T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM OLGULARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI, MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SİSTEMİK MEDİATÖRLER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berke TEMEL

Ankara-2021

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM OLGULARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI, MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SİSTEMİK MEDİATÖRLER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berke TEMEL

Ankara-2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DİYABETİK MAKÜLER ÖDEM OLGULARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI, MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SİSTEMİK MEDİATÖRLER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

Berke Temel

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi

03.05.2021

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nagihan Uğurlu

Jüri Üyelerinin Unvanı Adı Soyadı- İmzası

Prof. Dr. Fatma Yülek

Prof. Dr. Nagihan Uğurlu

Doç. Dr. Zühal Özen Tunay

Okuduğumuz ve savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Tıpta Uzmanlık derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz

03.05.2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Berke TEMEL

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve asistanlığım süresince bana her konuda yardımını esirgemeyen, bilgisini ve tecrübesini daima aktaran tez danışmanım Prof. Dr. Nagihan Uğurlu'ya,

Yine tez çalışmama ve eğitimime her zaman katkılarını sunan Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatma Yülek'e ayrıca Doç. Dr. Zühal Özen Tunay'a ve Uzm. Dr. İnci Elif Erbahçeci Timur'a,

Asistanlık sürecimin her aşamasında sonsuz sabrı ve desteği ile yanımızda olan Prof. Dr. Nurullah Çağıl'a, akademik ve cerrahi eğitimimde büyük emeği olan Prof. Dr. Özge Saraç, Prof. Dr. Tamer Takmaz, Prof. Dr. Emine Kalkan Akçay, Doç. Dr. Yasin Toklu, Doç. Dr. Mücella Arıkan Yorgun, Doç. Dr. Pınar Nalçacıoğlu Memiş, Doç. Dr. Nilay Yüksel'e ve tüm uzman doktorlarımıza,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum ve bu süreçte çok şey paylaştığım asistan arkadaşlarımın her birine, desteklerini eksik etmeyen tüm hemşire, sekreter ve sağlık personelimize,

Hayatımın her döneminde daima arkamda olan, en büyük destekçim aileme,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Berke Temel

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Retina Anatomisi 3

2.1.1. Maküla 3

2.1.2. Foveola 4

2.1.3. Fovea 4

2.1.4. Parafovea 4

2.1.5. Perifovea 5

2.2. Retina Hücre Tabakaları 5

2.2.1 Retina Pigment Epiteli 6

2.2.2. Fotoreseptör Tabaka 6

2.2.3. Eksternal LimitanMembran 7

2.2.4. Dış Nükleer Tabaka 7

2.2.5. Dış Pleksiform Tabaka 8

2.2.6. İç Nükleer Tabaka 8

2.2.7. İç Pleksiform Tabaka 8

2.2.8. Ganglion Hücre Tabakası 8

2.2.9. Retina Sinir Lifi Tabakası 9

2.2.10. İnternal LimitanMembran 9

2.3. Retinanın Vasküler Yapısı 10

2.4. Diyabetik Retinopati 13
2.4.1. Epidemiyoloji 13
2.4.2. Risk Faktörleri 13
2.4.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi 15
2.4.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması 17
2.4.5. Diyabetik Maküler Ödem 19

3. GEREÇ VE YÖNTEM 46

3.1. Etik Kurul 46
3.2. Hasta Seçimi 46
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 46
3.4. Oftalmolojik Muayene 46
3.5.OKT Ölçüm Tekniği 47
3.6. Değerlendirilen Parametreler 47
3.7. İstatistiksel Analiz 48

4. BULGULAR 50

5. TARTIŞMA 62

6. SONUÇ ve ÖNERİLER 72

7. KAYNAKÇA 73

8. EKLER 91

Ek-1 Etik Kurul Onayı 91
Ek-2 Özgeçmiş 92

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AVD **:**Arka Vitreus Dekolmanı

BDNF **:**Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

CCR :Chemocin Receptor

CD **:**Cluster Differentiation

DAG **:**Diaçilgliserol

DM **:**Diabetes Mellitus

DMÖ **:**Diyabetik Maküler Ödem

dMÖ :Diffüz Maküler Ödem

dKRB :Dış Kan Retina Bariyeri

DRP **:**Diyabetik Retinopati

DRCR **:**Diabetic Retinopathy Clinical Research

DRIL **:**Dış Retinal Katmanlarda Düzensizlik

EİDGK **:**En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ELM **:**Eksternal Limitan Memebran

ERM **:**Epiretinal Membran

ETDRS **:**Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu

EZ **:**Elipsoid Zon

FA **:**Floresein Anjiografi

FAZ **:**Foveal Avasküler Zon

FDA **:**Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

H2O2 **:**Hidrojen Peroksit

HbA1C **:**Glikozile Hemoglobin

HIF :Hipoksi ile İndüklenen Faktör

HRN :Hiperreflektif Nokta

ICAM **:**İntersellüler Adezyon Molekülü

IL **:**İnterlökin

ILM **:**İnternal Limitan Membran

IRMA **:**Intraretinal Mikovascular Abnormality

IS/OS **:**Inner Segment Outer Segment (İç/Dış Segment)

iKRB :İç Kan Retina Bariyeri

KD **:**Kistoid Dejenerasyon

KMÖ **:**Kistoid Maküler Ödem

KRB :Kan Retina Bariyeri

LogMAR :Minimum Rezolüsyon Açısının Logaritmik Değeri

MCP **:**Monosit Kemoatraktan Protein

NADH :Nikotinamid Adenin Dinükleotit

NADPH :Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NK :Doğal Öldürücü Hücre

