemi olan bir ajandır. Aynı zamanda optik yolların ve foveanın gelişiminde de rol aldığı düşünülmektedir (33).

Lipofuksin: Yaşlanma ile birlikte biriken RPE pigmentidir. RPE hücrelerinin artık son ürünleri oldukları düşünülmektedir (33).

2.3.2. Nörosensöryal Retina

- Fotoreseptör hücreler
- Bipolar hücreler
- Ganglion hücreleri
- Amakrin ve horizontal hücreler
- Destek hücreleri

Fotoreseptör hücreler: Rod ve kon denilen ışık fotonlarını absorbe edebilme yetisine sahip pigment içeren özel reseptör hücrelerdir. İçerdikleri pigmentler ışık enerjisi ile aktiflenir. Rodlar loş ışık ortamında daha aktifken; konlar daha aydınlık ortamda aktiftirler. Histolojik olarak 6 kısımdan oluşurlar.

- **Dış Segment:** Işıkla aktiflenen pigmentlerin bulunduğu kısımdır. Apikal kısme RPE'ye, bazal kısmı iç segmente bakar.
- **İç Segment:** Organellerin bulunduğu kısımdır.
- **Silyum:** İç ve dış segmentin bağlantısını sağlar.
- **Dış Lif:** İç segmentten hücre gövdesine ilerler.
- **Hücre Gövdesi:** Çekirdeği bulundurur.
- **İç Lif:** Bipolar ve horizontal hücreler ile sinaps yapan kısımdır.

Nöral retinanın RPE'ne yakın bulunmasında göz içi basıncı (GİB), osmotik basınç, RPE boyunca sıvı transportu ve vitreus gibi pasif kuvvetlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca protein ve glikozaminglikanlardan oluşan ve yüksek koherense sahip interfotoreseptör matriks (İFM) de bu yapıya destek sağlar. İFM fotoreseptör ve epitelyum hücrelerine sıkıca bağlanarak onları kuşatır. Fotoreseptörlerin optimum ışık yakalaması için gerekli şartları oluşturmada rol oynar. Ama yine de tüm bu faktörlere rağmen retina dekolmanı (RD) görülebilir.

Bipolar hücreler: Vizüel yolakta 2. nöronu oluştururlar. Dendritleri; fotoreseptör ve horizontal hücrelerle, aksonları amakrin ve gangliyon hücreleri ile sinaps yapar. Fotoreseptör hücrelerden aldığı bilgiyi horizontal, amakrin ve gangliyon hücrelerine aktarır. Amakrin hücrelerden geri bildirimleri alır ve interpleksiform nöronlarla bağlantı kurar.

Gangliyon hücreler: Vizüel yolağın 3.nöronunu oluşturur. W, Y ve X olmak üzere 3 tipte ganliyon hücresi bulunmaktadır.

W hücreler: Orta beyine refleksif göz hareketleri ve pupiller tepkilere ait bilgileri iletir.

Y hücreleri: Lateral genikula nükleusa (LGN) bilgi taşır.

X hücreleri: Görsel ayırma ait tepkileri LGN'ye taşır.

Her ganliyon hücresi tek bir aksonla hücre gövdesinden ayrılarak retina iç yüzeyine paralel seyreder. Tüm aksonlar optik disk içinde birleşerek göz küresinden ayrılırlar. Gangliyon hücre aksonlarının %90'a yakını LGN'de sonlanırken, kalan %10 pupiller refleksler ve sirkadiyen ritim ile ilgili süreçlere bilgi aktarmak üzere subtalamik nöronlara karışır (33).

Horizontal Hücreler: Birbirlerine geniş bir gap junction ağıyla bağlı retinal yüzeye paralel şekilde iletişimi organize eden hücrelerdir. Fotoreseptör, bipolar hücreler

ve kendi aralarında sinapslar yaparak fotoreseptörlere inhibitör geribildirim, bipolar hücrelere ise inhibitör ileri bildirim yaparlar. Konlar yanıtlarında etkiliyken, rodler üzerinde etkileri yoktur (34).

Amakrin Hücreler: İç pleksiform tabakaya kadar ulaşabilen geniş dallanmalar içeren sitoplazması bol, çok parçalı büyük nükleuslu çok sayıda dentrite sahip aksonu olmayan hücrelerdir. Gangliyon hücrelerine gelen bilgilerin düzenlenmesinde görev alırlar (34).

İnterpleksiform nöronlar: Amakrin hücreler arasında bulunurlar. İç retinal tabakadan dış retinal tabakaya geri bildirimde önemlidirler. Presinaptik ve postsinaptik sonlanımları mevcuttur. Fotoreseptör hücrelerine presinaptik olarak bağlanırlar (35).

Nörogial destek hücreler: Müller hücreleri, mikroglial hücreler ve astrositler bu gruptaki hücrelerdir. Nöral sinyal üretiminde rol almazlar fakat travma, enfeksiyon vb. inflamatuvar süreçlere cevapta ve yapısal destek sağlamada rol oynarlar.

2.4. RETİNAL DOLAŞIM

Gözün arteriyel kan dolaşımını internal karotid arterin dalı olan oftalmik arter ile sağlar. Retina vücudun geri kalanından metabolik ihtiyaçları ve birim başına tüketilen oksijen miktarı olarak farklılık gösterir. Bu metabolik ihtiyacı karşılayabilmek için özelleşmiş bir dolaşım sistemi bulundurmaktadır. Fotoreseptör ve RPE'den oluşan dış 1/3'lük dış kısım koroidal dolaşımdan, 2/3'lük iç kısım ise santral retinal arterden beslenir. Bu iki kısım fizyolojik farklılıklar içermektedir. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve metabolitlerin transferine daha uygun iken, retinal dolaşım daha düşük akımlı ve daha seçici geçirgen bir sistemdir. Retinal dolaşımın otonom sinir sistemi innervasyonu olmadığından özellikle karbondioksit gibi metabolik son ürün birikimleri, pH ve metabolik ihtiyaçlardaki değişiklikler gibi yerel faktörler dolaşımını etkileyebilir (36).

Santral retinal arter gözün yaklaşık 15 mm gerisinden optik siniri penetre eder ve optik sinir içinde santral retinal ven ile birlikte seyreder. Optik diskte superior ve inferior dallarına ayrılan bu ana damarlar diskin hemen kenarında da nazal ve temporal dallara bölünür. Bu dört majör vasküler dal arasında bağlantı bulunmazken, her dal kendi kadranının vasküler beslenmesini sağlar. İç limitan membran bu damarların üstüne örtmektedir.

Retina iki adet ana kapiller ağı içermektedir. Bunlar sinir lifi tabakasında bulunan yüzeyel kapiller ağı ve iç nükleer tabakada bulunan derin kapiller ağıdır. Fovea merkezindeki yaklaşık 500 mikron çaptaki özelleşmiş alan ise kapillerler içermez. Retina damarlarının duvarlarında tek sıra endotel hücreleri yer almaktadır. Bu endotelilerin arasındaki zonula okludens denilen sıkı bağlantı birimleri iç-kan retina bariyerini oluşturmaktadır. Bu yapıyı çepeçevre saran perisit denilen özelleşmiş hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler kontraktıl işlevleri sayesinde retinal dolaşımın düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir.

Venler, arterler ile birlikte optik siniri katederler. Retina yüzeyinde arterlere göre vitreusa daha yakın seyrederek. Retinanın venöz drenajını ise tek başına santral retinal ven yapar. Optik sinirden çıkan ven, direkt olarak kavernoöz sinüse dökülür.

Oftalmik arterin santral retinal arterden sonraki dalları olan kısa ve uzun posterior siliyer arterler, optik sinir etrafından globu penetre ederler. Koroidi besleyen koriyokapiller ağın ön kısmı, anterior siliyer arterlerden ve uzun posterior siliyer arterlerden beslenir. Arka koriyokapiller ağı ise kısa posterior siliyer arterlerden beslenir.

Koroid, içten dışa fenestratalı kapillerlerden oluşan koriyokapilleris, ortada orta çaplı koroidal damarları içeren Sattler katmanı, en dışta geniş çaplı koroidal damarları içeren Haller katmanı olmak üzere üç ana tabakadan meydana gelmektedir. Koriyokapilleristeki kan toplayıcı venüllere geçer. Bu venüller birleşerek dört kadrantdaki ampullaları oluşturur. Bunlar da vorteks venleri olarak devam ederek superior oftalmik vene dökülmektedirler.

2.5. DİYABETİK RETİNOPATİ

Diabetes mellitus (DM), insülin üretimi ve etkisindeki kusurlardan kaynaklanan ve bunun sonucunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla birlikte seyreden metabolik ve kronik bir hastalıktır. Diabetin yaygın görülen tipleri, pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ve insülinin mutlak eksikliğinin görüldüğü tip 1 diyabet ve insüline karşı direncin hiperglisemiye yol açabildiği tip 2 diyabetir (1). Diabetes mellitus multisistemik komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır. DM'nin neden olduğu mikrovasküler komplikasyonlardan biri de DR'dir. Gelişmiş ülkelerdeki 20-75 yaş grubu arasında görülen körlüğün en sık nedeni DR'dir (8).

Günümüzde DM insidansın ve prevalansındaki artış ile yaşam sürelerinin uzaması, kötü beslenme, obezite ve sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ciddi anlamda ilişkilidir (3). Hastalık kronik ve progresif olmakla beraber, seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar görülebilmektedir. Göz, böbrek, kalp damar endotelini doğrudan etkilemesi nedeniyle ana hedef organlarıdır.

DR'nin tanımı hiperglisemi veya insülinin dolaşımdaki ve dokulardaki etkinliğinin yetersizliği sonucu meydana gelen, retina arteriyollerin, venüllerin ve kapillerlerin birlikte etkilendiği spesifik bir anjiopati ve bununla birlikte görülen nöropati olarak yapılmaktadır (37).

2.5.1. Epidemiyoloji

Dünyada diyabet prevalansı her geçen gün artış göstermektedir. Nüfus artışı, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı ve obezite prevalans artışının önemli nedenlerindendir. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2021 yılı verilerine göre tüm dünyada 20-79 yaş aralığında 537 milyon insan (%10,5) diyabet hastasıdır. Bu sayının 2045 yılında 783 milyona (%12,2) kadar ulaşacağı öngörülmektedir. Ayrıca 240 milyon insanın da teşhis edilmemiş diyabetle yaşadığı tahmin düşünülmektedir. Ülkemizde ise 20-79 yaş arasında 9 milyon (%15,9) diyabetli hasta bulunmaktadır. Avrupa bölgesinde en yüksek diyabet prevalansına sahip olan Türkiye, 2021 yılındaki UDF verilerine göre dünya genelinde ilk 10 ülke arasında yer almazken 2045 yılında ise kendine 10.sıradan yer bulacağı tahmin edilmektedir (3). Artan DM prevalansına doğru orantılı olarak DR sıklığı da artmaktadır. Kempen ve ark. yaptığı bir çalışmada tip 1 DM hastalarının %86'sında, tip 2 DM hastalarının ise %40'ında DR bulguları olduğu düşünülmektedir (38).

2.5.2. Risk Faktörleri

Değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir.

Değiştirilebilir Faktörler:

i. Hiperglisemi

Yapılan çalışmalarda sıkı kan şekeri kontrolü ve takibi yapılan hastalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında azalma görülmüştür. Bu konuda yapılan

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları çalışmasına DRP'si olmayan 726 hasta, hafif ndrp'si olan 715 hasta olmak üzere toplam 1441 tip 1 DM hastası çalışmaya alınmış ve 6.5 yıl takip edilmiştir. Alınan tedavi yoğunluğuna göre ikiye ayrılarak yapılan analizlerde, sıkı kan şekeri regülasyonu olan grupta DRP gelişme riskinin %76, retinopati progresyon gösterme riskinin %54, ciddi NPDRP veya proliferatif evre DRP (PDR) gelişim riskinin ise %47 azalma gösterdiği saptanmıştır (39,40). Bu konuda yapılan başka bir kapsamlı çalışma olan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet çalışmasında ise tip 2 DM'si olan 3867 hasta randomize kontrollü bir çalışmaya dahil edilmiştir. Sıkı kan şekeri regülasyonu yapılan tedavi grubunda sıkı kan şekeri kontrolü sağlanan grupta diğer konvansiyonel gruba göre DRP'nin progresyonunda %21'e kadar yavaşlama, LFK tedavisi ihtiyacında ise %30'a yakın azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada HbA1c değerindeki her %1'lik düşüşte, DRP gelişiminde %40, LFK ihtiyacında %25 ve körlük gelişme oranında %15 oranında azalma sağlanabileceği öngörülmektedir (41,429).

ii. Sistemik kan basıncı

Yapılan farklı araştırmalar sistemik kan basıncı regülasyonunun DRP gelişimini ve progresyonunu yavaşlattığı, buna bağlı komplikasyonlarda da azalma sağlandığını göstermiştir. Zheng ve ark. çalışmalarında, sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın DRP gelişimine 1,23 kat, görmeyi tehdit eden retinopati gelişimine 1,19 kat katkı sağladığını bildirmişlerdir (43).

iii. Sigara Kullanımı

Sigaranın arttırdığı trombosit agregasyonu ve vazokonstrüksiyona sekonder doku hipoksisi sebebiyle DRP progresyonunu hızlandırabileceği gösterilmiştir (47).

iv. Serum Lipidleri ve Obezite

Obezite ve kontrolsüz serum lipit seviyelerinin DRP gelişimi ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan ilgili çalışmalarda serum lipit düzeylerinin kontrol altına alınmasıyla DRP progresyonun azaldığı gösterilmiştir. Obezite ile DRP ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise diğer risk faktörlerinin kontrolünün sağlanan tip 1

DM hastalarında, vücut kitle endeksinin $>30 \text{ kg/m}^2$ olan tip1 DM olgularında obezitenin DRP gelişiminde etkili bir risk faktörü olarak ön plana çıktığı görülmüştür (44-46).

v. Sedanter yaşam tarzı

Obeziteyi arttırması sebebiyle DRP gelişimine ve progresyonuna katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Değiştirilemeyen Faktörler

i. DM tipi ve süresi

DM süresi değiştirilemeyen risk faktörleri arasında en önemli yere sahip faktördür. DRP insidansının DM süresi ile doğrudan ilişkili olması bu yerini sağlamlaştırmaktadır. DM süresi ile ilgili yapılan bir çalışmada ilk tanıdan 4., 10. ve 25. Yılda sonuçları incelenen hastaların DRP insidansında artış ve DRP'nin evresinde progresyon görülmüştür (48). Yine başka bir çalışmada tip1 ve tip2 DM hastalarının sonuçları değerlendirilmiş; tip 1 DM hastalarının tanı aldıktan 24 yıl sonra %90 oranında DRP geliştiği, PDR gelişme oranının ise %10 olduğu görülmüştür. Tip 2 DM'si olan hastaların %20'sinde ise tanı anında DRP bulgularının olduğu ve bu oranın hastalık süresi ilerledikçe artış gösterdiği tespit edilmiştir (49).

ii. Genetik faktörler

Tek yumurta ikizlerinin ve dizigotik ikizlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda DRP'nin gelişimi ve ortaya çıkış sürecindeki benzerlikler hastalığın genetik faktörlerden etkilendiği düşüncesini akıllara getirmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktör (VEGF), aldoz redüktaz, tümör büyüme faktörü-beta 1 ve angiotensin converting enzim genlerindeki polimorfizmlerin de DRP ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (50-52).

iii. Irk ve etnik köken

Yapılan çeşitli çalışmalarda DRP gelişme insidansının Hispanik ve Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (53).

iv. Cinsiyet

Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılsa da DRP gelişiminde cinsiyetler arası anlamlı bir fark görülmemiştir (54).

v. Puberte ve Gebelik

Puberte, tip 1 DM’li hastalardaki DRP progresyonunda agresif bir sıçrama yapabilir. Puberte öncesi ve sonrasının kıyaslandığı bir çalışmada DRP’nin pubertede daha hızlı progrese olduğu ve her üç hastadan birinin DRP geliştirme riski olduğu tespit edilmiştir. Puberte sonrası kanda düzeyleri artan büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve seks hormonlarının bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir (55).

Gebelikte ise DRP seyrinde 2.3 kat ilerleme bulguları görüldüğü ancak bu değişikliklerin gebelik sonrasında gerilemekte olduğu bildirilmiştir (56).

vi. Gözle İlişkili Lokal Risk Faktörleri

Arka vitreus dekolmanı ve miyopi varlığında DRP gelişme riski azalmaktayken; retina ven dal tıkanıklığı, YAG kapsülotomi, lentiküler cerrahiler, epiretinal membran riski artırmaktadır (57).

2.5.3. Patogenezi

DRP gelişiminde kronik hiperglisemi en önemli yeri tutar. Kronik hiperglisemi durumunda glukoz transportunu insülinden bağımsız sağlayan retina kapillerleri ve prekapiller endotel hücrelerinin yüksek glukoz konstrasyonuna maruziyetleri söz konusudur. Oksijen taşıma mekanizmalarında bozulma sonucu görülen hipoksi de, kapiller endotelde hasar oluşturan başka bir sebeptir (58).

Perisitlerin hasarı ve ölümü, mikroanevrizmaların gelişmesi, bazal membranda kalınlaşma, kapiller yatakta oklüzyon, kan-retina bariyerinde hasar ve vasküler geçirgenlik artışı şeklinde ilerleyen patofizyolojik olaylar ile mikroanjiopati gelişimi tamamlanmış olur. Biyokimyasal değişiklikler ve bu değişikliklere bağlı gelişen hücresel değişimlerin neticesinde vasküler yapı ve etkilediği alanda bazı değişiklikler görülür. İlk kapiller endotel hücreleri ve perisit sayısında azalmaya sekonder görülen kapiller geçirgenlikteki artıştır. Klinik prezentasyonda retina içi hemoraji, retinal ödem,

eksüdasyon şeklinde kendini gösterir. İkincisi ise kapiller bazal membran kalınlaşması, endotel hücre hasarı oluşması, trombosit agregasyonunda artış, kapiller arteriyollerde tıkanmayla ortaya çıkan retinal hipoksidir. Fundus muayenesinde kendini arteriovenöz şantlar, neovaskülarizasyon ve yumuşak eksudalar şeklinde gösterir (59).