NPDR **:**Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati

NVD **:**Diskte Neovaskülarizasyon

OKT **:**Optik Koherens Tomografi

OKT-A **:**Optik Koherens Tomografi Anjiografi

PDGF **:**Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

PDR **:**Proliferatif Diyabetik Retinopati

PIGF **:**Plasental Büyüme Faktörü

RPE **:**Retina Pigment Epiteli

SD-OKT **:**Sprektral Domain Optik Koherens Tomografi

SRK **:**Santral Retina Kalınlığı

SRS **:**Subretinal Sıvı

TGF **:**Transforme Edici Büyüme Faktörü

TNF **:**Tümör Nekrozis Faktör

USG **:**Ultrasonografi

VEGF **:**Vasküler Endotelyal Büyüme faktörü

VMT **:**Vitreomaküler Traksiyon

µ **:**Mikron

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Normal fundus fotoğrafı

Şekil 2.2: Makülanın bölümleri

Şekil 2.3: Fotoreseptör, RPE, bruch membran ve koryokapillaris ilüstrasyonu

Şekil 2.4: Retinanın histolojik tabakaları

Şekil 2.5: İç ve dış KRB

Şekil 2.6: Klinik Anlamlı Maküla Ödemi

Şekil 2.7: FA'da non-perfüze alanlar ve NVD'ye bağlı sızıntı

Şekil 2.8: OKT'de retina tabakaları

Şekil 2.9: OKT'de kistoid maküla ödemi (subretinal sıvı ile birlikte)

Şekil 2.10: OKT'de kistoid maküla dejenerasyonu ve ELM, EZ hasarı

Şekil 2.11: OKT'de dMÖ ve sert eksüdalar

Şekil 2.12: OKT'de SRS ile birlikte HRN'ler

Şekil 2.13: OKT'de DMÖ ile birlikte DRIL

Şekil 2.14: OKT'de DMÖ ile birlikte VMT ve ERM

Şekil 4.1: DMÖ tipine göre anlamlı farklılık gösteren parametreler

Şekil 4.2: LogMAR Vo'ın SRS, DRIL, ELM-EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT ve ERM durumuna göre değişimi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Uluslararası Klinik Maküler Ödem Şiddet Ölçeği

Tablo 2.2: Otani ve arkadaşlarının tanımladığı DMÖ sınıflaması

Tablo 2.3: Panazzo ve arkadaşlarının tanımladığı OKT tabanlı sınıflama

Tablo 2.4: Koleva-Georgieva ve Sivkova'nın DMÖ sınıflaması

Tablo 2.5: Helmy ve arkadaşlarının tanımladığı DMÖ sınıflaması

Tablo 2.6: Kim ve arkadaşlarının tanımladığı DMÖ sınıflaması

Tablo 2.7: Maheshwary ve arkadaşlarının tanımladığı DMÖ hastalarında elipsoid zon hasarı sınıflaması

Tablo 4.1: Araştırmaya katılanların tanımlayıcı bilgileri

Tablo 4.2: Araştırmaya katılanların tanımlayıcı bilgileri

Tablo 4.3: DMÖ tiplerine göre yaş, DM süresi, LogMARVo, SRK ve HbA1C değerleri

Tablo 4.4: Cinsiyet, taraf, DRP derecesi, SRS, DRIL, ELM-EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT ve ERM değişkenlerinin DMÖ tipine göre değerlendirilmesi

Tablo 4.5: SRS ile EZ, ELM bütünlüğü, HRN, VMT ve DRIL arasındaki ilişki

Tablo 4.6: HRN ile ELM, EZ bütünlüğü arasındaki ilişki

Tablo 4.7: LogMAR Vo ile SRK arasındaki korelasyon

Tablo 4.8: HbA1C'nin SRS, DRIL, ELM-EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT ve ERM durumuna göre değişimi

Tablo 4.9: HbA1C'nin yaş, DM süresi, LogMARVo ve SRK ile korelasyonu

Tablo 4.10: LogMAR Vo'ın SRS, DRIL, ELM-EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT ve ERM durumuna göre değişimi

Tablo 4.11: DMÖ'tipine etki eden faktörlerin üç farklı lojistik regresyon modeline göre analizinin sensitivite, spesifite, doğru sınıflama ve açıklama oranları

Tablo 4.12: DMÖ tipi için lojistik regresyon analizi

Tablo 4.13: LogMAR Vo için lineer regresyon analizi

ÖZET

Diyabetik Maküler Ödem Olgularının Optik Koherens Tomografi Görüntülerine Göre Sınıflandırılması, Morfolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Sistemik Mediatörler ile İlişkisinin Belirlenmesi

Amaç; Diyabetik Maküler Ödem (DMÖ) olan hastaların Optik Koherens Tomografi (OKT) kesitlerini inceleyerek morfolojik özelliklerine göre sınıflamak, OKT'de izlenen bazı belirteçler, görme keskinliği ve kan glikozile hemoglobin (HbA1C) düzeyinin DMÖ tipleri üzerine etkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem;** daha önce tedavi almamış DMÖ hastalarının ilk muayenesindeki OKT görüntüleri değerlendirildi ve Diffüz Maküler Ödem (dMÖ), Kistoid Maküler Ödem (KMÖ) ve Kistoid Dejenerasyon (KD) olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların OKT kesitlerinde subretinal sıvı (SRS), iç retinal katmanlarda düzensizlik (DRIL), elipsoid zon (EZ) hasarı, eksternal limitan membran (ELM) hasarı, eksüda, HRN (HRN), epiretinal membran (ERM) ve vitreomaküler traksiyon (VMT) varlığı değerlendirildi. Hastaların kan HbA1C düzeyleri elde edilip, OKT bulguları ile birlikte DMÖ tipine etkisi incelendi ve görme keskinliğini etkileyen faktörler değerlendirildi. **Bulgular;** 538 hastanın 746 gözü değerlendirildi ve %55.1'inde KMÖ, %40.6'sında dMÖ, %3.8'inde ise KD grubunda olduğu görüldü. ELM ve EZ bütünlüğünün sırasıyla %11.58 ve %11.09'unda bozuk olduğu gözlendi. SRS, DRIL, HRN, eksüda, VMT ve ERM varlığı incelendiğinde sırasıyla %16,7 %19.23, %28.83, %54.40, %2.76 ve %15.8 oranları elde edildi. Görme keskinliğinin en iyi olduğu grup dMÖ iken en kötü olduğu grup KD grubuydu. SRS, HRN ve eksüda en sık KMÖ'de izlenirken DRIL ve ELM, EZ bütünlüğünde bozukluk en sık KD grubunda izlendi. HbA1C düzeyi ile hem DMÖ tipi hem de görme keskinliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi. **Sonuç;** görme keskinliğinin en az olduğu, dış retinal katmanlardaki hasarın en fazla olduğu grup KD grubudur. SRS, DRIL, HRN, eksüda ve ERM varlığı da DMÖ'de görme keskinliğini azaltan sebeplerdendir. HbA1C düzeyinin DMÖ'nün tipine ya da diğer OKT bulgularına etkisi bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik maküler ödem, Glikozile hemoglobin, Kistoid dejenerayon, Kistoid maküler ödem

ABSTRACT

Classification of Diabetic Macular Edema Cases Based on Optical Coherence Tomography Images, Evaluation of Morphological Features and Determination of the Relationship of Systemic Mediators

Purpose: To classify diabetic macular edema (DME) according to its morphological characteristics by examining optical coherence tomography (OCT) scans, to evaluate the effect of some markers, visual acuity and blood glycosylated hemoglobin (HbA1C) levels on DME types. **Materials and Methods;** the OCT images of DME patients who had not received treatment before were evaluated and divided into three groups as diffuse macular edema (dME), cystoid macular edema (CME) and cystoid degeneration (CD). In OCT images of the patients, presence of subretinal fluid (SRS), disorganization of inner retinal layers (DRIL), ellipsoid zone (EZ) damage, external limiting membrane (ELM) damage, exudates, hyperreflective dots (HRD), epiretinal membrane (ERM) and vitreomacular traction (VMT) were evaluated. After the blood HbA1C levels of the patients were obtained, the effect of the DME type together with the OCT findings were examined and the factors affecting the visual acuity were assessed. **Results;** 746 eyes of 538 patients were evaluated and 55.1% were in the CME group, 40.6% in dME and 3.8% in the CD group. It was observed that the integrity of ELM and EZ was impaired in 11.58% and 11.09%, respectively. When SRS, DRIL, HRD, exudates, VMT and ERM were examined, the rates of 16.7%, 19.23%, 28.83%, 54.40%, 2.76% and 15.8% were obtained, respectively. While the group with the best visual acuity was dME, the group with the worst was the KD group. While SRS, HRD and exudates were most frequently observed in CME; DRIL, ELM and EZ damages were most frequently observed in the KD group. Neither DME type nor visual acutiy had significant relationship with HbA1C level. **Conclusion;** the group with the lowest visual acuity and the most damage to the outer retinal layers is the KD group. Presence of SRS, DRIL, HRD, exudate and ERM are also among the reasons that decrease visual acuity in DME. HbA1C level has no effect on DME type or other OCT findings.

Keywords: Cystoid degeneration, Cystoid macular edema, Diabetic macular edema, Glycosylated hemoglobin,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin üretiminin ve dokunun insüline verdiği cevapta bozukluk sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasına etki eden ve hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi uzun dönemde özellikle göz, böbrek, kalp, sinir dokusu ve kan damarları olmak üzere çok çeşitli alanlarda hasar ile ilişkilidir [1]

Diyabetik retinopati (DRP) DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve çalışma çağındaki popülasyonda önlenebilir görme kaybının en önde gelen sebebidir [2]. Diyabetli hastaların yaklaşık üçte birinde görülen bu durum hastalığın diğer sistemik vasküler komplikasyonlarının riskindeki artış ile ilişkilidir. Kan glukoz düzeyi, kan basıncı ve lipidlerinin regülasyonu retinopati gelişimi ve ilerlemesinin önüne geçilmesinde önemli rol oynamaktadır [3].

DRP'ye bağlı görme kaybı çeşitli mekanizmalardan kaynaklanabilir. Maküler ödem veya kapiller nonperfüzyon, merkezi görmeyi doğrudan tehdit eder. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) seyrinde retina ve/veya disk neovaskülarizasyonu, vitreus içi kanama, preretinal kanama ve traksiyonel retina dekolmanı nedeniyle ciddi ve sıklıkla geri döndürülemez görme kaybına neden olabilir. PDR'nin komplikasyonları daha sık ciddi görme kaybına yol açarken, diyabetik hastalar arasında en yaygın görme bozukluğu nedeni, görme kaybı vakalarının yaklaşık dörtte üçünü oluşturan DMÖ'dür[4].