Anjiojenik bir molekül olan vasküler endotelyal büyüme faktör (VEGF) patogeneizde önemli yer tutan diğer bir faktördür. VEGF endotel hücrelerinin büyümesini, yeni damar oluşumunu sağlayan bununla birlikte vasküler permeabiliteyi de artıran dimerik bir glikoproteindir. Özellikle tedavi yöntemleri arayışında üstüne çalışılan alt birimi VEGF-A'dır. Ortamdaki düşük oksijen seviyesi, düşük glikoz seviyesi ve oksidatif stres gibi faktörler VEGF salınımında önemli role sahiptir. Aktive olan VEGF reseptörleri fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz proteinleri gibi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforilleyerek endotel hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve diferansiasyon fazlarını başlatır (60). Kan retina bariyerinde meydana getirdiği bu değişimler ile DRP patogenezinde dikkatleri üzerinde tutmaya devam etmektedir.

i. Diyabetik Retinopati Bulguları

DRP erken dönemde genellikle asemptomatiktir. Çoğunlukla tesadüfen yapılan fundus muayenesinde bulgular saptanabilir. Hastalık ilerledikçe hastaların semptomları ortaya çıkar. Bunlar; bulanık görme, bozuk görme, havada uçuşmalar, kısmi veya tam görme kaybı olabilir.

DRP'si olan hastaların yapılan fundus muayenesinde şu bulgulara rastlanabilir.

ii. Mikroanevrizmalar

Klinik olarak tespit edilebilen ilk lezyonlardır. Çoğunlukla başlangıçta fovea temporalinde görülme eğilimindedirler. Retina iç nükleer katlarında bulunan kapillerlerin duvarındaki fokal sakküler dilatasyonlardır. Oftalmolojik muayenede keskin sınırlı ve düzenli görünümde küçük, yuvarlak, kırmızı noktalar tanımlanırlar. Zamanla kaybolabilirler. Çapları 15-60 mikron arası değişebilir. Çapı 30 mikron altında olan mikroanevrizmalar fundus muayenesinde tespit edilemeyebilmektedir (61).

Klinikte nokta hemorajiler ile FFA (fundus floresan anjiogram) yardımıyla ayırt edilir. FFA'da mikroanevrizmalar küçük hiperfloresan noktalar olarak görülürken, nokta

hemorajiler blokasyon nedeniyle hipofloresan noktalar olarak görülürler. Ayrıca nokta hemorajiler daha büyük ve daha düzensiz sınırlı görünümündedir (62).

iii. Hemorajiler

İntraretinal nokta kanamalar zayıflamış kapiller duvarının yırtığı sonucu açığa çıkar. Retinal yüzeyde, mum alevi görünümüne sahip kanamalar ise retinal sinir lifi tabakasında yer alan prekapiller arteriyollerden kaynaklanır. Derin, koyu ve leke benzeri kanamalar ise retinanın daha derin katları olan iç nükleer ve dış pleksiform katmanlarında yer alırlar.

iv. Sert Eksudalar

Dış pleksiform tabakada lokalize lipoprotein ve lipit ihtiva eden makrofajlardan oluşurlar. Ödemli ve ödemsiz retinanın birleştiği yerlerde ve tipik olarak sıızan bir mikroanevrizmanın etrafında dairesel biçimde yerleşim gösterirler.

v. Cotton wool spots/Yumuşak eksudalar

Retinal sinir lifi tabakasında bulunurlar. Prekapiller arteriollerin oklüzyonu sonucu oluşan fokal infarkt alanlarıdır.

vi. IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)

Çoğunlukla iskemik retina alanlarının komşuluğunda ortaya çıkan ve proliferatif evreni öncüsü kabul edilen, retina katmanları içinde yer alan vasküler yapı değişiklikleri olarak tanımlanabilir.

vii. Neovaskülarizasyon

Retina iç katmanlardaki iskemi göz içi VEGF yükünün artmasına neden olur. Artan bu VEGF yüküne sekonder ortaya çıkan yapısal olarak sağlıklı ve patolojik damarlardır. Retina iç yüzeyi ile iç limitan membran arasında venöz endotelin proliferasyonu ile başlayan bu süreç sonrasında oluşan bu anormal damar yapısının iç limitan membranı delerek vitreus boşluğuna uzanım göstermesiyle devam eder. Yapılan fundus muayenesinde tül şeklinde ince ağsı damarsal yapılar olarak görülür. Optik disk

kenarında yerleşim gösteren neovaskülarizasyonlar NVD, optik disk dışında retinanın herhangi bir bölgesinde bulunanlar ise NVE olarak adlandırılır.

viii. Venöz değişiklikler

Genellikle iskemi mevcudiyetinde ven duvarlarında incelme, kıvrımlanma artışı, dilatasyon, boncuklanma, döngü oluşturma ve sosis benzeri segmentasyon görülebilir.

ix. Arteriyel değişiklikler

Arterlerde periferik daralma, gümüş tel görünümü veya obliterasyon görülebilir.

x. Preretinal veya vitre içi hemorajiler

DRP'nin ileri evresinde genellikle damar duvarı zayıf NV'lerden kaynaklanırlar. ILM veya hyaloid membran durumuna göre retina önünde sınırlı, seviye veren veya vitre içini dolduran kanamalar olabilir.

2.5.4. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

Erken tedavi diyabetik retinopati çalışmasına göre DRP, nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati olarak (PDR) ikiye ayrılmaktadır.

2.5.4.1. ETDRS Sınıflandırması

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

- **Retinopati yok:** Retinada lezyon görülmez
- **Hafif NPDR:** Sadece mikroanevrizmalar mevcuttur.
- **Orta NPDR:** Mikroanevrizmalara ilaveten noktasal hemorajiler, sert eksüdalar ve yumuşak eksüdalar mevcuttur.
- **Ağır NPDR:** Bir kadranda 20 veya daha fazla olmak üzere 4 kadranda intraretinal hemoraji varlığı, en az 2 kadranda venöz boncuklanma ve en az 1 kadranda IRMA bulgularından en az birinin orta NPDR'ye eşlik etmesini gerektirmektedir.
- **Çok ağır (şiddetli) NPDR:** Ağır NPDR bulgularından en az ikisinin varlığı mevcuttur.

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

- **Erken PDR:** NVD veya NVE varlığı mevcuttur
- **Yüksek risk PDR:**
 - $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ disk alanı büyüklüğünde NVD,
 - Vitreus kanaması olan herhangi bir NVD,
 - Vitreus kanaması olan $\frac{1}{2}$ disk alanından daha büyük NVE.

İleri Diyabetik Göz Hastalığı

Traksiyonel retina dekolmanı, persistan vitre içi hemoraji, iriste neovaskülarizasyon, glokom veya diyabetik optik nöropatinin görüldüğü son dönem komplikasyonları ihtiva eder (62-64).

2.6. DİYABETİK MAKÜLOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM (DMÖ)

DMP, diyabetin her evresinde görülebilen ve bu hastalardaki görme azalmasında ön plana çıkan nedenlerden biridir. Diyabetik makülopati eksüdatif ve iskemik ya da her ikisi birlikte olabilir. Eksüdatif makülopati en sık görülen tiptir ve tedavisi imkan dahilindedir. İskemik makülopati ise en az rastlanan fakat prognozu en kötü tiptir.

2.6.1. Diyabetik Maküler Ödem Epidemiyolojisi

DMÖ etiyolojisi kapsamlı anlamda ilk kez WESDR çalışmasıyla araştırılmıştır. DMÖ prevalansı bu çalışmada %11.1 olarak kaydedilmiştir. Ayrıca DMÖ prevalansının hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmada 15 yıllık DM'yi takiben DMÖ prevalansı tip 1 DM'de %20'e yakın, insülin kullanan tip 2 DM'li hastalarda %25, insülin kullanmayan tip 2 DM'li hastalarda ise %14 olarak saptanmıştır (13).

Ülkemizde Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu'nun yaptığı çalışmaya göre diyabet hastalarında DMÖ görülme oranı %14,2'dir (67). Yüksek kan glukoz seviyeleri olan hastalarda makula ödeminin ortaya çıkma riski, normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır. WESDR çalışmasında hastalık süresi 15 yıldan fazla olan tip 2 DM hastalarının HbA1c seviyeleri incelenmiş ve HbA1c yüksek

olan hastaların, düşük olan hastalara göre makula ödemi oranı görülme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Klein ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise HbA1c seviyelerindeki her yüzde birlik artışın, maküler ödemin ortaya çıkma riskini 1.5 kata yakın arttırdığı tespit edilmiştir (68). İleri hasta yaşının, renal hastalığın ve özellikle diyastolik olmak üzere hipertansiyonun DMÖ gelişimi için risk faktörü olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (69,70).

DRP gelişimi ve prognozu açısından sıkı glisemik kontrol belirleyici olduğu gibi, aynı durum DMÖ için de geçerlidir (71). Ayrıca sıkı glisemik kontrol DMÖ'de lazer tedavi ihtiyacında düşüş sağlamaktadır (72,73). Dislipidemi, DMÖ gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (74,75). Preeklampsi ve gebeliği mevcut DMÖ'lü hastalarda sağlanamayan glisemik kontrolün hastalığı progresyon gösterme ihtimalini arttırdığı tespit edilmiştir. Katarakt cerrahisi ve diğer yapılan göz içi cerrahilerinin makula ödemi yapabildiği, dahası katarakt ve DMÖ'sü olan hastalarda bu durumun cerrahi sonrası görme düzeylerinde tatmin edici sonuçlara ulaşmayı engelleyebildiği görülmüştür (76). Yapılan panretinal fotokoagülasyon tedavisi sonrasında DMÖ'nün artabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (77).

2.6.2. Diyabetik Maküler Ödem Patofizyolojisi

Perisitlerin hasarı ve ölümü, ve bazal membranda kalınlaşma sonucu kapiller hasar oluşumu diyabetin erken aşamasında ilk görülen patolojik bulgudur (77). Hiperglisemi sebat ettikçe kapillerlerde oklüzyon ve mikroanevrizmalar görülmeye başlar (78). Bozulan kan-retina bariyerinden sızan ve artan intraretinal tabakalar arasındaki sıvı birikimi DMÖ gelişiminin esas sebebidir. İskeminin neden olduğu hücrel harabiyet ve sitotoksit etki de bu duruma katkıda bulunan diğer sebepleri oluşturmaktadır (37).

Perisitler kontraktıl özelliğe sahip olup endotelial tüpün etrafında yer alırlar. Mikrovasküler yapının regülasyonun görevlidirler. Perisitlerin kaybı venöz bocuklanmaya ve peşinden kan retina bariyerinin bozulmasıyla sonuçlanır. Perisitleri endotel hücreleri üzerindeki antiproliferasyon etkisi ortadan kalkınca, endotellerde proliferasyon ve hiperselüler mikroanevrizma oluşumu ortaya çıkar (80). Aldoz redüktaz enzimi perisitlerde mevcutken, endotel hücrelerinde gösterilememiştir. Ayrıca perisitlerde endotel kaynaklı bir büyüme faktörü Trombosit kaynaklı büyüme faktörü- β

(PDGF- β)'nin reseptörü bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda fare kapillerlerinde anjiyogenez fazında PDGF- β 'den yoksun kalınması durumunda perisitlerin gelişmediği gösterilmiştir (81).

Diyabetik retinopatide bazal membran kalınlaşması görülen başka bir patolojik bulgudur. Bazal membranda fibriller kollajen birikimi ve vakuolizasyon görülür. Aldoz redüktaz ve sorbital yolağı bazal membran kalınlaşmasından sorumlu tutulan iki unsurdur. Bazal membranın kalınlaşması endotel-perisit iletişimine zarar verir. Hayvan deneylerinde aldoz redüktaz inhibitörü olan sorbinil sıçanlara verildiğinde bazal membran kalınlaşmasının önüne geçildiği görülmüştür. DRP'de görülebilen bir diğer anatomik lezyon ise aselüler kapillerlerdir. Bunlar hücre çekirdeği içermeyen bazal membran tüpleridir ve iskemi ile klinik ve patolojik korelasyon göstermeleri açısından önem arz ederler. Bariyer fonksiyonun korunmasında önemli role sahip olan okludin, klaudin ve zonula okludens-1 (ZO-1) proteinlerinin sentezinin azalması ve bununla birlikte endotel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantıların gevşemesi, kan retina bariyerinin bozulmasıyla sonuçlanır. ZO-1 ekspresyonunun hiperglisemik ortamda azaldığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. VEGF de NO düzeyini arttırarak vasküler permeabilitenin artışına katkıda bulunur (81,82).

Biyokimyasal Değişimler

Diyabetik retinopatideki patolojik süreçlerin bir başka saçı ileri glikasyon son ürünleridir (AGE-Advanced Glycation end Products). İleri glikasyon son ürünleri, uzun süreli hiperglisemiye maruz kalan dokularda glukoz ve früktoz ile protein, lipid ve nükleik asitlerin enzimatik olmayan reaksiyonlar ile birleşip, oksidasyona etkisi ile meydana gelen ürünlerdir. Bu ürünler endotel membran reseptörünü (RAGE-Receptor for AGE) uyararak oksidatif hasarı başlatırlar, adezyon moleküllerinin, inflamatuvar sitokinlerin ve VEGF'in ekspresyonunda artışa sebep olurlar. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve nükleer faktör-B (NF- κ B) aktivasyonu sonucu reaktif oksijen son ürünlerinde artış meydana gelir ve bu da perisiti apoptoza götüren sürecin yolunu hazırlar (83). Kan retina bariyeri bütünlüğü kaybeder. Hipoksi ve inflamatuvar hücre göçüyle beraber retinal nöronlarda toksik etkiler görülmeye başlar. AGE birikimi nedeniyle bazal membran kalınlaşır. Yapılan çalışmalar retinal vasküler

yapılardaki ve serumdaki AGE seviyesinin, retinopati ile ilişkili olduğunu göstermektedir (84).

Kanda hipergliseminin uzun süre sebat etmesi durumunda glukozun metabolize olmasını sağlayan biyokimyasal yollar doygunluğa ulaşır. İşte bu durumda aktive olan aldoz redüktaz yolu glukozun sorbitole dönüşümünü sağlar. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz ile früktoza okside edilir. Fakat sorbitol dehidrogenaz yolu aldoz redüktaza göre yavaş işlemektedir. Bu nedenle biriken sorbitol hücrelerde mitokondrial hasar yapan mekanizmaları tetikler. Öte yandan sorbitol artışı antioksidan olan glutasyon üretimini de azaltır. Bu da aldoz redüktazın kofaktörü olan NADPH ve sorbitol dehidrogenazın kofaktörü olan nikotinamid adenin nükleotidin (NADH) hücre içinde azalmasına neden olur. Hücre içi redoks dengesi bozulur, oksidatif stres ve hücrel hasar meydana gelir. Retinal hücrelerdeki hasar sonucu diyabetik mikrovasküler disfonksiyon, nöronal apoptoz, glial reaktivite ve kompleman artışı görülür (85). Hiperglisemi durumunda mitokondrial süperoksid ekspresyonu artar ve heksosamin yolu aktiflenir. Heksosaminin retinadaki insülin sinyalizasyonunu bozucu etkiler yaparak DRP patogenezinde önemli rol aldığı tahmin edilmektedir.

Oksidatif stres, reaktif oksidatif türleri olarak adlandırılan serbest radikallerin birikimi sonucu bazal membran kalınlaşması, endotel ve perisit hücre kaybına sebep olur. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile lökosit adezyonu tetiklenir. Nükleik asit ve hücrel protein hasarı, nöronal, endotelyal ve perisit hücre kaybı, kan retina bariyeri bozulmasına neden olur. Bu sonucunda da retinal inflamasyon ve vasküler permeabilitede artış görülür (86,87).

Retinal hücrelerinin uzun süre yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kalması proinflamatuvar bir ortam yaratarak tümör nekroz faktör (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinlerin ve VEGF seviyelerinin artışına neden olur (88).

Yapılan çalışmalarda diyabetik maküler ödemin şiddeti ile aköz IL-6 seviyeleri arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca artmış aköz IL-6 seviyesi ile intravitreal antiVEGF tedavisi sonrası rekürren maküler ödem ilişkili bulunmuştur (89).

VEGF embriyolojik vaskülogenezi ve patolojik anjiogenezi düzenleyen bir büyüme faktörü olup, başta müller ve retina epitel hücreleri olmak üzere, endotel hücreleri, perisitler, glial hücreler ve ganglion hücrelerinden de salgılanmaktadır. VEGF'ün bazı alt tipleri mevcuttur bunlar: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D,

VEGF-E ve plasental büyüme faktörü (PIGF)'dür. VEGF-A, oküler anjiogenez ve vasküler permeabilitede esas öneme sahip alt tiptir. Dolayısıyla tedavi üzerinde güncel araştırmalar VEGF-A üzerinde yoğunlaşmıştır. VEGF etkisini dokulardaki VEGFR-1 ve VEGFR-2 adında iki adet tirozin kinaz reseptörü üzerinden gösterir. VEGF-A etkisini esas gösteren ve haliyle DRP'deki ve maküler ödemdeki patolojik süreçlerde rol olan reseptör VEGFR-2'dir.