DMÖ, diyabetik makülopatinin bir bileşeni olup 2012'de dünyada DM olgularının %7'sini etkilediği tahmin edilmiştir[5, 6]. Kan retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak hücreler arası boşluklarda sıvı ve serum makro moleküllerinin birikimine bağlı oluşur[7]. Maküler ödem için birçok sınıflama tariflenmiştir fakat şu an en bilinen sınıflama, birçok eksiği olmasına rağmen Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma Grubu'nun (ETDRS: Early Treatment

Diabetic Retinopathy Study) sınıflamasıdır [8]. OKT'nin klinikte pratikte yaygınlaşması ile beraber maküler ödem için çeşitli OKT tabanlı sınıflamalar, prognozu veya patogenezi öngörmeye yardımcı biomarkerlar kullanıma girmiştir[9].

Çalışmamızın amacı DMÖ olgularını OKT görüntülerine göre KMÖ, dMÖ ve KD olmak üzere 3 gruba ayırarak sınıflamak, görme keskinliğinin gruplara göre değişimini tespit etmek, OKT'deki çeşitli biyobelirteçlerin maküla ödemi tipi ile arasındaki ilişkiyi incelemek ve yine bu grupların HbA1C düzeyi ile ilişkisini kıyaslayarak literatüre katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Anatomisi

Nörosensöryel retina ve Retina Pigment Epiteli'nden (RPE) oluşan retina dışta koroid içte ise arka hyaloid ile temastadır. Nöral retina, göze gelen ışınları algılayıp elektrokimyasal uyaranlara çevirerek optik sinir aracılığı ile beyne ileten şeffaf dokudur. Altındaki RPE'ye sıkı bağlıdır ve RPE ile birlikte optik diskten ora serrataya kadar uzanır. Vorteks venlerinin sklerayı deldiği bölgenin arka kısmınındaki retinal alanı santral retina oluşururken ön kısmını periferik retina oluşturur. Periferik retina ekvatoryal bölge ve ora serrata olmak üzere iki kısımda incelenir[10]. Retina ora serratada 0.1 mm, ekvatorda 0.2 mm, optik sinir yakınında 0.56 mm kalınlıktadır. Fotoreseptörler nöral retinanın en dış kısmında, bipolar hücreler orta kısmında, ganglion hücreler ise en iç kısmında bulunur(Şekil 2.1) [11]**.**

2.1.1. Maküla

Maküla Lutea olarak da adlandırılan bu bölge optik diske doğru iki disk çapında uzanan (yaklaşık 5.5 mm), alt ve üst vasküler arkadlar arasında kalan, retinanın son derece özelleşmiş bölümüdür (Şekil 2.2) [12]. En fazla ışık alan, keskin görmeyi ve renklerin ayırt edilmesini sağlayan bölüm makülaladır. Merkezi retina, periferik retinadan önemli ölçüde daha kalındır. Bunun nedeni; fotoreseptörlerin, özellikle konların ve bunlarla ilişkili bipolar ve ganglion hücrelerinin periferik retinaya kıyasla daha yoğun olmasından kaynaklanmaktadır. Merkezi retina kon ağırlıklıdır, periferik retinada ise rodlar hakimdir. Santralde konlar yakın aralıklıdır ve bunlar arasında rod sayısı daha azdır. İç pleksiform, ganglion hücre ve retina sinir lifi tabakalarının kalınlıklarında merkezi ve periferik retina arasında ciddi bir fark görülebilir. Bu durum, roddan zengin periferik retinaya kıyasla kondan zengin merkezi retinadaki kon yolları için gereken ganglion hücrelerinin daha fazla sayıda olmasından kaynaklanmaktadır. Daha fazla sayıda gangliyon hücresi, daha kalın bir iç pleksiform tabakada daha fazla sinaptik etkileşim ve sinir lifi tabakasındaki optik sinire giden daha fazla sayıda ganglion hücresi aksonu anlamına gelir[13]. Klinik tanımlaması kolay olmasa da maküla; umbo, foveola, fovea, parafovea, perifoveadan oluşur[11]

2.1.2. Foveola

Yalnızca konilerden oluşan, çapı 350 mikron, kalınlığı 150 mikron olan fovea çukurluğudur. Foveola avasküler bir alandır ve kapillerler tarafından çevrelenir. Bu kapillerler iç nükleer tabaka seviyesindedir ve 250-600 mikronluk avasküler zonu meydana getirir. Umbo koni dansitesi yüksek olduğu için en keskin görmeyi sağlayan alandır, foveolanın merkezidir, çapı 150-200 mikrondur, mm karede 385 000 koni mevcuttur.

Foveolada 1. ve 2. Nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce internal limitan membrana (ILM) paralel seyrederler. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile henle tabakası oluşur [11].