Hipoksik koşullar oluştuğunda VEGF ekspresyonunda artış görülür. VEGF vasküler permeabiliteyi artırır ve endotel hücreleri üzerinde mitoz baskısının artırarak anjiogeneze neden olur. VEGF'in bir diğer etkisi de endotel hücrelerindeki ICAM-1 ekspresyonunu. ICAM-1 lökosit aktivasyonunda görev alır. İnflamatuar hücrelerin göçüyle arttırmaktır sitokin üretimi artar. Sitokinler ise inflammatuar cevabı uyararak daha fazla VEGF salınımını teşvik eder. Yapılan çalışmalar VEGF'in DRP patogenezinde esas sorumlu anjiyojenik faktör olduğunu ve VEGF seviyesi DRP aktivitesi arasında korelasyon bulunduğunu göstermektedir (90-93).

Kan-Retina Bariyerinin Bozulması

Diyabetik retinopatinin erken evrelerinden itibaren hiperglisemi ile birlikte kapiller duvarlarındaki değişimler sonucu vasküler permeabilitede artış oluşmakta ve ekstraselüler alan sıvı birikimi olmaktadır. Patolojik süreç devam ettikçe kapillerlerde mikroanevrizmalar, oklüzyonlar ve mikroenfarktılar oluşur (94,95). Kan-retina bariyerini oluşturan endotel hücrelerin arasındaki bağlantı elemanlarının ve transendotelyal transport sisteminin vücudun diğer dokularındaki endotel hücrelerine kıyasla daha az oluşu kan retina bariyerinin işlevsel olarak zayıf kalmasına neden olmaktadır (81). Ayrıca lökostaz durumunda aktive nötrofiller retinal kapiller duvarında birikerek ürettikleri sitokinler ve oluşturdıkları reaktif oksijen ürünleri ile sürecin hızlanmasına neden olurlar. Öte yandan kan glukoz seviyelerinin uzun süre yüksek seyretmesi, serbest oksijen radikalleri ve ileri glikasyon son ürünleri, VEGF-A salınımında artışa neden olur. Yüksek VEGF seviyelerinde endotel hücreler arası sıkı bağlantılar olan okludin ve zonula okludens-1 molekülleri fosforile edilerek fonksiyonlarını kaybetmekte bu durumda sıvı ve büyük moleküllerinin damar çıkışını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca artan VEGF seviyesinin ICAM-1 ekspresyonunu artırarak

inflamatuvar hücre göçünü teşvik etmesiyle patolojik süreci kısır bir döngüye soktuğu düşünülmektedir (96).

Vitreoretinal Arayüz Değişiklikleri

Yapılan çalışmalarda kısmi posterior vitreus dekolmanı (PVD) olan diyabetik hastaların, tam PVD olan olgulara kıyasla DMÖ gelişme riskinin 3 kata yakın daha fazla olduğu bildirmiştir (97). Retina iç yüzeydeki kalın arka hyaloid, epiretinal membran ve patolojik süreçler sonrası oluşan fibrovasküler traksiyonel membranlar nedeniyle retina üzerinde bir stres oluşur. Bu traksiyonel mekanik kuvvetler nedeniyle retinanın hidrostatik basıncı azalır. Vasküler ve doku kompartmanları arasında hidrostatik basınç gradiyentinde artış görülür. Bu da maküla ödemi artırılmaktadır. Ayrıca hipergliseminin uzun süre sebat etmesi AGE birikimine neden olur. Bu durum da kollajen lif çapraz bağlarının, lamininin ve fibronektinin birikimini kolaylaştırarak ILM nin kalınlaşmasına ve yapısal olarak güçlenmesine neden olur. Makulanın oksijenasyonu güçleşir. Oluşan bu lokal iskemiye sekonder maküla ödemi ortaya çıkabilir (98).

2.6.3. Sınıflandırma ve Tanımlamalar

Günümüzde DMÖ için en çok kullanılan sınıflama ETDRS tarafından düzenlenen klinik anlamlı yani tedavi edilmesi gereken makula ödemi tanımıdır. ETDRS çalışmasında DMÖ'nün, makula merkezinden 1.5 mm (bir disk çapı) alan içerisinde retinada kalınlaşma ya da sert eksüda ihtiva etmesi olarak tanımlanmıştır. Makula santralini tutmayan ödemlerde görme üzerinde fark yaratan, anlamlı bir etki olmadığından, tedavi için bir cut-off değer belirlemek gerektiğinden klinik anlamlı maküler ödem (KAMÖ) tanımı ortaya çıkmıştır. DRP'si ve maküler ödemi olan hastalarda ödemin KAMÖ olarak değerlendirilebilmesi için belirtilen kriterlerin en az bir içermelidir:

- FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması
- FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, bitişiğindeki retinanın kalınlaşması ile birlikte olan sert eksüda varlığı

Herhangi bir bölümü FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması (65,66).

Tablo 1. ETDRS diyabetik retinopati sınıflandırması

Measure	Score	Observable Findings
ICDR severity level		
No apparent retinopathy	0	No abnormalities (Level 10 ETDRS)
Mild non-proliferative diabetic retinopathy	1	Microaneurysm(s) only (Level 20 ETDRS)
Moderate non-proliferative diabetic retinopathy	2	More than just microaneurysm(s) but less than severe non-proliferative diabetic retinopathy (Level 35, 43, 47 ETDRS)
Severe non-proliferative diabetic retinopathy	3	Any of the following: > 20 intra-retinal haemorrhages in each of 4 quadrants, definite venous beading in ≥ 2 quadrants, prominent intra-retinal microvascular abnormalities in ≥ 1 quadrant, or no signs of proliferative retinopathy. (Level 53 ETDRS: 4-2-1 rule)
Proliferative diabetic retinopathy	4	One or more of the following: neovascularization and/or vitreous or preretinal haemorrhages. (Levels 61, 65, 71, 75, 81, 85 ETDRS)
Macular oedema severity level		
No macular oedema	0	No exudates and no apparent thickening within 1 disc diameter from fovea
Macular oedema	1	Exudates or apparent thickening within 1 disc diameter from fovea

Abbreviations: ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy study; ICDR, International Clinical Diabetic Retinopathy

doi:10.1371/journal.pone.0139148.t001

i. FFA'ya Dayalı Sınıflandırmalar

ETDRS'de FFA'ya göre kaynağı retinal mikroanevrizmalar olan sızıntılar fokal makula ödem olarak tanımlanırken, kaynağı dilate retinal kapiller olan yaygın sızıntılar diffüz ödem olarak adlandırılmıştır (99). Yapılan bazı çalışmalarda FFA yardımıyla sızıntı paternine göre DMÖ için 3 tip oluşturulmuştur. Bunlar;

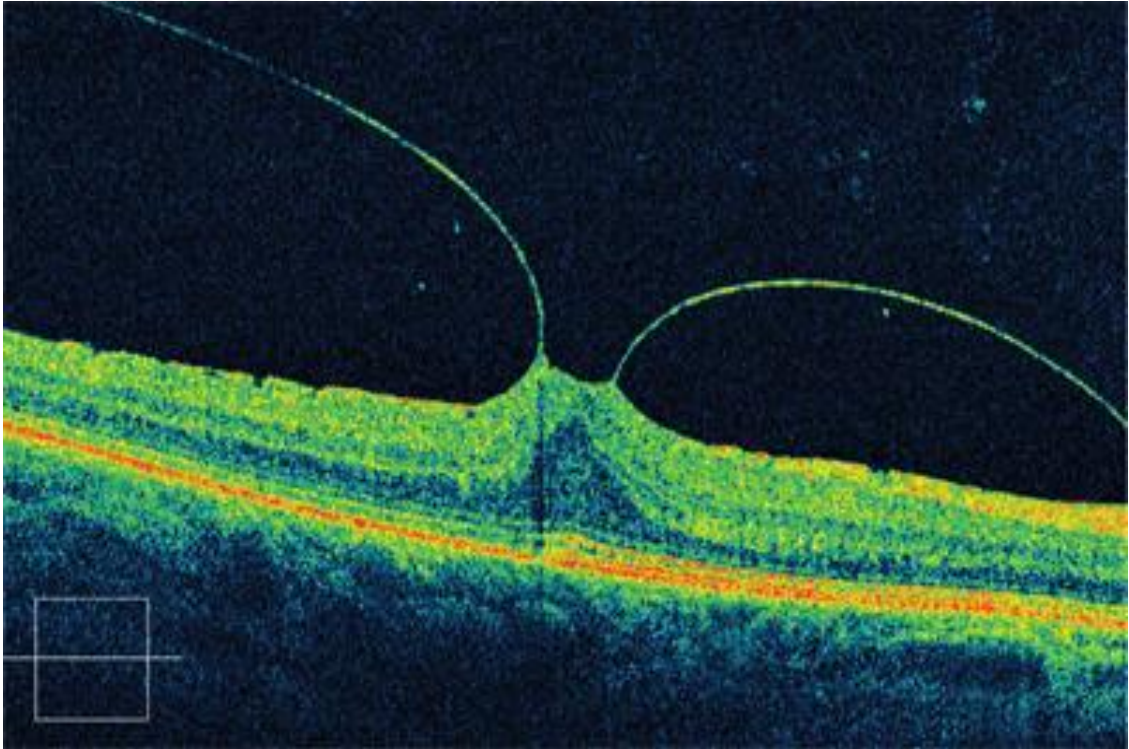
- Fokal sızıntı tipi: Kaynağı mikroanevrizma olan iyi sınırlı fokal sızıntı alanları görülür.
- Diffüz sızıntı tipi: Fovea ve çevresindeki tüm alanda etkili sınırı belirsiz geniş sızıntı alanları ile karakterizedir.
- Diffüz kistoid tip: FFA'da geç dönemde görülen kistoid boşluklarda floresein göllenmesi ön plandadır (100).

ii. OCT'ye Dayalı Sınıflandırmalar

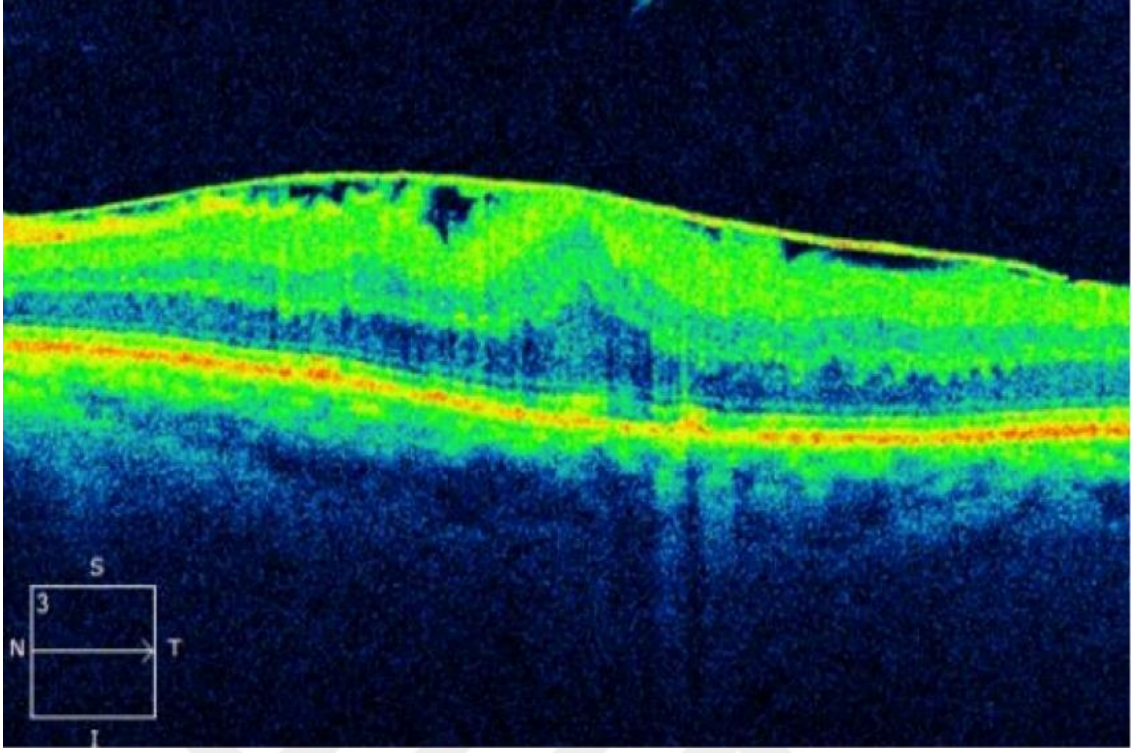
OCT, non-invaziv, düşük koherens interferometrenin kullanıldığı temassız bir yöntem olup, hekime kesitsel veya çok boyutlu görüntüleme imkanı sağlar. DMÖ'ü olan hastaların tespiti ve takibinde değerini ispatlamıştır (101). 1999'da Otani ve ark.'ları OCT'ye dayalı ilk sınıflamayı bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre belirlenen 3 tip DMÖ tipi mevcuttur:

- Diffüz retinal kalınlaşma (%88): Retinada yaygın şişme ve intraretinal reflektivitenin azalması şeklinde görülmektedir.
- Kistoid maküler ödem (%47): Makülada intraretinal kistik boşluklar ile kendini gösterir.
- Seröz maküla dekolmanı (%15): Subretinal sıvı mevcudiyeti ile karakterizedir (102).

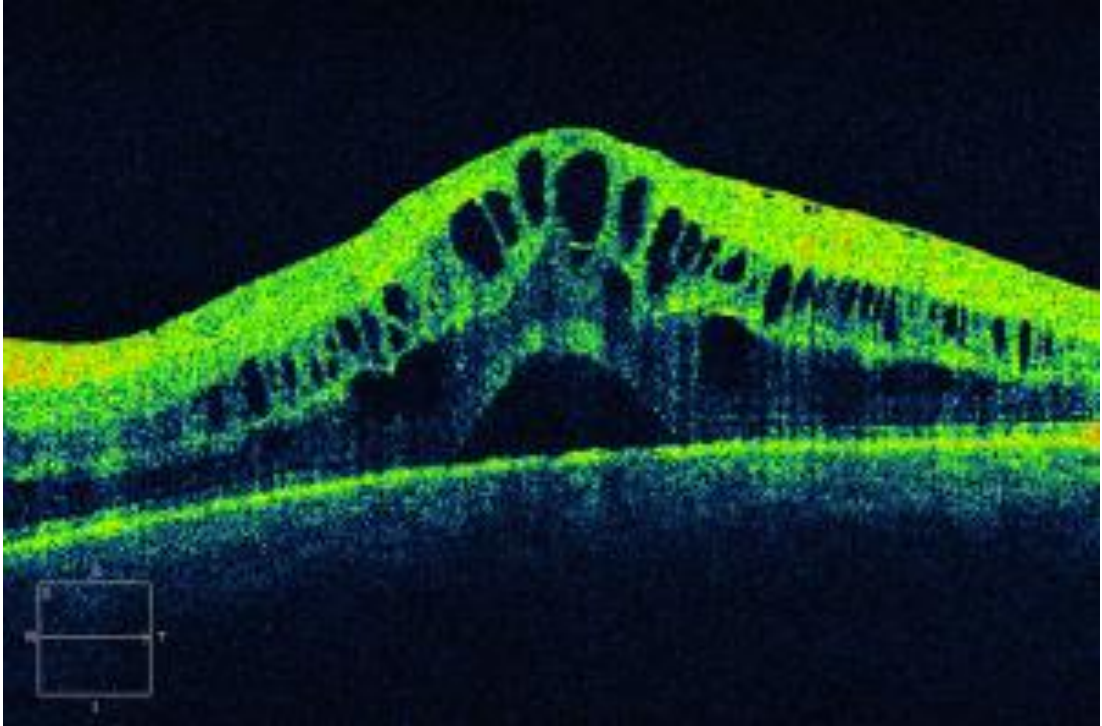
Günümüzde ise OCT'ye dayalı kesin bir sınıflama bulunmamakla birlikte DMÖ, yukarıdakilere ek olarak vitreoretinal arayüz sorunlarının da dahil edilmesiyle 4 ana tip patoloji olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmada epiretinal membran (ERM), vitreomaküler adezyon ve vitreomaküler traksiyon (VMT) vitreoretinal arayüz sorunları içinde tanımlanmaktadır (103).