2.1.3. Fovea

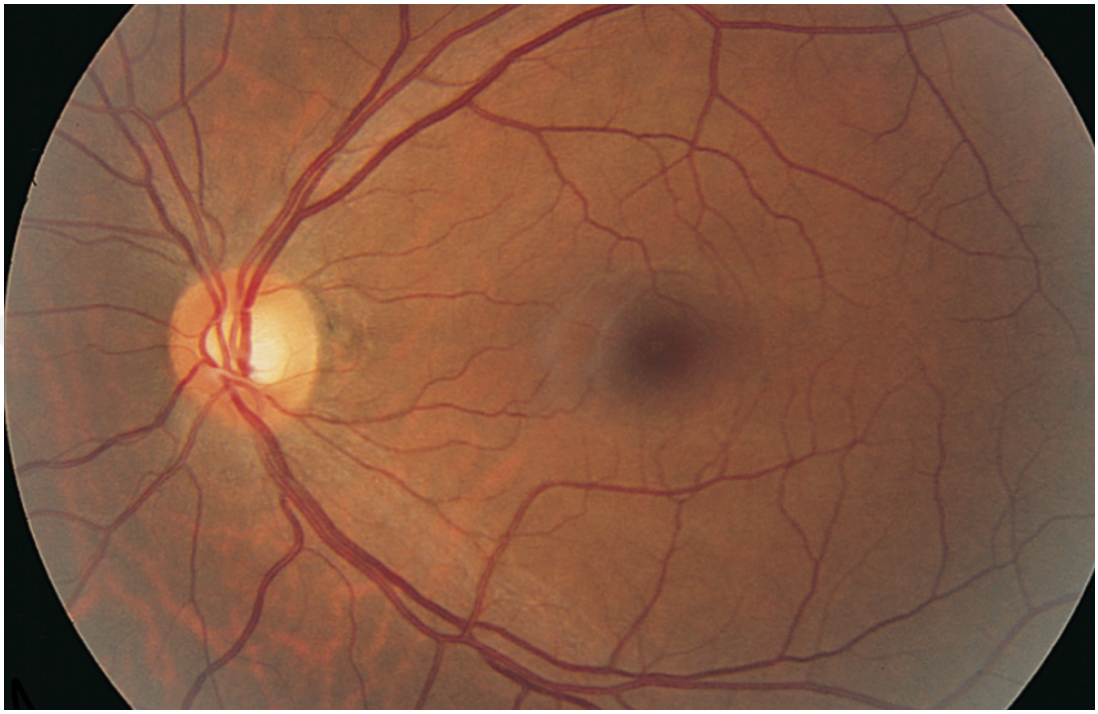
Fovea 22° lik eğim (clivus) ve kalın bir kenardan ibarettir, tabanı foveoladır. 22° lik eğim, iç nükleer tabakada ikinci ve üçüncü nöronların laterale yer değiştirmesini gösterir. Ayrıca bu eğim bazal membran kalınlığının fovea kenarında en kalın olmasından kaynaklıdır. ILM kalınlığı ve vitreal yapışıklıkların kuvveti ters orantılı olduğundan yapışıklıklar foveolada en kuvvetlidir. Foveanın kenarı (margo fovea) biyomikroskobik olarak genellikle, çapı 1500 µm ve kalınlığı 550 µm olan ILM'nin halka benzeri bir yansıması şeklinde görülür[14].

2.1.4. Parafovea

Fovea kenarını 0.5 mm genişliğinde çevreleyen bölgedir. Bu alanda 4-6 ganglion hücre, 7-11 bipolar hücre tabakası ile retinanın normal mimari yapısı izlenir. Sinir lifi tabakası rölatif olarak nazal kenarda kalındır. Koni:Basil oranı 1:1'dir [11, 14].

2.1.5. Perifovea

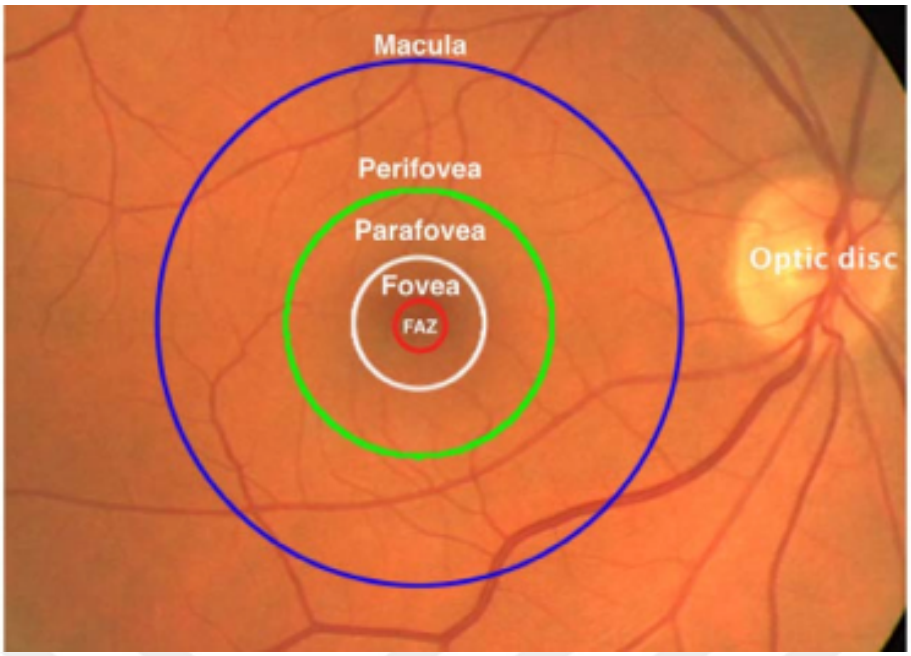
Parafoveal alanı 1.5 mm genişliğinde çevreler ve çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 katman bipolar hücre tabakası ile karakterizedir. Bu alanda koni:basil oranı 1:2'dir[11, 14].



Şekil 2.1: Normal fundus fotoğrafı[14]

2.2. Retina Hücre Tabakaları

Retina optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden gelişir. İntrauterin birinci ayda optik vezikül yüzey ektoderme yaklaşır ve lens vezikülü oluşmaya başlar ve aynı anda optik vezikülün de kendi içine gömülmesi ile ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış katmanı RPE'yi, iç katmanı ise retinanın diğer katlarını oluşturur[15]. Retina, enine kesitte histolojik olarak dıştan içe on tabakadan oluşur (Şekil 2.4).



Şekil 2.2: Makülanın bölümleri [16]

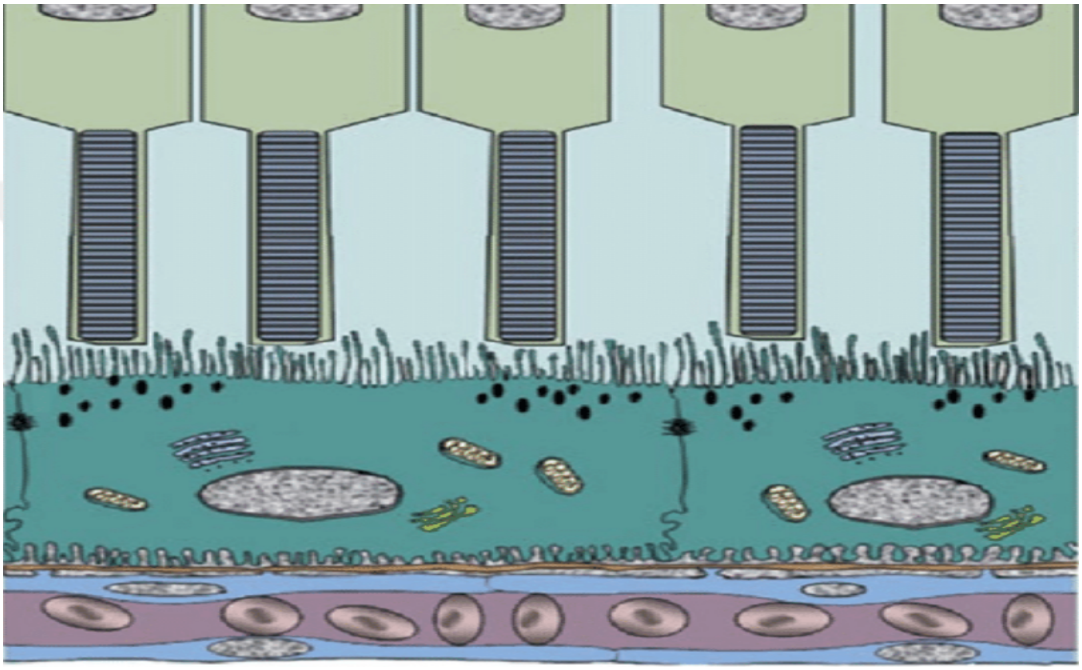
2.2.1 Retina Pigment Epiteli

Nöral retina ve koroid arasında melanin içeren tek sıralı epitel tabakasıdır ve fotoreseptör tabakanın fonksiyonlarını sürdürebilmesi için hayati öneme sahiptir (Şekil 2.3). Ana görevi nöral tabakayı metabolik olarak desteklemek ve bariyer görevi görmektir[17]. RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar Dış Kan Retina Bariyerini (dKRB) oluşturur. RPE tabakası, retinal sıvı dengesinin korunmasındaki en önemli mekanizmalardan biridir ve subretinal alandan aktif sıvı transportunda çok önemli rol alır. Fotoreseptörler için A vitamini depolar ve fotoreseptörlerin dış segment fagositozunu sağlar. Oksijen difüzyonunun yanı sıra apikal çıkıntılarındaki melanin pigmenti ile fotoreseptör dış segmentinin pigment ile örtülmesini sağlar[11]**.**

2.2.2. Fotoreseptör Tabaka

Işığı elektriksel enerjiye dönüştürerek beyne gönderilen sinyallerin oluşumundan sorumlu özelleşmiş, renkli görme ve karanlıkta görmeyi sağlayan birinci nöron hücrelerdir. İç segment, dış segment, nükleus ve sinaptik terminal olmak üzere dört bölümden oluşur. Dış segment fotonların yakalandığı, iç segment metabolik aktivitenin yoğun olduğu, sinaptik terminal ise ikincil nöronların uyarılması için nörotransmitterlerin salındığı bölgedir[10]. Basil ve koni olmak üzere iki çeşit

fotoreseptör bulunmaktadır. Dış segmentte fotosensitif, iç segmentte ise metabolik aktiviteden sorumludur. Görünür ışığı dalga boyunca uygun bir biçimde elektrik enerjisine çevirirler ve bu sayede Ganglion hücreleri ve optik sinir aracılığı ile beyindeki görme merkezine aktarım sağlanır [11]**.** İnsan retinasında yaklaşık 77-107 milyon basil alacakaranlıkta görmeyi sağlarken, 4-5 milyon kadar bulunan koni hücresi aydınlıkta görmeden sorumludur. Basil ve koni fotoreseptör hücreleri retinanın en alt tabakasına yerleşmiş kapiller ağdan beslenirler[18]**.**



Şekil 2.3: Fotoreseptör, RPE, bruch membran ve koryokapillerisin illüstrasyonu[19]

2.2.3. Eksternal LimitanMembran

Bu tabaka fotoreseptörleri çevreleyen ve bunları fotoreseptör hücrelerine ve bitişiğindeki Müller hücrelerine bağlayan doğrusal bir zonula adherens bağlantı dizisidir[20]. Gerçek bir membran değildir ve içinden rod ve kon liflerinin geçtiği perforasyon bölgeleri bulunur[10]

2.2.4. Dış Nükleer Tabaka

Fotoreseptör hücrelerin çekirdekleri tarafından oluşturulur[20]**.**

2.2.5. Dış Pleksiform Tabaka

Bu tabakada kon ve basiller bipolar ve horizontal hücreler ile sinaps yaparlar. Tabakanın en iç bölümünde horizontal ve bipolar hücrelerin lifleri bulunur. Bu lifler maküla bölgesinde uzamıştır ve foveadan dışa doğru yayılıp Henle tabakasını oluşturur. Kanama ve eksüda birikimi için en uygun yer Henle tabakasının olduğu alandır[10]

2.2.6. İç Nükleer Tabaka

Bu tabaka, bipolar hücrelerin ve horizontal hücrelerin gövdelerinden, müller ve amakrin hücrelerinin ise çekirdeklerinden oluşur. Gangliyon hücrelerinin zaman zaman bu tabakaya doğru yer değiştirdiği gösterilmiştir[20].