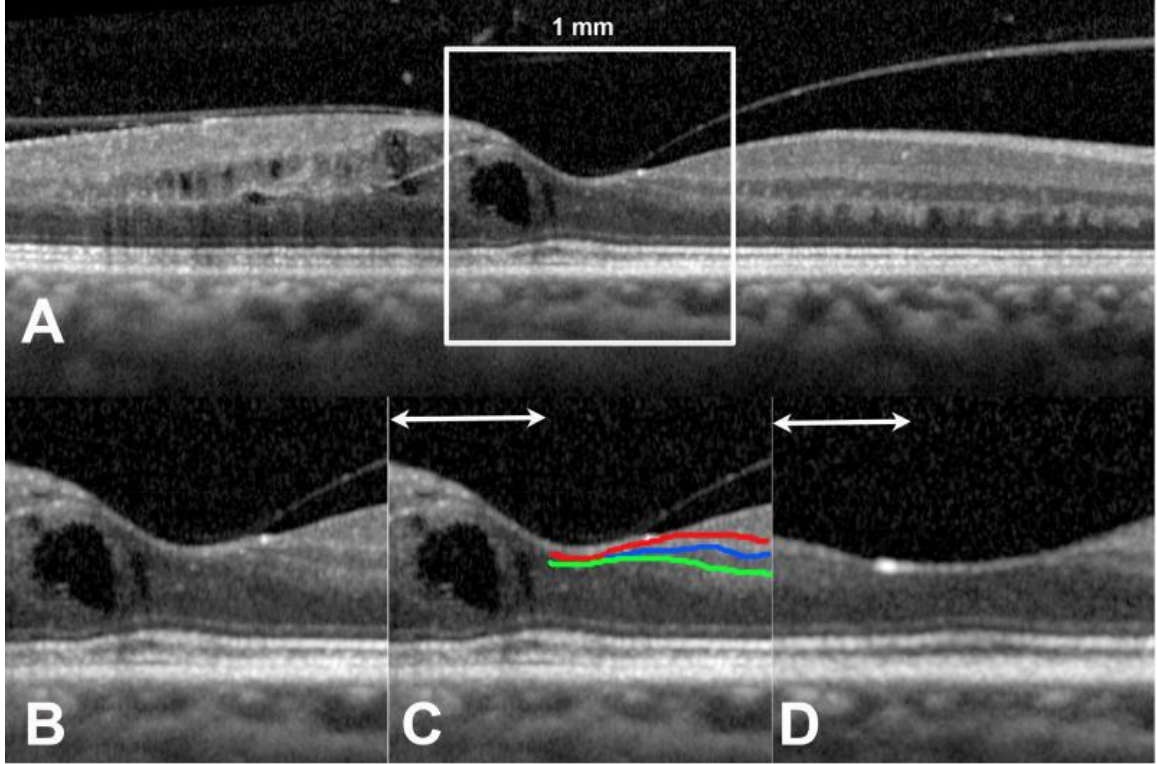
Resim 3. Vitreomaküler traksiyonu olan bir hastanın OCT kesiti



Resim 4. Epiretinal membranı olan bir hastanın OCT kesiti



Resim 5. OCT’de seröz dekolman ile birlikte kistoid maküler ödem görünümü



Resim 6. OCT’de retina iç tabakalarında düzensizlik (DRIL-disorganized retina inner layer) görünümü

Bu sınıflandırmaların dışında OKT, elipsoid zon, dış limitan membran, retina pigment epiteli gibi retinanın histolojik katmanları ile ilgili bilgi sağlayabilmektedir. Elipsoid zon ve dış limitan membran fotoreseptör bütünlüğünü gösterir. Bu yapıların düzensizliğinde dış retinal hasar oluşumu gündeme gelmektedir. Yapılan çalışmalarda dış retinal hasarın görsel prognoz açısından önemli bir gösterge olduğunu vurgulanmaktadır (104-106).

Görsel prognozda önemli bir başka tanım ise retina iç tabakalarında düzensizlik (DRIL-Disorganization of the Retinal Inner Layers)’tir. OKT’de gangliyon hücre, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakanın sınırlarının seçilememesi olarak açıklanabilir. Bu tabakalar görsel verilerin duyu nöronları olan fotoreseptörlerden gangliyon hücrelerine iletiminden sorumlu önemli yapılar bulundurmaktadır. Bu nedenle DRIL’in diyabetik maküla ödeminde görme prognozu ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (107,108).

2.6.4. Tanı Yöntemleri

i. Oftalmaskopi

DMÖ tanısında temel yöntem oftalmoskopidir. Makülanın stereoskopik olarak değerlendirilmesi tanı için önemlidir. İdeal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Retina kalınlaşması, iskemik alanlar, sert eksüdaların takibi biomikroskopide kontakt veya nonkontakt lensler kullanılarak yapılabilir. KAMÖ tanısı oftalmaskopi yardımıyla konulur. Görme keskinliği KAMÖ tanısı için bir kriter olmamakla birlikte görmesi tam olan bir hasta KAMÖ tanısı alabilir.

ii. Optik Koherens Tomografi

OKT oküler yapıların yüksek çözünürlüklü, kesitsel, kantitatif görüntüleri non-invaziv, non-kontakt in vivo şekilde görüntülememize imkan verir. Düşük koherens interfertometri prensibini esas alarak çalışmaktadır. Bir beyaz ışın ayırıcı birbirine dik olacak şekilde iki ışına ayrılır, ışıklardan biri hareket ettirilebilen bir aynaya iletilirken diğeri retinaya yönelir ve tekrar yansıma olur. Daha sonra ayırıcıda yansıyan ışık toplanır ve ışık dedektörüne ulaşırlar. Bu iki ışının ışık dedektörüne ulaşımı değerlendirilerek doku hakkında veri elde edilmeye çalışılır. Retinanın iki boyutlu görüntüleri oluşturulur ve 10 mikronluk yüksek çözünürlüklü çapraz kesitlerini alınarak kalınlık ölçümleri ile kantitatif bir değerlendirme olanağı sağlanır. OCT maküla ödemi tanı ve takibinde çok etkili bir araçtır. Objektif ve kantitatif bilgi sağlaması FFA'ya karşı üstünlükleridir. İki farklı zamanlarda yapılan iki farklı FFA paterni arasında kantitatif bir karşılaştırma yapmak mümkün değilken OKT bunu sağlayabilmektedir (109).

iii. Fundus Floresein Anjiografi

Makula ödeminin tanısı, tedavisi ve takibinde sık kullanılan yardımcı tanı yöntemlerinde biri de FFA'dır. Fizyolojik şartlarda floresein retinal damarlardan ekstrasvasküler alana geçemez. Floresein kaçaklarının görüldüğü noktalarda vasküler permeabilite artışından söz edilebilir. Venlerin etrafında gelişen mikroanevrizma divertikülleri DMÖ'de FFA'da görülebilecek ilk lezyonlardır. Retinopatinin progrese olması durumunda arterlerin etrafında da divertikül gelişimi ve kapiller yatakta

dilatasyon tespit edilebilir. Tedavi edilebilir sızıntı alanlarını belirlemede ve iskemik alanların varlığını araştırmada değerlidir (110).

2.6.5. Tedavi

Argon lazer fotokoagülasyon, farmakolojik ajanlar ve cerrahi günümüzde DMÖ tedavisindeki üç ana seçenektir. Tedavi öncesinde mutlaka hastaların kan şekerin kontrolü sağlanmalıdır. Bunun yanı sıra hipertansiyon, hiperlipidemi, proteinüri ve gebelik gibi diğer sistemik risk faktörlerinin varlığı araştırılmalı ve duruma göre tedavi düzenlemesi yapılmalıdır.

i. Argon Lazer Fotokoagülasyon

DMÖ'de lazer tedavisi fokal ya da grid lazer olarak uygulanabilmektedir. ETDRS lazer tedavi önerisi olarak; hafif-orta NPDR'li olgularda sızıntı kaynağı olan mikroanevrizmanın doğrudan fokal tedavisini önerirken, perfüze olmayan ve yaygın-diffüz ödemli olgularda grid lazer tedavisi önermektedir. Grid lazer fotokoagülasyon retina dokusunda hasar oluşturarak oksijen gereksinimini azaltırken, fokal lazer fotokoagülasyon ise sızıntının kaynağı olan mikroanevrizmaların obliterasyonunu mümkün kılar.

Lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrası gerçekleşen hücre ölümü ve gliozise sekonder skar dokusu koryokapilleristen retinanın iç katlarına oksijenin geçmesi kolaylaştırır. Lazer fotokoagülasyon tedavisi ile görme kaybı riskini azaltmak ve görme seviyelerini korumak amaçlanır. Tedavi sonrasında görme keskinliğinde azalma, görme alanında kayıp, kontrast duyarlılığında azalma, göz dokularında termal hasar oluşumu, retina ve koroid dekolmanı gibi yan etkiler görülebilir (111).

ii. Fokal Lazer Fotokoagülasyon

Fovea merkezinden 500 ile 3000 mikron alan içindeki sızıntı yapan, retinal kalınlaşmaya sebep olan mikroanevrizmalar ve retinal kalınlaşma alanları hedef alınır. Spotun çapı 50-100 mikron olacak şekilde ayarlanır ve 0.1 saniye kadar lazer uygulanır. Tedavi etkinliği 2-6 ay arasında kendini gösterir (112).

ETDRS çalışmasında görme keskinliği 20/200 altında ve DMÖ'sü olup geç evre PDRP'si olmayan hastalar değerlendirilmeye alınmış ve fokal lazer tedavisi ile orta

derecede görme kaybı oranının 36 ayda lazer olmayan gruba göre %50 oranında azaldığı saptanmıştır. Başlangıçta görme kesikliği düşük olan hastaların görme kaybındaki azalmanın daha belirgin olduğu bildirilmiştir (113).

Fokal lazer tedavisi ile intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 36 aylık takipte görme keskinliğindeki kazanç 5 harf olarak saptanmış ve gözlerin %26'lık bir kısmında harf kazanımının 15 ve üzerinde olduğu görülmüştür. Çalışmada ayrıca fokal lazer ile tedavi edilen hastalarda ortalama merkezi makula kalınlığı düşüşü 175 mikron olarak saptanmıştır. Hastaların %68'lik bir kısmında ise merkezi makula kalınlığının 250 mikronun altına indiği görülmüştür (114).

Geçtiğimiz son yıllarda artık daha sık uygulanmaya başlanılan, çok kısa işlem süresine sahip ve daha az ağrılı tedavi imkanı sağlayan pattern lazer uygulaması ile PRP sonrası DMÖ gelişiminin daha düşük olduğu bildirilmiştir (115). Diğer bir yeni lazer tedavi uygulaması olan eşik altı lazer tedavisinde uygulama sırasında retinada renk değişimi oluşturmayaacak şekilde, subletal dozda oluşturulan fototermal stresin etkisiyle RPE'nin pompa fonksiyonunu artırıcı etkiyi sağlamak hedeflenmektedir. DMÖ tedavisinde eşik altı lazer tedavisinin ETDRS protokülüne üstünlük gösterdiğinin, dahası intravitreal tedavilerle rekabet edebildiğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (116,117).

iii. Grid Lazer Fotokoagülasyon

Diffüz makula ödeminde uygulanan bu yöntemde, fovea merkezinden 500 ile 3000 mikron alan içindeki retinal kalınlaşma alanları hedeflenir. Spot çapı 50-200 mikron olarak ayarlanır ve 0.1 sn uygulanır. Her spot arası bir spot aralık bırakılarak ızgara biçimde yapılır. Fovea merkezine ve optik diskle fovea arasındaki 500 mikron mesafe içindeki alana grid lazer tedavisi uygulanmamalıdır. Tedavinin etkinliği 3.ayda ortaya çıkmaya başlar (118).

iv. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler inflamatuvar etkilerini fosflipaz A2 inhibisyonu yaparak gösterirler. Fosfolipaz A2 inhibisyonu sonucunda hücrenin membranında bulunan fosfolipidler araşidonik asite dönüşemez. Araşidonik asit üretiminin engellenmesi ile inflamatuvar mediyatörler olan lökotrienler ve prostoglandinlerin üretimi de engellenmiş

olur. Bunun yanında lökosit migrasyonu inhibe ederken özellikle VEGF, TNF- α ve IL-1 gibi inflamasyonu artıcı ajanların ortama yayılmasının inhibisyonunu engelleyerek antiinflamatuvar, immunsüpresif ve antimitojenik etkiye neden olurlar (119).

v. Triamsinolon asetonid (Kenacort)

İntravitreal enjeksiyon sonrası 3 aylık süre ile klinik aktivasyon gösteren Triamsinolon asetonid (TA)'ın vitrektomize gözlerdeki etkiliği daha kısa sürer. Triamsinolon asetonid, subtenon olarak 20-40 mg, intravitreal olarak ise 4 ile 25 mg aralığında farklı dozlarda uygulanmıştır. Jonas ve Sofker tarafından ilk kez 2001'de lazere tedavisine cevap vermeyen DMÖ olguların tedavisinde denenmiştir (120). Her iki uygulamanın da yapıldığı ve etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada intravitreal uygulamanın görme keskinliği ve foveal kalınlık üzerinde daha efektif bir düzelme sağladığı saptanmıştır (121,122). Yapılan çeşitli diğer çalışmalarda intravitreal TA'nın özellikle diffüz DMÖ'lü hastalarda anatomik ve görsel iyileşme sağladığını desteklemiştir (123). İntravitreal enjeksiyonda etkin dozu araştıran başka bir çalışma olan Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (Diyabetik Retinopathy Clinical Research Network - DRCR. net) Protokol B çalışmasında, 1 ve 4 mg intravitreal TA'nın etkinliği ve güvenliği fokal ve grid laser ile karşılaştırılmış ve 696 hastanın 840 gözü çalışmaya alınmıştır. 4 ay aralıklarla tedavi uygulanan hastaların EDGK; 4.ayda, 4mg TA uygulanan grupta daha iyi bulunurken, 1. yıl sonunda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

DRCR. net Protokol I, TA'nın DMÖ'de etkinliğini Ranibizumab ve laser ile karşılaştıran başka bir çalışmadır. Santrali tutan DMÖ'sü bulunan 691 hastanın 854 gözü, sham enjeksiyonu ve erken laser, 0,5 mg Ranibizumab ve erken laser, 0,5 mg Ranibizumab ve geç laser, 4 mg TA ve erken laser uygulanan gruplarına randomize edilmiş olup, 1. yıl sonunda TA ve laser uygulanan grupta EDGK'de 4 harflik artış izlenirken, laser grubunda 3 harf, Ranibizumab ve hem erken hem geç laser grubunda 9' ar harflik artış olduğu tespit edilmiştir. TA uygulanan hastaların %50'sinde göz içi basınç artışı görülürken bu oran Ranibizumab %9, laser grubunda %11'dir. TA uygulanan hastaların %59'una, Ranibizumab grubunun ve laser grubunun %14'üne iki yıllık takipler sonunda katarakt ameliyatı yapılmıştır. Triamsinolon uygulamasının katarakt ve glokom gelişimine neden olması kullanımını sınırlandırmaktadır (124-126).

vi. Deksaletazon implant (Ozurdex®)

TA'dan 5 kat faha potent olan Deksaletazon, yavaş salınımlı intravitreal implant (DEX implant 0,7 mg; Ozurdex, Allergan, Irvin, CA, USA) şeklinde enjekte edilir. Yavaş salınımı, ilacın retina ve vitreusta daha yüksek konsantrasyona ulaşmasını ve böylelikle sistemik yan etkilerinin daha az görülmesini sağlar. DMÖ tedavisinde Deksaletazon'un 350 µg ile 700 µg'lık formları ve sham enjeksiyonun karşılaştırdığı bir çalışmada ilacın maksimum etkin olduğu 3.ay sonunda 700 µg deksaletazonun harf kazanımı açısından sham grubuna göre anlamlı oranda daha etkin olduğu bildirilirken, 350 µg'lık form ile arasında anlamlı fark görülmemiştir (127). BEVORDEX çalışmasında DMÖ'lü hastalarda Bevacizumab ve Deksaletazon implant etkinliği karşılaştırılmış olup, çalışmaya 61 hastanın 88 gözü alınmıştır. Pro-re-nata (PRN) protokolüne uygun olarak 42 göze 4 haftaya kadar aralıklarla Bevacizumab uygulanırken, 46 göze 16 haftaya kadar aralıklarla Deksaletazon implant tedavisi uygulanmıştır. EDGK'da 10 logMAR harf artışı her iki grupta da aynı bulunurken Bevacizumab uygulanan gözlere ortalama 8,9 enjeksiyon, Deksaletazon uygulanan gözlerde ortalama 2,7 enjeksiyon gerekliliği görülmüştür (128,129).

Psödotakik hastalarda ve steroid dışındaki tedavilere yanıtız hastalarda Ozurdex tedavi endikasyonu mevcuttur. 2014'te Ozurdex 0,7 mg implant ABD'de FDA onayı almıştır. Kontrol altına alınamayan

vii. Anti-VEGF ajanlar

Pegabtanib sodyum (Macugen®)

Etkinliğini ekstraselüler VEGF 165'e bağlanıp etkinliğini inhibe ederek gösterir. 28 nükleotidli RNA aptemeridir. Yaşa bağı makula dejeneresansında onay almış olan bu ilacın DMÖ üzerindeki etkisi Macugen Diabetik Retinopati Çalışması 'nda araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre DMÖ'lü hastalara 0.3 mg, 1 mg ve 3 mg dozlarda uygulanmış, 3 yıllık takiplerde sham grubuyla kıyaslanığında görme keskinliği ve makula kalınlığında iyileşmeler görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca PDR progresyonunda da yavaşlama sağladığı bildirilmiştir (131,132).

Bevacizumab (Avastin®)

VEGF'in bütün izoformlarına karşı etkili rekombinant insan monoklonal antikorudur. FDA onayını kolorektal kanser tedavisinde sistemik antianjiogenezis için almıştır. 149 kilo dalton molekül ağırlığında ve büyük bir molekül olduğundan retinaya penetrasyonu görece daha zordur. Oftalmolojide off-label kullanımı sürmektedir (133).

Ranibizumab (Lucentis®)

Rekombinant DNA teknolojisi ile Escherischia coli'den üretilmiştir. İnsanlaştırılmış monoklonal antikor olup, DMÖ tedavisi için FDA onayını alan ilk ilaç olma özelliğini taşır. DMÖ için FDA onaylı doz 0.3 mg iken, Avrupa'da ve ülkemizde 0.5 mg olarak uygulanmaktadır. RESOLVE (Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema) çalışmasında DMÖ'lü hastalarda Ranibizumab'ın uzun dönem etkileri araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada Ranibizumab enjeksiyonu ile sham enjeksiyonu karşılaştırılmış, ranibizumabın tekrarlayan dozlarda EDGK artışı ile birlikte santral makula kalınlığında da azalma sağladığı görülmüştür. Ayrıca lazer fotokoagülasyon tedavi ihtiyacında da azalma sağlamıştır (134). Bu çalışmadan sonra yapılan DRCR. net çalışmasında ise 854 gözlük hasta grubu ranibizumab, ranibizumab-lazer kombine tedavisi, tek başına lazer ve TA-lazer kombine tedavisi olarak 4 grupta incelenmiştir. Çalışma sonucunda 1. yılda Ranibizumab ile birlikte kombine lazer tedavisi diğer tedavilere göre daha başarılı bulunmuştur. Üstelik bu durumun 2. yıla kadar etkisini koruduğu gösterilmiştir (135,136). Ajan DMÖ tedavisinde etkilidir ve endikedir. Tedavi başlangıcında en az üç ardışık enjeksiyon yapılması tavsiye edilmektedir. Ardışık iki enjeksiyon arasında 4 hafta olacak şekilde tedavi planlanmalıdır.