Amakrin hücreler iç pleksiform tabakada bipolar ganglion ya da amakrin hücrelerle sinaps yaparlar. Bilinen kırktan fazla amakrin hücre tipi mevcuttur. Bu hücrelerin çok sayıda dendritleri bulunur ve iç pleksiform tabakada horizontal hücreler gibi lateral inhibisyona katkı sağladıkları düşünülmektedir[11, 20].

Müller hücreleri retinanın radyal hücreleridir, retinayı neredeyse tam kat geçerler, gelişimsel ve işlevsel olarak birçok fonksiyonda görev alır. Hem ILM hem de ELM'nin oluşumu ile ilişkisi mevcuttur[20].

2.2.7. İç Pleksiform Tabaka

Bipolar hücreler ile amakrin ve ganglion hücreler arasında sinapsların bulunduğu tabakadır[11].

2.2.8. Ganglion Hücre Tabakası

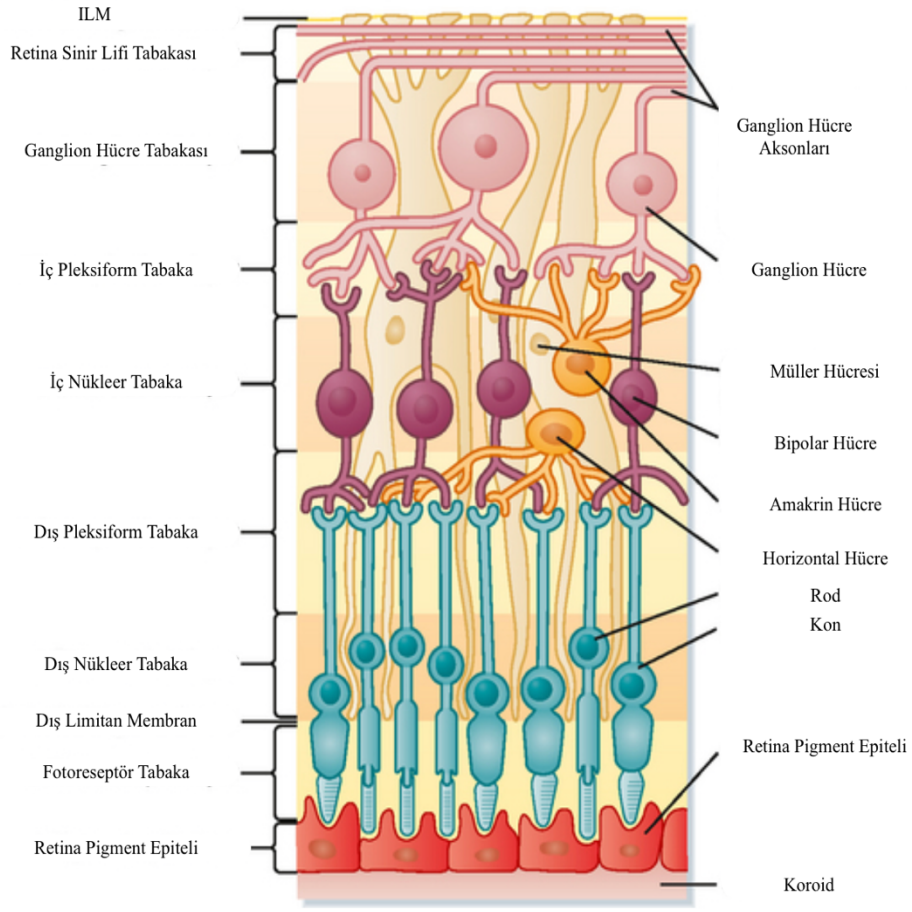
Ganglion hücrelerin gövdelerinden oluşur, bipolar nöronlar olup dendritleri amakrin ve bipolar nöronların aksonları ile ilişkilidir.

2.2.9. Retina Sinir Lifi Tabakası

Bu tabaka myelinsiz liflerden oluşur ve ganglion hücre tabakasındaki multipolar ganglion hücrelerinin aksonlarından meydana gelmiştir. Ganglion hücrelerinin aksonları sklerayı delerek retinanın iç yüzünde optik siniri meydana getirir ve daha sonra myelin kılıf ilave olur[18]. Optik sinir çevresinde en kalın, perifer retinada ise en incedir[10].

2.2.10. İnternal LimitanMembran

Arka vitreus ile retinaya birbirinden ayıran bu alan müller hücrelerinin uzantılrından oluşmuştur[20].



Şekil 2.4: Retinanın histolojik tabakaları[21]