Aflibersept (Eylea®)

İmmüoglobülin G1'in Fc parçasının ve VEGFR-1 ile VEGFR-2'nin ekstraselüler parçasının birleşimi ile rekombinant olarak oluşturulan bu molekül, 2011 yılında intravitreal uygulama için FDA onayı almıştır. Tüm VEGF-A izoformlarına yüksek affinite gösterdiği gibi VEGF-B üzerinde de etkisi vardır. PlGF-1 ve PlGF-2 (Placental growth factor)'ye de bağlanarak etkisiz hale getirir (137-139). DMÖ'de Aflibercept tedavisinin etkinlik dozu ve güvenirlilik dozu araştırması yapılmış ve 4

mg'lık dozun, EDGK'de artış sağladığı ve santral makula kalınlığında azalma sağladığı saptanmıştır (140). Ayrıca DMÖ'de lazer tedavisine üstünlük sağladığı bildirilmiştir (141).

Pars Plana Vitrektomi

DRP tedavisinde cerrahi ihtiyacı çoğunlukla vitre içi hemoraji, retina dekolmanı gibi hastalığın ileri evrelerinde görülen komplikasyonlar nedeniyle ortaya çıksa da, vitreoretinal arayüzdeki sorunların varlığının DMÖ patogenezinde etkin rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda bu sorunların cerrahi yöntemler yardımıyla tedavisinin DMÖ iyileşmesinde hızlandırıcı bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (142). Yapılan bazı çalışmalar İLM soyulmasını iyi bir anatomik ve görsel başarı sağladığını göstermiştir. Arka vitreus dekolmanı (AVD) olmayan diffüz DMÖ'lü hastalarda vitrektomi aracılığıyla oluşturulan AVD'nin DMÖ rezolüsyonunu sağlayabildiği gösterilmiştir (143-145). Bununla birlikte bir kısım prospektif randomize çalışma da yapılan bu cerrahi tedavilerin anlamlı bir fayda ortaya çıkarmadığını savunmuşlardır (146-148).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 2206 sayılı kararı ile onay aldıktan sonra çalışmaya başlandı. Ekim 2020 - Ekim 2022 tarihleri arasında SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina birimine görmede azalma şikayeti ile başvuran ve DMÖ tanısı olarak üç ardışık doz intravitreal bevacizumab tedavisi yapılan ve ardından pro-re-nata tedavi stratejisiyle intravitreal ranibizumab veya aflibercept ile tedavisine devam edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya, 30-80 yaş aralığında, detaylı anamnezi alınabilen, muayene bulguları eksiksiz olarak dökümente edilen, değerlendirmeye müsait, OCT kesitleri sorunsuz şekilde alınabilen, öncesinde intravitreal tedavi uygulanmamış, herhangi bir oftalmik cerrahi işlem geçirmemiş ve düzenli vizitleri yapılabilen hastalar alındı. 30 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük, dosya kayıtları düzgün tutulmayan, ortam opasitesi nedeniyle veya farklı sebeplerden düzenli OCT kesitleri alınamayan, daha önceden intravitreal tedavi uygulanan veya oftalmik cerrahi geçiren ve düzenli kontrollere gelmeyen hastalar ise çalışmaya dahil edilmedi. Hasta seçim kriterlerini sağlayan tüm hastaların başlangıçtaki ve 2 yıl sonundaki görme keskinlikleri, başlangıç ve 2 yıl sonraki muayene bulguları, başlangıçtaki, 3.aydaki, 1 yıldaki ve 2 yıldaki OCT verileri ve uygulanan intravitreal enjeksiyon sayısı taranarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların OCT kesitleri (Optik Koherens Tomografi-RS 3000 Advance) santral maküla kalınlığı, seröz dekolman, eksüdasyon, vitreoretinal arayüz sorunları (ERM, VMT) ve iç retinal tabakaların disorganizasyonu (DRIL) varlığı açısından incelendi. Elde edilen bulguların hastaya uygulanan enjeksiyon sayısı ve sonuç görme keskinliği ile olan ilişkisi iki farklı ajanla tedavi olan hasta grupları olarak ayrı ayrı istatistiksel değerlendirilmeye alındı. Aynı zamanda eşlik eden sistemik hastalık, hastalık süresi ve hemogloblin A1c seviyelerinin hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı ile olan ilişkisi araştırıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada verilerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, uymayan veriler için medyan ve yüzdelik değerleri verildi. Kategorik parametreler için sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. İki grup arasında farklılık olup, olmadığının testinde parametreler normal dağılıma uymadığından Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup arasındaki farklılık testinde ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrasındaki farklı zaman dilimlerindeki kontrollerden farklılık testi için Friedman varyans analizi kullanıldı. Anlamlı farkın saptandığı durumlarda, hangi zaman dilimleri arasında anlamlı fark bulunduğu analizi Wilcoxon testi ile yapıldı. Kategorik parametreler arasındaki ilişkilerin analizinde ki-kare testi, sürekli parametreler arasındaki ilişkinin analizinde de korelasyon analizinden faydalandı. Verilerin analizi SPSS 15.0 programında bilgisayar ortamında yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u erkek, 25'i kadın olmak üzere 54 hastanın 78 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalaması $62,39 \pm 7,142$ yıl idi. Çalışmaya alınan hastaların tümü tip 2 diyabet idi ve ortalama hastalık süreleri $17,16 \pm 4,89$ yıl idi. %33'ü proliferatif DRP'ye sahipken, %66'sı non-proliferatif DRP'ye sahipti. Hastaların %67,9'una hipertansiyon eşlik ederken, %9'una kronik böbrek hastalığı eşlik ediyordu (Tablo 2).

Tablo 2. Tanıtıcı özellikler

Diyabet Tipi	Tip 2 (%100)
Diyabet Süresi	$17,16 \pm 4,89$
Hemoglobin A1c (n=61) (%)	$9,04 \pm 1,45$
Göz İçi Basıncı	$16,44 \pm 3,7$
DM Evreleri	
• Hafif NPDRP	• 9 (%11,5)
• Orta NDRP	• 24 (30,8)
• Ağır NPDRP	• 19 (%24,4)
• Proliferatif DRP	• 26 (%33,3)
Ek Sistemik Hastalık	
• Hipertansiyon	• Var: 53 (%67,9) Yok: 25 (%32,1)
• Kronik Böbrek Hastalığı	• Var: 7 (%9) Yok: 71 (%91)

Hastaların sistemik hastaların verileri ile enjeksiyon sayısı ile ilişkisi incelendiğinde diyabet süresi, hemoglobin A1c seviyeleri, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı varlığı ile hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı arasında anlamlı bir korelasyon varlığı tespit edilmedi. Ayrıca hasta yaşının ve göz içi basınçlarının da korele olmadığı tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Sistemik hastalık verilerinin enjeksiyon sayısı ile ilişkisi

	Korelasyon katsayısı	P
Diyabet Süresi	0,004	0,97
Hemoglobin A1c	0,112	0,32
Göz içi basıncı	0,122	0,287
Yaş	0,025	0,825
Hipertansiyon	0,013	0,90
Kronik Böbrek Hastalığı	-0,222	0,05

Çalışmaya alınan 78 hasta 24 ay takip edildi. Bu hastaların 45'ine (%57,7) 'Pro Re Nata' tedavi stratejisiyle intravitreal aflibercept uygulanırken, 33'üne (%42,3)

intravitreal ranibizumab uygulandı. Ortalama uygulanan enjeksiyon sayıları 1.yıl sonunda $5,16 \pm 0,93$ iken, 2 yıl sonunda $7,42 \pm 1,78$ idi. Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama $0,25 \pm 0,18$, 2.yıl sonunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği $0,19 \pm 0,16$ idi. Yine tedavi öncesinde ortalama santral makula kalınlığı $461,35 \pm 122,29$ mikron iken, 2.yıl sonunda $410,4 \pm 155,6$ mikron olarak ölçüldü.

Tablo 4. Uygulanan ajan tipine göre veri tablosu

EYLEA (Aflibercept)	Başlangıç	1.Yıl Sonu	2.Yıl Sonu
Ortalama Enjeksiyon Sayısı	0	5,6	8,3
Santral Makula Kalınlığı	$495,15 \pm 112,94$	$399,91 \pm 106,55$	$408,4 \pm 159,15$
LUCENTIS (Ranibizumab)	Başlangıç	1.Yıl Sonu	2.Yıl Sonu
Ortalama Enjeksiyon Sayısı	0	4,6	6,3
Santral Makula kalınlığı	$415,23 \pm 121,04$	$380,42 \pm 123,84$	$413,21 \pm 149,85$
AJAN	EYLEA (Aflibercept)	LUCENTIS (Ranibizumab)	
Başlangıç Ortalama EDGK	$0,18 \pm 0,14$	$0,34 \pm 0,19$	
2.Yıl Sonu Ortalama EDGK	$0,17 \pm 0,16$	$0,21 \pm 0,14$	

Tedaviye dahil edilen gözlerdeki en sık görülen OKT bulgusu %70,5 ile DRIL varlığı idi. Bunun dışında gözlerin %56,4’ünde seröz makula dekolmanı, %43,6’sında eksüdasyon, %23,1’inde ise ERM varlığı tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Tedavi öncesindeki OCT bulguları

n=78	VAR	YOK
Seröz Dekolman (SD)	44 (%56,4)	34 (%43,6)
Eksüdasyon	34 (%43,6)	44 (%56,4)
Epiretinal Membran (ERM)	18 (%23,1)	60 (%76,9)
DRIL	55 (%70,5)	23 (%29,5)

Elde edilen optik koherens tomografi bulgularının sonuç görme keskinliği ile ilişkisine bakıldığında her iki tedavi grubunda ERM varlığı ve eksüdasyonun sonuç görme keskinliği üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmazken SD varlığının hem aflibercept hem de ranibizumab tedavi grubu için sonuç görme keskinliğini anlamlı bir şekilde azalttığı görüldü (sırasıyla $p=0,048$, $p=0,02$). Yine DRIL varlığı da her iki grup için görme keskinliğini anlamlı bir şekilde azaltan diğer bir OCT bulgusu idi (p sırasıyla $p=0,018$ $p=0,048$) (Tablo 6). Öte yandan tedavi öncesi santral makula kalınlığı ile tedavi öncesi görme keskinliği arasında anlamlı bir korelasyon mevcut idi ($p<0,001$, $r=-0,452$).

Tablo 6. Optik koherens tomografi bulgularının sonuç görme keskinliği üzerine etkisi

	SD		Eksüdasyon		DRIL		ERM	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Görme Keskinliği	0,2	0,3	0,2	0,25	0,2	0,3	0,25	0,25

SD: Seröz makula dekolmanı, ERM: Epiretinal membran, DRIL: Retina iç katmanlarının disorganizasyonu

Aflibercept tedavi grubunda ortalama enjeksiyon sayısı görülen SD, eksüdasyon, ERM ve DRIL varlığında artış gösterirken, bu artış yalnızca DRIL varlığında anlamlıydı ($p<0,001$). Ranibizumab tedavi grubunda ise ortalama enjeksiyon sayısı SD, DRIL ve ERM varlığında artış göstermekteyken, aflibercept tedavi grubuna benzer şekilde yalnızca DRIL varlığında bu artış anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 7).

Öte yandan her iki grup için de başlangıç santral makula kalınlıklarının 2. yıl sonunda ortalama enjeksiyon sayısı ile ilişkisi değerlendirildiğinde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon varlığı saptandı ($p<0,001$).

Tablo 7. Optik koherens tomografi bulgularına göre aflibercept uygulanan gruptaki ortalama enjeksiyon sayıları

EYLEA	SD		Eksüdasyon		DRIL		ERM	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
2.Yıl Sonu Ortalama Enjeksiyon sayısı	8,5	7,5	8,5	8	8	7,5	9	8

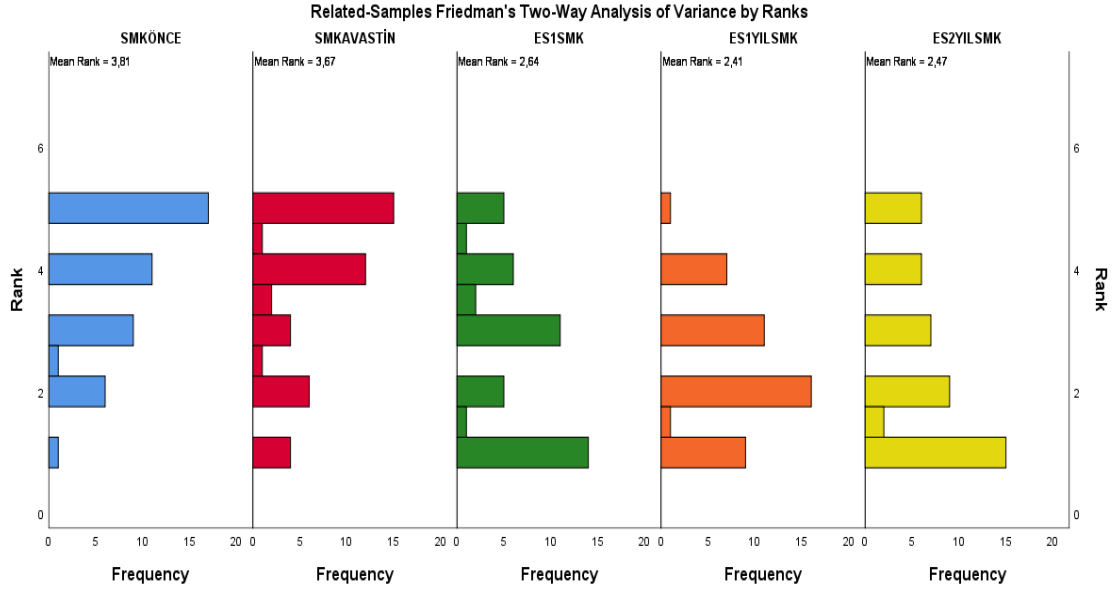
SD: Seröz makula dekolmanı, ERM: Epiretinal membran, DRIL: Retina iç katmanlarının disorganizasyonu

Tablo 8. Optik koherens tomografi bulgularına göre ranibizumab uygulanan gruptaki ortalama enjeksiyon sayıları

LUCENTİS	SD		Eksüdasyon		DRIL		ERM	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
2.Yıl Sonu Ortalama Enjeksiyon sayısı	6,5	6	6	6	6,5	6	6,5	5,5

SD: Seröz makula dekolmanı, ERM: Epiretinal membran, DRIL: Retina iç katmanlarının disorganizasyonu

- Eylea (aflibercept) tedavi grubunda tedavi öncesindeki santral makula kalınlığının 1. doz enjeksiyondan sonra anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p<0,001$).
- Eylea (aflibercept) tedavi grubunda tedavi öncesindeki santral makula kalınlığının tedavinin 1. yılında ve 2. yılında anlamlı olarak azaldığı saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Fakat 1. yıl ve 2. yıldaki santral makula kalınlıkları arasında benzer bir ilişki görülmedi ($p>0,05$).

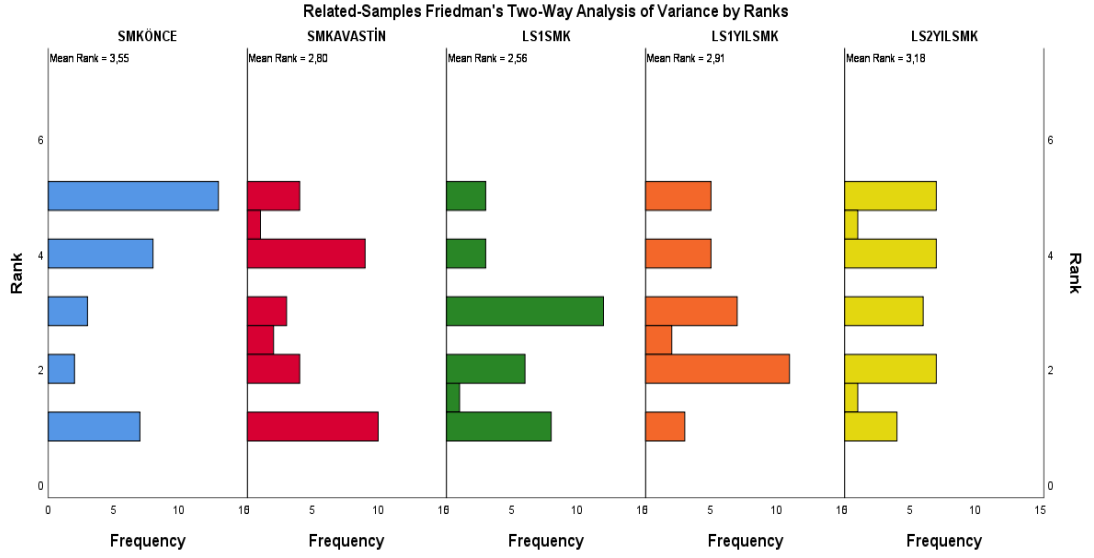


Şekil 1. EYLEA (Aflibercept) tedavisi alan grubun 0.-1. ve 2. yıldaki santral makula kalınlık değişimi

Tablo 9. Parametrelerin önce ve sonrası arasındaki farklılıklar

Sample 1-Sample 2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	p
ES1YILSMK-ES2YILSMK	-,056	,333	-,167	,868
ES1YILSMK-ES1SMK	,233	,333	,700	,484
ES1YILSMK-SMKAVASTİN	1,256	,333	3,767	,000
ES1YILSMK-SMKÖNCE	1,400	,333	4,200	,000
ES2YILSMK-ES1SMK	,178	,333	,533	,594
ES2YILSMK-SMKAVASTİN	1,200	,333	3,600	,000
ES2YILSMK-SMKÖNCE	1,344	,333	4,033	,000
ES1SMK-SMKAVASTİN	1,022	,333	3,067	,002
ES1SMK-SMKÖNCE	1,167	,333	3,500	,000
SMKAVASTİN-SMKÖNCE	,144	,333	,433	,665

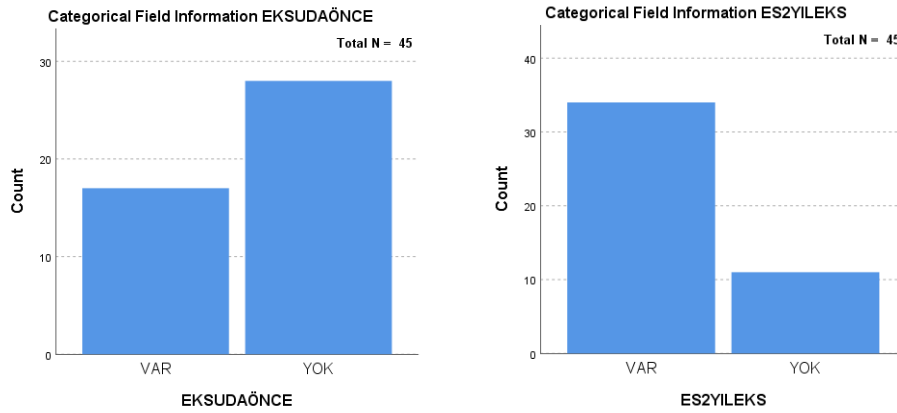
Lucentis (ranibizumab) tedavi grubunda tedavi öncesine göre sırasıyla 1.doza enjeksiyonda, tedavi 1. yılında ve tedavi 2. yılında ortalama santral makula kalınlığında azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 2. LUCENTİS (Ranibizumab) tedavisi alan grubun 0.-1. ve 2. yıldaki santral makula kalınlık değişimi

Eylea (aflibercept) tedavi grubunda sırasıyla 1. doz enjeksiyon sonrasındaki, tedavinin 1. yılındaki ve tedavinin 2. yılındaki OCT’de eksüdasyonu olan hasta sayısı ile tedavi öncesi OCT’de eksüdasyonu olan hasta sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0,001$ $p < 0,0001$, $p < 0,0001$) (Tablo 10).

1. yılda OCT bulgusunda eksüdasyon bulunan hastaların sayısı 2. yılda azalma gösterse de bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

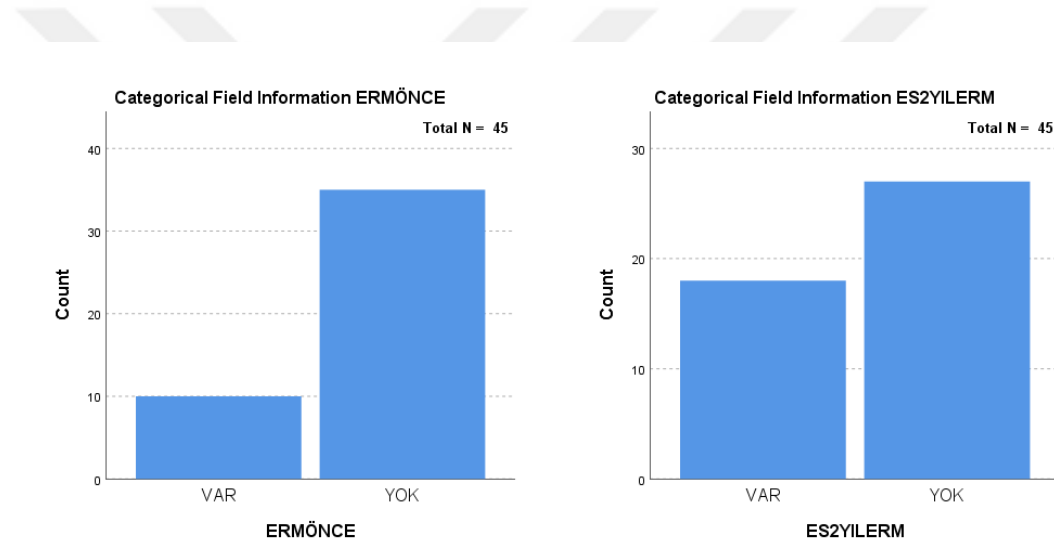


Şekil 3. Eksuda önce ve yıl eks bulgularının dağılımı

Lucentis (ranibizumab) tedavi grubunda sırasıyla 1.doz enjeksiyon sonrasındaki, 1. yıldaki ve 2. yıldaki OCT'de eksüdasyonu olan hasta sayısı ile tedavi öncesi OCT'de eksüdasyonu olan hasta sayısı arasında anlamlı bir azaltıcı etki yoktu ($p>0,05$) (Tablo 10).

Eylea (aflibercept) tedavi grubunda 2.yıldaki OCT'de ERM'ı bulunan hasta sayısı ile tedavi öncesindeki OCT'de ERM'ı bulunan hasta sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$) (Tablo 10).

1. doz enjeksiyon sonrasındaki ve 1.yıldaki OCT'de ERM'ı bulunan hasta sayısı ile tedavi öncesindeki OCT'de ERM'ı bulunan hasta sayısı arasında ise benzer bir anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

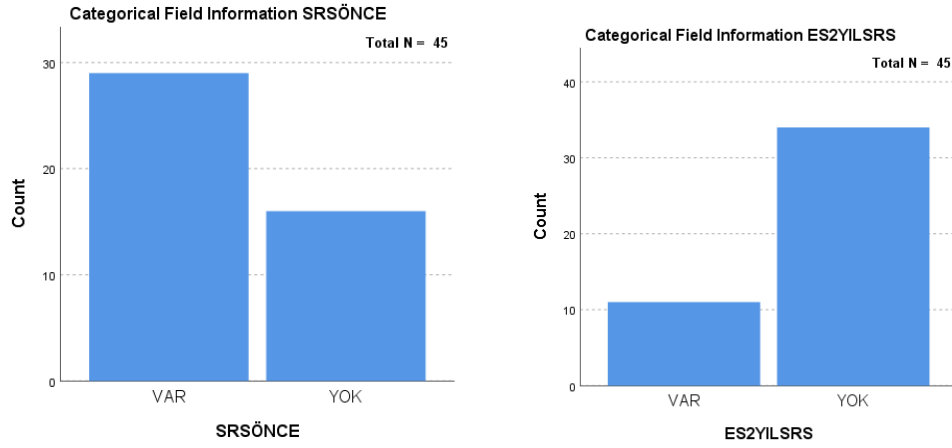


Şekil 4. ERM önce ve yıl ERM bulgularının dağılımı

Lucentis (ranibizumab) tedavi grubunda tedavi öncesinde OCT'de ERM'ı bulunan hasta sayısı 1.yılda ve 2.yılda artış gösterirken bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

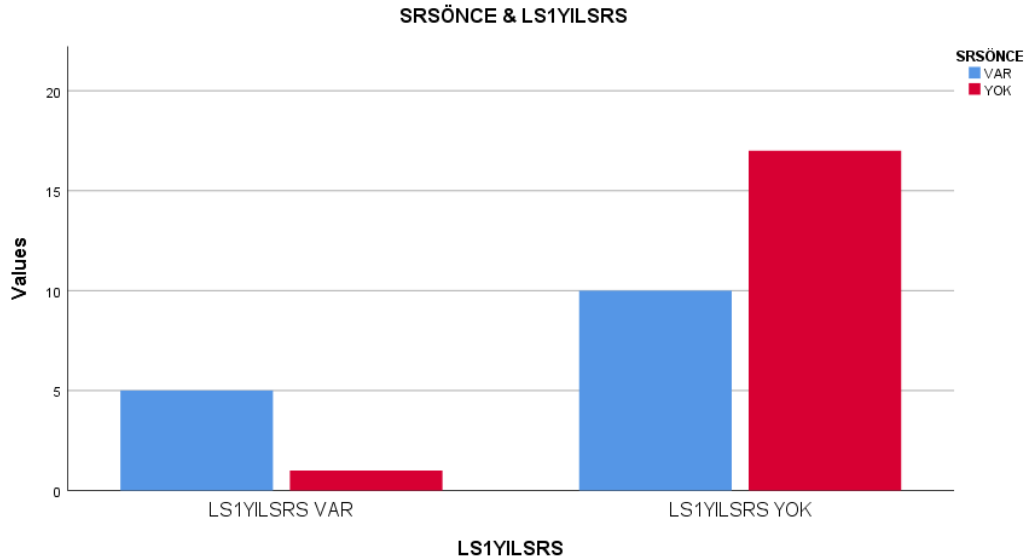
Eylea (aflibercept) tedavi grubunda tedavi öncesinde OCT'de SD'ı olan hasta sayısının sırasıyla 1.doz enjeksiyon sonrasında, 1.yılda ve 2.yılda anlamlı olarak azalma gösterdiği saptandı (p sırasıyla $p=0,0149$, $p<0,001$, $p=0,013$) (Tablo 10).

1. doz enjeksiyon sonrası ile 1. yıl arasında ve 1. yıl ile 2. yıl arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 5. SRS önce ve yıl SRS bulgularının dağılımı

Lucentis (ranibizumab) tedavi grubunda tedavi öncesinde OCT’de SD’ı olan hasta sayısının sırasıyla 1. doz enjeksiyon sonrasındaki ve 1. yıldaki OCT’de SD’ı olan hasta sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken ($p < 0,05$) benzer bir ilişki 2.yıldaki verilerle saptanamadı ($p > 0,05$). Yine aynı şekilde 1. yıl ile 2. yıldaki OCT’de SD’ı olan hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0,05$).



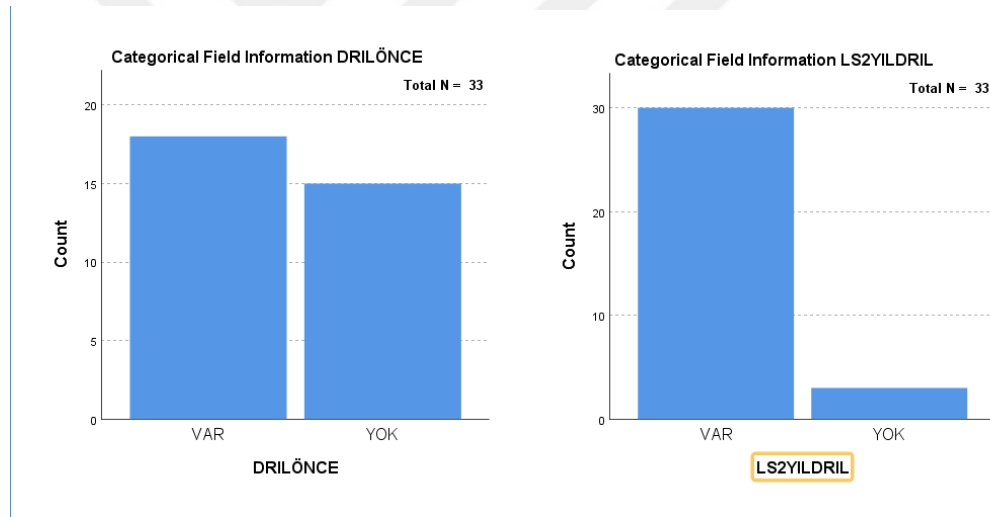
Şekil 6. SRS önce ve LS 1 yıl sonras bulgularının dağılımı

Eylea (afibercept) tedavi grubunda tedavi öncesinde OCT’de DRIL’i olan hasta sayısının sırasıyla 1. doz enjeksiyon sonrasındaki, 1. yıl ve 2. yıldaki OCT’de DRIL’i olan hasta sayısı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Lucentis (ranibizumab) tedavi grubunda sırasıyla 1. doz enjeksiyon sonrasındaki, 1. yıl ve 2. yıldaki OCT’de DRIL’i olan hasta sayısı ile tedavi öncesinde OCT’de DRIL’i olan hasta sayısı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla $p<0,05, p<0,05, p<0,001$) (Tablo 10).

1. yıldaki ve 2. yıldaki veriler karşılaştırıldığında ise OCT’de DRIL’i olan hasta sayısı artış gösterse de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Her iki tedavi ajanının da hasta gruplarında 2 yıl sonunda DRIL varlığını anlamlı bir azaltıcı etkisi görülmedi.



Şekil 7. DRIL önce ve LS2 yıl DRIL bulgularının dağılımı

Tablo 10. Farklı intravitreal Anti-Vegf tedavisi uygulanan hasta gruplarının 2 yıllık optik koherens tomografi bulgularının değişimi

AJAN	Eylea (Aflibercept)	Lucentis (Ranibizumab)
SMK	↓ ($P<0,001$)	- ($P>0,05$)
SD	↓ ($P=0,001$)	↓ ($P<0,05$)
ERM	↑ ($P<0,05$)	- ($P>0,05$)
EKSUDA	↑ ($P<0,05$)	- ($P>0,05$)
DRIL	- ($P>0,05$)	↑ ($P<0,001$)

SD: Seröz makula dekolmanı, ERM: Epiretinal membran, DRIL: Retina iç katmanlarının disorganizasyonu

5. TARTIŞMA

Diyabet hastalarındaki görme azalmasının en önde gelen sebebi DMÖ'dür. Günümüzde dünyada diyabet insidansının artmasıyla birlikte bu konumu pekişen DMÖ'nün tanı ve tedavisi de aynı oranda önem arz etmektedir. Başlangıçta sadece fundus muayenesine dayanan DRP tanı ve takibinde, önce FFA'nın icadıyla büyük bir aşama kaydedilmiş, sonrasında OCT'nin de icadıyla ve günlük pratikte kullanımıyla adeta devrim yaşanmıştır. OCT ile retina hastalıklarında yeni patolojiler tanımlanmış ve bu tanımlanan patolojilerin görme keskinliği üzerindeki etkisi yapılan çalışmalarla anlaşılmaya çalışılmıştır. OCT ile tespit edilebilen santral makula kalınlığı (SMK) ölçümü, seröz dekolman (SD), eksüdasyon, epiretinal membran (ERM) ve DRIL varlığı gibi farklı patolojiler hastalığın patogenezi anlamamızda ve prognozunu takibimizde elimizi güçlendirmektedir.

DMÖ olan hastalardaki OCT bulgularını inceleyen Alkuraya ve ark. santral makula kalınlığı ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) arasında anlamlı korelasyon bulunduğunu tespit etmişlerdir. Yine Özdek ve ark. farklı evrelerde DRP'si olan 110 hastanın 195 gözü ile yaptıkları çalışmada santral makula kalınlığının, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ile anlamlı olarak korelasyon gösterdiği saptanmıştır (150). Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde tedavi öncesi EDGK ile santral makula kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunduğu görülmüştür. Buna ek olarak hem Ranibizumab uygulanan grupta hem de Aflibercept uygulanan grupta tedavi öncesi santral makula kalınlığı ile 24 aylık takipte uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı arasında anlamlı korelasyon mevcudiyeti söz konusu idi. SMK ile enjeksiyon sayısı arasındaki bu pozitif korelasyon, tedavi başlangıcında SMK'ı yüksek olan hastalarda tedaviye direnç olması ve bu hasta grubunda tekrarlayan enjeksiyonlara gereksinim duyulması olabilir.

Wells ve ark. 660 hastayı dahil ederek yaptıkları DMÖ tedavisi için Aflibercept, Bevacizumab ve Ranibizumab'ın 2 yıllık sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada Aflibercept ve Ranibizumab ile tedavi edilen grubun ikisinde de 2 yıl sonunda santral makula kalınlığını anlamlı olarak azaldığı, fakat bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır (151). Yaptığımız çalışmada 2 yıllık takibi yapılan, Aflibercept (45 göz) veya Ranibizumab (33 göz) ile tedavisi yapılan grupların 2 yıllık

takip ve tedavi sonrası SMK'ları ile tedavi öncesindeki SMK'larını irdeledik. Her iki tedavi grubunda SMK'nda düşüş sağladığı görülürken bu durum Aflibercept tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı.

DMÖ olan hastalardaki OCT bulgularını inceleyen çalışmalarda SD görülme oranının %11,4 ile %51,9 kadar değişen aralıklarda olabileceği görülmüştür (152-154). Turgut ve ark. yaptığı bir çalışmada SD varlığının yüksek HbA1c seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmış ve bu ilişkinin diyabetin kronik kötü kontrolü ve kronik seyrine bağlı olarak RPE yapısının bozulmasıyla retina altı sıvı birikimine neden olduğu ileri sürülmüştür (155). Çalışmamızda da hastalarda görülen yüksek SD görülme oranına (%56,4), yüksek ortalama hastalık süresi ($17,16 \pm 4,89$ yıl) ve yüksek HbA1c ortalaması ($9,04 \pm 1,45$) eşlik etmektedir. Maalej ve ark. yaptığı bir çalışmada SD olan gözlerin daha düşük görme keskinliğine sahip olduğu saptanmıştır (156). Seo ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise fotoreseptör tabakadaki hasarın görme prognozunu bozduğu ve bunun SD'lı olgularda daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür (157). Sunulan çalışmada da SD varlığı ile sonuç görme keskinliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilmiştir. SD olan gözlerde Ranibizumab ve Aflibercept'in etkinliğinin karşılaştırıldığı Kaldırım ve ark. yaptıkları çalışmada DMÖ'ne bağlı SD'ı olan 60 göz çalışmaya dahil edilmiş olup üçer ardışık doz yapılmıştır. Hastalar 12 ay takip edilmiş ve her iki grupta da SD'nin anlamlı olarak gerilediği saptanmıştır (158). Benzer şekilde sunulan çalışmada her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi ile 12.aydaki SD varlığı karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalma saptanmıştır.

Retinal kapiller duvarda hasar nedeniyle retina tabakalarına sıvı ve lipoprotein ekstrasvazasyonu sonucu oluşan eksüdasyon, DMÖ'lü hastaların OCT'sinde rastlanılabilen başka bir bulgudur. Sert eksüdaların görme keskinliği ve görme prognozu ile ilişkisini inceleyen farklı çalışmalar mevcuttur. ETDRS çalışmasına göre sert eksüda varlığı görme kazanımı için kötü risk faktörü olarak bulunmuştur (159). DRCR. net çalışmasına göre eksüda varlığının görme prognozu üzerinde anlamlı bir farkı saptanmamıştır (160). Sert eksüdaların intravitreal Ranibizumab tedavisine yanıtının incelendiği 739 gözün 24 aylık takibinden oluşan RISE ve RIDE çalışmasında, intravitreal Ranibizumab'ın sert eksüdasyonu anlamlı olarak azalttığı fakat sham grubuyla kıyaslandığında ilacın görsel terapotik etkisinin sert eksüdasyon varlığından bağımsız olduğu saptanmıştır (161). Yapılan çalışmalar baktığımızda eksüdasyon

varlığı ile hastaların görsel prognoz arasında fikir birliğine varılan bir ilişki görememekteyiz. Yaptığımız çalışma eksüdasyon varlığının sonuç görme keskinliği üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. M.Golubovic-Arsovska'nın yaptığı bir çalışmada ise hiperlipidemisi olan diyabet hastaları ile hiperlipidemisi olmayan diyabet hastaları incelenmiştir. Araştırma sonucunda kan lipid değerleri yüksek olan hastaların sert eksüda sayısının ve ödem şiddetinin, kan lipidleri normal seviyelerde olan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (177). Gupta ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise kan lipid seviyelerini düşüren atorvastatinin, lipid seviyeleri yüksek klinik anlamlı makula ödemi olan diyabet hastalarında fokal/grid lazer fotokoagülasyon sonrası retinal sert eksüda ve subfoveal lipid migrasyonunu azaltmadaki etkinliği araştırılmıştır. Atorvastatin alan hasta grubunda lazer tedavisi sonrası, diğer hasta grubuna göre sert eksüdaların anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (178). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların tedavi öncesinde, 1 yıldaki ve 2 yıldaki OCT verileri incelendiğinde tedaviye rağmen eksüdasyon bulgusunun artış gösterdiği görülmektedir. Bu hastaların ortalama hastalık süresinin ($17,16 \pm 4,89$ yıl), ve HbA1c ortalamasının ($9,04 \pm 1,45$) yüksek oluşu da dikkat çeken bir başka bulgudur. Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunda, çalışmanın yapıldığı kliniğin 3.basamak tedavi merkezi olması sebebiyle, hastalık süresinin uzun oluşuna ve kötü kontrolüne sekonder gelişen karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozuklukları olan hasta sayısının oranca fazla olduğunu söyleyebiliriz. Bu hastaların kötü kronik kan şekeri kontrolüne ve yüksek lipid parametrelerine sahip olmalarının, söz konusu araştırmalarda belirtilen eksüdasyonu meydana getiren ve regresyonunu engelleyen patolojik yolların gerçekleşmesinde kolaylaştırıcı bir faktör olarak rol aldıkları düşüncesini desteklemektedir.

ERM'nin DMÖ'li hastaların OCT'lerinde görülme sıklığı yapılan çalışmalarda %14 ile %34,5 arasında olduğu gösterilmiştir (154,163-164). Yaptığımız çalışmada ERM sıklığı %23,1 olarak saptanmıştır. Rabina ve ark. yaptıkları çalışmada ERM'ı ve DMÖ olan 23 hastaya pars plana vitrektomi ile ERM peeling cerrahisi uygulamış ve 12 ay takip etmişlerdir. Çalışma sonucunda ERM'lı DMÖ hastalarının ERM peeling sonrası görme keskinliği ve yıllık intravitreal enjeksiyonu gereksinimi açısından anlamlı iyileşmeler yaşadıkları sonucuna varmışlardır (165). Bu konuda yapılan benzer bir çalışmada ise DMÖ'ü ile VMT ve/veya ERM'si olan 30 göze pars plana vitrektomi ile

ERM peeling cerrahisi uygulanmış 6-22 ay arası takip edilmiştir. Çalışma sonunda ERM'nın vitrektomi ile uzaklaştırılmasının DMÖ'ni azaltmada etkili bir prosedür olduğunu ancak, santral makula kalınlığının ve sonuç görme keskinliğinin VMT ve/veya ERM varlığına bağlı olmadığı gösterilmiştir (166). Wong ve ark. yaptığı ve 77 gözün dahil edildiği çalışmada hastalara dört aylık Ranibizumab enjeksiyonu ve ardından aylık PRN rejimi ile başlanmış ve 12 ay takip edilmiş. Çalışma sonucunda ERM'ın kötüleşmiş görsel ve anatomik sonuçlara sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca ERM varlığı ve şiddetinin Ranibizumab tedavisinden etkilenmediği görülmüştür. Yine aynı çalışmada ERM varlığı ile enjeksiyon sayısı arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır (167). Bu konuda benzer bir çalışma Altıntaş ve ark tarafında yapılmıştır. Çalışmada intravitreal Aflibercept tedavisi uygulanan ERM'lı, DMÖ'ü olan 43 hasta çalışmaya alınmış, üç ardışık aylık intravitreal Aflibercept tedavisi sonrası tedavileri aylık PRN rejimi ile devam etmiş ve 36 aylık takip sonrası çalışma sonlandırılmıştır. Çalışma ERM'lı DMÖ hastaları, ERM'ı olmayan DMÖ hastaları arasında ihtiyaç duyulan intravitreal sayısını benzer bulmuştur. Uzun dönem takip sonunda yine iki grup arasında sonuç EDGK ve santral makula kalınlığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (168). Literatüre bakıldığında ERM varlığının tedavisi intravitreal anti-vegf ajanlar ile yapılan DMÖ hastalarında sonuç görme keskinliğini etkileyip, etkilemediği veya ne yönde etkilediği üzerine fikir birliğine varılamadığı görülmektedir. Yaptığımız çalışmada ise ERM varlığının her iki tedavi grubu için de sonuç görme keskinliğinde anlamlı bir fark oluşturmadığı sonucuna vardık. Her iki tedavi grubunda da ERM'ı olan ve olmayan hastalar arasında 2 yıl sonundaki enjeksiyon sayısında anlamlı bir farklılık yoktu. Tedavi öncesindeki, 1. yıldaki ve 2. yıldaki OCT verileri değerlendirildiğinde ise ERM oluşumu ve gelişimi üzerinde iki tedavi grubunda da anlamlı azaltıcı bir etki saptayamadık.

Son yıllarda üzerinde durulan bir başka patoloji, DMÖ hastaları ile OCT çalışmalarında da sıklıkla karşılaşılan bir kavram olan retina iç tabakalarının organizasyon bozukluğu yani DRIL mevcudiyetidir. Nicholson ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada DRIL varlığının makulada nonperfüze alanlar ile ilişkili olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir. Çalışmada yapılan alt analizde DRIL'ın makuladaki nonperfüze alanları göstermedeki sensitivitesi %84,4, özgüllüğü ise %100 olarak bildirilmiştir (170). DMÖ hastalarının OCT'lerindeki DRIL varlığının görsel prognoz ile ilişkisini

araştırıldığı farklı sayıda hasta grupları ve çeşitli takip süreleri ile yapılan çok sayıda çalışmada da DRIL mevcudiyetinin kötü görsel prognozun önemli bir belirteci olduğu yönünde fikir birliği sağlandığı görülmektedir (171-174). Çalışmamızdan elde edilen veriler göstermektedir ki literatüre benzer olarak DRIL'in sonuç görme keskinliği üzerinde anlamlı bir olumsuz etkisi mevcuttur. Eraslan ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise intravitreal Ranibizumab ile tedavi edilen DMÖ hastalarında DRIL varlığının görsel prognozu olumsuz etkilediğini fakat enjeksiyon sayısı ile arasında anlamlı bir fark olmadığını ileri sürmüşlerdir (175). Sunduğumuz çalışmada her iki tedavi grubunda da DRIL varlığında enjeksiyon sayısında anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır. Miden ve ark. yaptığı bir çalışmada DMÖ olan gözlerde DRIL varlığının görme için oldukça hayati olan Müller hücrelerinde majör bir işlev bozukluğuyla ilişki olduğu bildirilmiştir (169). Kanda hipergliseminin uzun süre sebat etmesi durumunda hücre içi sorbitol miktarının artış gösterdiği bilinmektedir. Artan sorbitol hücre için redoks dengesini bozarak ve mitokondriyal hasar oluşturarak nöronal hücrelerde apoptoz ile birlikte müller hücrelerini etkileyen inflamatuvar süreçlerin başlamasından sorumlu tutulmaktadır (85). 2 yıllık takip sonunda OCT'de DRIL varlığı olan hasta sayısının artışı, çalışmamızdaki hastaların uzun ve kötü glisemik kontrole sahip olduğunu gösteren parametrelerin yüksekliğiyle ilişkilendirebiliriz.

Matsuda ve ark. DMÖ için anti-VEGF tedavisinin fonksiyonel ve anatomik sonuçları üzerinde sistemik faktörlerin rolünü araştırdıkları 124 hastanın dahil edildiği bir çalışmada serum HbA1c seviyeleri %7.0'den yüksek ve %7.0 veya düşük olan hastalar incelenmiş, serum HbA1c seviyeleri düşük olan gruptaki hastaların yüksek gruba göre EDGK ve SMK iyileşiminin anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu iki grup arasında ise gereksinim duyulan intravitreal enjeksiyon sayısı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (176). Biz de yaptığımız çalışmada DMÖ olan hastalardaki sistemik hastalık verileri ile enjeksiyon sayısı arasında ilişkiyi inceledik ve diyabet süresi, hasta yaşı, hipertansiyon varlığı, kronik böbrek hastalığı varlığı ve HbA1c seviyeleri ile ortalama enjeksiyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Çalışmamıza dahil edilen 78 gözde de intravitreal enjeksiyonların ciddi olası komplikasyonları olan endoftalmi, vitre içi hemoraji ve retina dekolmanı görülmedi.

Bunun nedeni bu komplikasyonların oldukça az karşılaşılan komplikasyonlar olması dışında hasta sayısının az olması olabilir.

Çalışmamızın retrospektif olması, günlük pratikte hasta yoğunluğu, hasta uyumsuzluğu, pandemi şartları sebebiyle takip sıklığının yetersizliği veya düzensizliği ile açıklayabileceğimiz yetersiz tedavi ve hasta sayısının az olması çalışmayı sınırlayan faktörler olarak değerlendirilebilir. Bu konuda prospektif, kontrollü ve daha düzenli yapılan hasta takipleri ile yeni çalışmalar yapılması planlanabilir. Son teknolojiye sahip daha nitelik cihazların da benzer çalışmalarda kullanımı ile bu konuda literatüre önemli katkılar sağlanabilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda DMÖ hastalarındaki OCT bulgularının hastalığın görsel prognozu üzerindeki etkilerinin yanı sıra kullanılan farklı intravitreal anti-vegf ajanlarının bu OCT bulguları ve dolayısıyla hastalığın görsel prognozu üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

- Çalışmaya dahil edilen 78 göz 3 ardışık Bevacizumab enjeksiyonu sonrasında devam eden 21 ayda 45 gözün tedavisine Aflibercept, 33 hastanın tedavisine Ranibizumab ile devam edildi.
- Her iki tedavi grubunda da SD ve DRIL varlığının sonuç görme keskinliğini anlamlı olarak azalttığı tespit edildi.
- Her iki tedavi grubunda da tedavi başlangıcındaki SMK ile tedavi öncesi görme keskinliği arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.
- Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesindeki OCT’de DRIL varlığında enjeksiyon sayısı anlamlı olarak artırıyordu.
- Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesindeki SMK ile enjeksiyon sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Aflibercept ile tedavi edilen grupta tedavi öncesi SMK’nın 1.yılda ve 2.yılda anlamlı olarak azaldığı tespit edildi.
- Her iki ajanla ile tedavi olan grupta tedavi öncesindeki ve 2.yıldaki OCT verileri değerlendirildiğinde eksüdasyon varlığında anlamlı bir düşüş saptanmadı.
- Her iki ajanla ile tedavi olan grupta tedavi öncesindeki ve 2.yıldaki OCT verileri değerlendirildiğinde ERM varlığında anlamlı bir düşüş saptanmadı.
- Her iki tedavi grubunda da SD varlığının 1.yılda, tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı görüldü.
- Her iki ajanla ile tedavi olan grupta tedavi öncesindeki ve 2.yıldaki OCT verileri değerlendirildiğinde DRIL varlığında anlamlı bir düşüş saptanmadı.

Sonuç olarak sunulan çalışmada DMÖ hastalarındaki OCT bulgularının, hastalara uygulanan enjeksiyonun sayısını ve sonuç görme keskinliğini etkilediği görülmektedir. Aflibercept ile tedavi edilen grupta, Ranibizumab ile tedavi edilen gruba göre OCT bulgularının bir kısmında daha belirgin anatomik iyileşme görülürken, iki

ajanında iyileştirici etkisini hastaların uzun hastalık süresi ve kötü hastalık kontrolüne sahip olmaları sınırlandırmıştır. Retinanın mikrovasküler yapısına hasar veren sistemik faktörlerin kontrolünün, DMÖ tedavisinin önemli bir basamağı olduğu görölmektedir. Çalışmamızın prospektif, kontrollü, kapsayıcı ve daha çok hasta sayısına sahip çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğı düşüncesindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. **Association AD.** 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, **2015**; 38:8-16.
2. **Royal College of Ophthalmologists.** Guidelines for Diabetic Retinopathy [internet], **2012**.
3. **IDF.** IDF Diabetes Atlas. 10. ed. **2021**.
4. **Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al.** Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, **2002**; 25(9):1551-6.
5. **Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al.** Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, **2013**; 28(2):169-80.
6. **Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S.** Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *The Lancet Diabetes & endocrinology*, **2018**; 6(1):69-80.
7. **Garber AJ.** Diabetes Mellitus “internal medicine” Editor: Stein JH Mosby Year. Book St. Louis, Missouri. 1994; 1391-92. Davidson J K. Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease, Thime Medical Publishers. **1991**:427-444.
8. **Centers for Disease C, Prevention.** Blindness caused by diabetes--Massachusetts, 1987-1994. MMWR Morbidity and mortality weekly report. **1996**;45 (43):937-41.
9. **Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, Apateerapong W, Rojnuckarin P, Ubolyam S, et al.** Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the infectious Diseases Society of America*, **2003**; 37(5):723-5.
10. **Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, Evans JR.** Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, **2014**; 11:8721.
11. **Kimura R, Anan H, Matsumoto A, Noda D, Maeda K.** Dental root resorption and repair: histology and histometry during physiological drift of rat molars. *Journal of periodontal research*, **2003**; 38 (5):525-32.

12. **Yao JY, Wang Y, An J, Mao CM, Hou N, Lv YX, et al.** Mutation analysis of the Smad3 gene in human osteoarthritis. *European journal of human genetics: EJHG*, **2003**; 11(9):714-7.
13. **Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL.** The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, **1984**; 91(12):1464-74.
14. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine*, **1993**; 329(14):977-86.
15. 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):837-53.
16. **Photocoagulation for diabetic macular edema.** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Archives of ophthalmology*, **1985**; 103(12):1796-806.
17. **McDonald HR, Schatz H.** Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa)*, **1985**; 5(2):65-72.
18. **Olk RJ.** Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, **1986**; 93(7):938-50.
19. **Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, et al.** Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *American journal of ophthalmology*, **2000**; 130(2):178-86.
20. **Cai S, Bressler NM.** Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR. net Protocol T. *Current Opinion in Ophthalmology*, **2017**; 28(6):636-643.
21. **Vaziri K, Schwartz SG, Relhan N, Kishor KS, Flynn HW.** New therapeutic approaches in diabetic retinopathy. *The review of diabetic studies: RDS*, **2015**; 12(1):196.
22. **Kumar A, Tripathy K, Chawla R.** Intraocular use of bevacizumab in India: An issue resolved? *The National medical journal of India*, **2017**; 30(6):345-347.
23. **Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F.** Intravitreal steroids in diabetic macular edema. *Management of Diabetic Retinopathy*, **2017**; 60:78-90.

24. **Kim BY, Smith SD, Kaiser PK.** Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, **2006**; 142:405-12.
25. **Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al.** Optical coherence tomography. *Science*, **1991**; 254:1178-81.
26. **Özdemir H, Karaçorlu M, Karaçorlu S.** Retina ven dal tıkanıklığında seröz makula dekolmanı. *Ret-Vit*, **2004**; 12:112-5.
27. **Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter P.** Atlas of Clinical Ophthalmology E-Book: *Elsevier Health Sciences*, **2013**; 18(3):12-59.
28. **Mahabadi N, Al Khalili Y.** Neuroanatomy, retina. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing. **2021**:1-7.
29. **Tripathi WM.** “No Title” in Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology, **1999**:47-92.
30. **Hogan MJ, Alvarado JA.** Retina. In Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE, editors: Histology of the human eye, Philadelphia, **1971**:393.
31. **Tripathi RC, Wond M.** The eye In: Basic and clinical science course. *American Academy of Ophthalmology Section 2*, **1999**; 47-92.
32. **Marmor MF.** The retinal pigment epithelium Jn: Yanoff M, Duker JS editors. *Ophthalmology Mosby*, **1999**; 8(1):24.
33. **Sharma RK, Ehinger BEJ.** Development and structure of the retina. In Kaufman PL, Alm A, editors: Adler’s physiology of the eye, ed 10, St Louis, **2003**:319.
34. **Snell RS, Lemp MA.** Clinical anatomy of the eye. *The Eye ball 2nd ed*, **1998**; 132-213.
35. **Linberg KA, Fisher SK.** An ultrastructural study of interplexiform cellsynapses in the human retina. *J Comp Neurol*, **1986**; 243(4):561-76.
36. **Piccoli GB, Mezza E, Soragna G, Pacitti A, Burdese M, Gai M, et al.** Teaching peritoneal dialysis in medical school: an Italian pilot experience. *Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **2003**; 23(3):296-9.

37. **Bresnick GH.** Diabetic maculopathy a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*, **1983**; 90:1301-17.

38. **Kempner JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al.** The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*, **2004**; 122(4):552-63.

39. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*, **1995**; 113(1):36-51.

40. **Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *Engl J Med*, **1993**; 329(14):977-86.

41. 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):837-53.

42. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) . UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, **1998**; 352(9131):854-65.

43. **Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, Wu R, Ikram MK, Wang JJ, et al.** Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study. *Ophthalmology*, **2012**; 119(10):2119-24.

44. **Keech A, Mitchell P, Summanen P, O'Day J, Davis T, Moffitt M, et al.** Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*, **2007**; 17:1687-97.

45. **Wright A, Dodson P.** Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye (Lond)*, **2011**; 25:843-9.

46. **Price SA, Gorelik A, Furlanos S, Colman PG, Wentworth JM.** Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract*, **2014**; 8(2):178-82.

47. **Hawkins RI.** Smoking, platelets and thrombosis. *Nature*, **1972**; 236(5348):450-2.

48. **Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL.** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*, **1989**; 107(2):244-9.
49. **Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad HJ, Sandvik L, Hanssen KF, et al.** Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia*, **2006**; 49(10):2281-90.
50. **Zhou JB, Yang JK.** Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Diabetol*, **2010**; 47(1):187-93.
51. **Beranek M, Kankova K, Benes P, Izakovicova-Holla L, Znojil V, Hajek D, et al.** Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGFbeta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet*, **2002**; 109(4):278-83.
52. **Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, et al.** Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, **2011**; 92(3):57-60.
53. **Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, et al.** Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care*, **2005**; 28:1954-8.
54. **Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS.** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*, **1991**; 98(8):1261-5.
55. **Klein BE, Moss SE, Klein R.** Is menarche associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care*, **1990**; 13(10):1034-8.
56. **Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al.** The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*, **2004**; 18(3):160-4.
57. **Klein R, Klein BEK, Moss S, Davis M, DeMets D.** 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**; 102:520-6.
58. **Bresnick GH.** Diabetic maculopathy a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*, **1983**; 90:1301-17.

59. **Solmaz A, Akyol S.** Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muyane Yöntemleri, Retina Dejeneresansları, 2. Baskı edn. Güneş Kitabevi, Ankara, **2010**.
60. **Adamis AP, Shima DT.** The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*, **2005**; 25(2):111-8.
61. **Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A.** Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **2007**; 245(5):627-636.
62. **Ezra E, Keinan E, Mandel Y, Boulton ME, Nahmias Y.** Non-dimensional analysis of retinal microaneurysms: critical threshold for treatment. *Integrative Biology*, **2013**; 5(3):474-480.
63. **van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM et al.** Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol*, **2003**; 121:245-51.
64. **International Council of Ophthalmology.** ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. Retrieved from <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.Pdf>, **2017**.
65. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.** Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch. Ophthalmol*, **1985**; 103:1796-806.
66. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.** Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 2. *Ophthalmology*, **1987**; 94:761-74.
67. **Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M.** Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Turkey. *Gulhane Med J*, **2005**; 47:164-74.
68. **Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ.** Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol*, **1999**; 17:1487-95.
69. **Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I.** Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications*, **2004**; 18:211-5.
70. **Roy MS, Klein R.** Macular edema and retinal hard exudates in African Americans with type 1 diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol*, **2001**; 119:251-9.

71. 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**; 329:977-86.
72. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*, **2000**; 342:381-9.
73. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, **2002**; 287:2563-9.
74. **Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, et al.** A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*, **2004**; 53:2883-92.
75. **Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al.** Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care*, **2003**; 26:810-8.
76. **Menchini U, Cappelli S, Virgili G.** Cataract surgery and diabetic retinopathy. *Semin. Ophthalmol*, **2003**; 18:103-8.
77. **Ferris FL, Podgor MJ, Davis MD.** Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. Diabetic Retinopathy Study Report Number 12. *Ophthalmology*, **1987**; 94:754-60.
78. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.** A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, **2008**; 115:1447-9
79. **Beck RW, Edwards AR, et al.** Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR. net), Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, **2009**; 127:245-51.
80. **Akagi Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH.** Aldose reductase localization in human retinal mural cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **1983**; 24(11):1516-19.
81. **Gardiner TA, Archer DB, Curtis TM, Stitt AW.** Arteriolar involvement in the microvascular lesions of diabetic retinopathy: implications for pathogenesis. *Microcirculation*, **2007**; 14(1):25-38.
82. **Yamagishi S, Matsui T.** Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. *Current Pharm Biotechnol*, **2011**; 12(3):362-8.

83. **Knels L, Worm M, Wendel M, Roehlecke C, Kniep E, Funk RH.** Effects of advanced glycation end products-inductor glyoxal and hydrogen peroxide as oxidative stress factors on rat retinal organ cultures and neuroprotection by UK-14,304. *J Neurochem*, **2008**; 106(4):1876-87.
84. **Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M.** A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes*, **2003**; 52(2):506-11.
85. **Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, et al.** Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem*, **2001**; 276(47):43748-55.
86. **Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Mott R, Wu M, et al.** Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Am J Pathol*, **2009**; 175:2676-85.
87. **Zheng L, Kern TS.** In vivo animal models of diabetic retinopathy. Hammes HP, Porta M (eds), *Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy*. Basel, Karger, **2010**:42-60.
88. **Joussen AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al.** A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*, **2004**; 18(12):1450-2.
89. **Sohn HJ, Han DH, Kim IT, Oh IK, Kim KH, Lee DY, et al.** Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, **2011**; 152(4):686-94.
90. **Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA.** Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem*, **1995**; 270(22):13333-40.
91. **Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhsh N, Munn LL, Jain RK.** During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. *Nat Med*, **1996**; 2(9):992-7.
92. **Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al.** Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med*, **1994**; 331(22):1480-7.
93. **Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA.** Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol*, **2009**; 54(1):1-32.

94. **Ferris FL, Podgor MJ, Davis MD.** Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. Diabetic Retinopathy Study Report Number 12. *Ophthalmology*, **1987**; 94(7):754-60.
95. **Diabetic Retinopathy Clinical Research N.** A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, **2008**; 115(9):1447-9.
96. **Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA.** Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*, **2009**; 54(1):1-32.
97. **Lopes de Faria JM, Jalk AE, Trempe CL, McMeel JW.** Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand*, **1999**; 77:170-5.
98. **Salvetti AP, Bottoni F, Cereda MG, Bonavia L, de Angelis S, Cigada MV, et al.** ILM peeling in diffuse diabetic macular edema non responsive to standard treatment. Updated findings. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **2014**; 55(13):1162.
99. **Bresnick GH.** Diabetic maculopathy a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*, **1983**; 90:1301-17.
100. **Kang S, Park C, Ham D.** The Correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, **2004**; 137:313-22.
101. **Baskin D.** Optical coherence tomography in diabetic macular edema, *Curr Opin Ophthalmol*, **2010**; 21:172-7.
102. **Otani T, Kishi S, Maruyama Y.** Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, **1999**; 127(6):688-93.
103. **Kim BY, Smith SD, Kaiser PK.** Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, **2006**; 142:405-12.
104. **Koleva-Georgieva D, Sivkova N.** Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **2009**; 247:1461-9.
105. **Chhablani J, Kim J, Cheng L, Kozak I, Freeman W.** External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **2012**; 250:1415-20

106. **Forooghian F, Stetson P, Meyer S, Chew E, Wong W, Cukras C, et al.** Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina*, **2010**; 30:63-70.
107. **Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al.** Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*, **2014**; 132(11):1309-16.
108. **Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, RoudotThoraval F, et al.** Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age related macular degeneration. *Ophthalmologica*, **2013**; 229(1):32-7.
109. **Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al.** Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology*, **1995**; 113(8):1019-29.
110. **Kohner EM, Dollery CT, Paterson JW, Oakley NW.** Arterial fluorescein studies in diabetic retinopathy. *Diabetes*, **1967**; 16(1):1-10.
111. **Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E.** Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2017**; 6:7419.
112. **Cunha-vaz J.** Medical treatment of retinopathy of type II diabetes. *Ophthalmologica*, **2004**; 218:291-6.
113. **Early photocoagulation for diabetic retinopathy.** ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group *Ophthalmology*, **1991**; 98:766-85.
114. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.** A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, **2008**; 115:1447-9.
115. **Blumenkranz M, Yellachich D, Andersen D, Wiltberger M, Mordaunt D, Marcellino G, et al.** Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*, **2006**; 26:370-6.
116. **Lavinsky D, Cardillo J, Melo LJ, Dare A, Farah M, Belfort RJ.** Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **2011**; 52:4314-23.

117. **Sivaprasad S, Dorin G.** Subthreshold diode laser micropulsephotocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices*, **2012**; 9:189-97.
118. **Lee C, Olk R.** Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology*, **1991**; 98:1594-602.
119. **Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A.** Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*, **2006**; 142:794-9.
120. **Jonas JB, Sofker A.** Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, **2001**; 132:425-426.
121. **Bonini-Filho M, Jorge R, Barbosa J, Calucci D, Cardillo J, Costa R.** Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **2005**; 46:3845-9.
122. **Özdek S, Bahçeci U, Gürelik G, Hasanreisioğlu B.** Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*, **2006**; 20:246-51.
123. **Gillies M, Sutter F, Simpson J, Larsson J, Ali H, Zhu M.** Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, **2006**; 113:1533-8.
124. **Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, Flaxel CJ, Kim JE, Friedman SM, et al.** A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina*, **2008**; 28(7):919-930.
125. **Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann J, et al.** Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand*, **2006**; 84:624-30.
126. **Gillies M, Sutter F, Simpson J, Larsson J, Ali H, Zhu M.** Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, **2006**; 113:1533-8.
127. **Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al.** Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, **2010**; 128(3):289-96.

128. **Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al.** A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*, **2014**; 121(12):2473-81.
129. **Mehta H, Fraser-Bell S, Yeung A, Campain A, Lim LL, Quin GJ, et al.** Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*, **2016**; 100(7):1000-1004.
130. **Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F.** Intravitreal Steroids in Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*, **2017**; 60:78-90.
131. **Adamis AA, M, Bressler N, Cunningham EJ, Davis M, Goldbaum M, Gonzales C, et al.** Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*, **2006**; 113:23-8.
132. **Gonzalez V, Giuliani G, Banda R, Guel D.** Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, **2009**; 93:147-48.
133. **Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ.** Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, **2007**; 114:1860-1867.
134. **Derveniz N, Mikropoulou AM, Tranos P, Derveniz P.** Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review of the Current Status, Unmet Needs, and Emerging Challenges. *Adv Ther*, **2017**; 34(6):1270-1282.
135. **Elman M, Aiello L, Beck R, Bressler N, Bressler S, Edwards A, et al.** Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, **2010**; 117:1064-77.
136. **Elman M, Bressler N, Qin H, Beck R, Ferris Jr, Friedman S, et al.** Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, **2011**; 118:609-14.
137. **Economides A, Carpenter L, Rudge J, Wong V, Koehler-Stec E, Hartnett C, et al.** Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med*, **2003**; 9:47-52.
138. **Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll S, Ho L, Russell M, et al.** VEGF Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2002**; 99:11393-8.

139. **Stewart M, Rosenfeld P.** Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*, **2008**; 92:667-8.
140. **Do D, Nguyen Q, Shah S, Browning D, Haller J, Chu K, et al.** An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, **2009**; 93:144-9.
141. **Do D, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez V, Gordon C, Tolentino M, Berliner A, et al.** The DA-VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, **2011**; 118:1819-26.
142. **Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H.** Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*, **2001**; 131(1):44-49.
143. **Gandorfer A, Messmer E, Ulbig M, Kampik A.** Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*, **2000**; 20:126-33.
144. **Bahadir M, Ertan A, Mertoglu O.** Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*, **2005**; 26:3-8.
145. **Tachi N, Ogino N.** Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, **1996**; 122:258-60.
146. **Stolba UB, S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B.** Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, **2005**; 140:295-301.
147. **Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S.** Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*, **2001**; 132:369-77.
148. **Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw D.** A randomised controlled feasibility trial of vitrectomy vs laser for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, **2005**; 89:81-6.
149. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema Hisham Alkuraya Æ Dustan Kangave Æ Ahmed M. Abu El-Asra
150. Optical Coherence Tomographic Assessment of Diabetic Macular Edema: Comparison with Fluorescein Angiographic and Clinical Findings S, engül C. Özdek M. Alper Erdiñç Gökhan Gürelik Bahri Aydın Umut Bahçeci Berati Hasanreisoglu.

151. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Beck RW. . Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, **2016**; 123(6):1351-1359.
152. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography, *American Journal of Ophthalmology*, **1999**; 127(6):688-693.
153. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **2009**; 247:1461-9.
154. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema **2005**; 83(1):63-6.
155. Turgut B, Gul FC, Ilhan N, Demir T, Celiker U. Comparison of serum glycosylated hemoglobin levels in patients with diabetic cystoid macular edema with and without serous macular detachment. *Indian J Ophthalmol*, **2010**; 58:381-4.
156. Maalej A, Turki W, Hadj Alouane B, et al. Prognosis factors in diabetic macular edema: an OCT study. *J Fr Ophthalmol*, **2009**; 32:117-25.
157. Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina*, **2016**; 36(3):588-595.
158. Kaldırım H, Yazgan S, Kirgiz A, Atalay K, Savur F. A Comparison study of Ranibizumab and Aflibercept in patients with naive diabetic macular edema in presence of serous retinal detachment. *Current Eye Research*, **2019**.
159. Chew EY, Klein ML, Ferris FL. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*, **1996**; 114 (9):1079-84.
160. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, Wells JA. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol*, **2012**; 130(9):1153-61.
161. Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS. Effects of intravitreal ranibizumab on retinal hard exudate in diabetic macular edema: findings from the RIDE and RISE phase III clinical trials. *Ophthalmology*, **2015**; 122(4):779-86.

162. **Tao Y, Jiang P, Liu M, Liu Y, Song L, Wang H.** İntravitreal aflibercept, tedavi görmemiş hastalarda ciddi non-proliferatif diyabetik retinopatiyi kısmen tersine çevirir. *Uluslararası Tıp Araştırmaları Dergisi*, **2021**; 49(1):30006052098536.
163. **Gallemore RP, Jumper JM, McCuen BW, et al.** Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina*, **2000**; 20:115-20.
164. **Meuer SM, Myers CE, Klein BE, et al.** The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study, *Ophthalmology*, **2015**; 122:787-95.
165. **Rabina G, Hilely A, Barequet D, Cohen S, Lipin N, Mimouni M, Glick A, Barak A, Loewenstein A, Schwartz S.** Epiretinal Membrane in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*, **2022**; 245(5):446-454.
166. **Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S.** Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*, **2001**; 132(3):369-77.
167. **Wong Y, Steel DHW, Habib MS, Stubbing-Moore A, Bajwa D, Avery PJ.** Sunderland Eye Infirmary study group. Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **2017**; 255(4):733-742.
168. **Koçak Altıntaş AG, İlhan C, Cankurtaran M.** Diyabetik makula ödeminde epiretinal membranların intravitreal aflibercept enjeksiyonunun tedavi sonuçları üzerine etkileri: gerçek yaşam çalışması. *Int Optalmol*, **2020**; 40(10):2635-2641.
169. **Midena E, Torresin T, Schiavon S, Danieli L, Polo C, Pilotto E, Midena G, Frizziero L.** The Disorganization of Retinal Inner Layers Is Correlated to Müller Cells Impairment in Diabetic Macular Edema: An Imaging and Omics Study. *Int J Mol Sci*, **2023**; 24 (11):9607.
170. **Nicholson L.** Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy, *Clinical and Experimental Ophthalmology*, **2015**; 43:735-741.
171. **Eraslan S, Yıldırım Ö, Dursun Ö, Dinç E, Orekici Temel G.** Relationship Between Final Visual Acuity and Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Diabetic Macular Edema Undergoing Anti-VEGF Therapy. *Turk J Ophthalmol*, **2020**; 50(3):163-168.
172. **Busch C, Okada M, Zur D, Fraser-Bell S, Rodríguez-Valdés PJ, Cebeci Z, et al.** International Retina Group. Baseline predictors for visual acuity loss during observation in diabetic macular oedema with good baseline visual acuity. *Acta Ophthalmol*, **2020**; 98(7):801-806.

173. **Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U.** Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*, **2018**; 136(2):202-208.
174. **Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP.** Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*, **2014**; 132(11):1309-16.
175. **Eraslan S, Yıldırım Ö, Dursun Ö, Dinç E, Orekici Temel G.** Relationship Between Final Visual Acuity and Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Diabetic Macular Edema Undergoing Anti-VEGF Therapy. *Turk J Ophthalmol*, **2020**; 50(3):163-168.
176. **Matsuda S, Tam T, Singh RP, Kaiser PK, Petkovsek D, Carneiro G, et al.** The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*, **2014**; 28(2):166-70.
177. **Golubovic-Arsovska M.** Association of dyslipidaemia with macular oedema and hard exudates in diabetic maculopathy. *Prilozi*, **2007**; 28(2):149-60.
178. **Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A.** Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, **2004**; 137(4):675-82.