2.3. Retinanın Vasküler Yapısı

Retina dolaşımı retinal damarlar ve koroidal damarlar olmak üzere iki kaynaktandır. İç nükleer tabakaya kadar olan kısmın dolaşımını retinal damarlar sağlarken dış 130 mikronluk kısmın dolaşımını ise koroidal damarlar sağlar. Bu iki sistemin fizyolojisinde farklar olup; koroid damarlarındaki kan akımı değişken ve daha serbest iken iç retinal damarlardaki dolaşım daha stabil ve yavaş ayrıca daha yüksek oksijen içeriğine sahiptir[22]. İç katmanlara giden ana arter internal karotid arterden oftalmik arter olarak ayrıldıktan sonra optik sinir ile birlikte globa giriş yapan santral retinal arter iken bazı insanlarda bu arter siliyoretinal arter olabilmektedir[23]. Santral retinal arter, orbitaya girmeden hemen önce oftalmik arterden ayrılır ve globun yaklaşık 1 cm arkasından optik sinire girer. Optik sinire girmeden önce dura mater ve araknoidi deler. Daha sonra, dört ana dalı olan iki temporal ve iki nazal retina arterleri ile retinal dolaşıma katılır. Retinal arterler endarteriyeldir ve sinir lifi tabakası içinde periferik retinaya doğru hareket eder. Daha küçük arteriyoller iki tip kılcal sistemi oluşturur, yatay dallar yüzeysel sinir lifi tabakasını beslerken, derin dallar retinaya girer ve retina kalınlığına bağlı olarak iç retinadaki bir (periferik ve perifoveal) ve dört (peripapiller) horizontal kapiler tabakayı oluşturur[18]. Siliyoretinal arter posterior siliyer arterin dalıdır fakat peripapiller koroidden de çıkabilir. Makülanın küçük bir alanının kanlanmasından sorumludur fakat daha geniş alanları beslediği varyasyonlar da mevcuttur. Bu sayede bazı santral retinal arter okluzyonu olgularında siliyoretinal arterden beslenen maküla alanları korunmuş olur[24, 25]. Foveal avasküler zon (FAZ) olarak adlandırılan 400-500 mikronluk foveal alanda, uzak perifer retinal alanlarda ve büyük arter ve venlerin çevresinde kapiller damarlar bulunmaz[26].

Kan-Retina Bariyeri

Kan-retina bariyeri oküler vasküler yatak ile retina dokuları arasında sıvı ve moleküllerin hareketini düzenleyen, retina içine zararlı moleküllerin sızmasını önleyen, iç ve dış komponenti olan bir sistemdir(Şekil 2.5)[27].

İç kan retina bariyeri (iKRB); retina endotel hücreleri arasındaki zonula okludensler tarafından oluşturulur. Temel yapısını oluşturan bu endotel hücre tabakası, astrositler ve Müller hücrelerinin çıkıntıları tarafından kaplanan bir bazal laminaya yaslanır. Perisitler de endotelyal hücreler ile yakın temas halinde bazal laminada

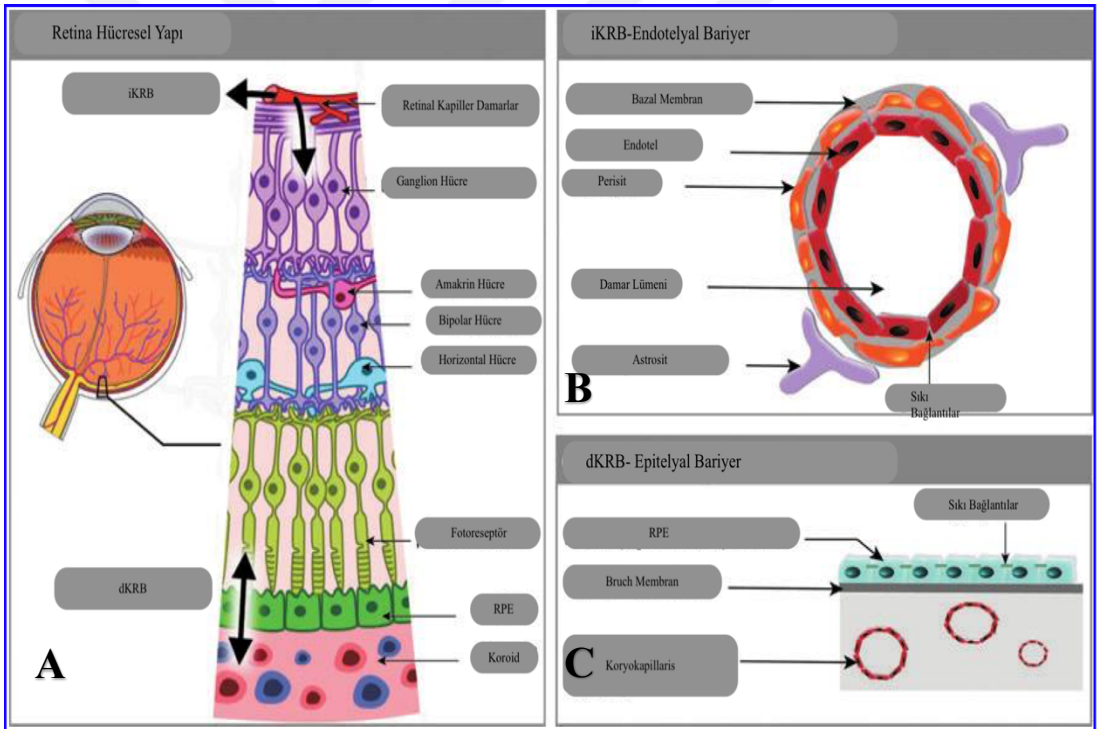
bulunur ancak sürekli bir katman oluşturmaz ve bu nedenle difüzyon bariyerine katkıda bulunmaz. Astrositler, müller hücreleri ve perisitlerin, endotel hücrelerine düzenleyici sinyaller ileterek retinal endotel hücrelerinin ve iç kan retina bariyerinin aktivitesini etkilediği düşünülmektedir. Retina kılcal damarlarının endotel hücreleri, sıkı bağlantılar (zonula okludens), geçiş bağlantıları (gap junctions) ve ara bağlantılar (zonula adherens) gibi çeşitli kompleks moleküller ile birbirine bağlanır. Hücreden hücreye yapışmadaki rollerinin yanı sıra, bu kompleksler endotelyal hücre bölünmesi, hücrenin hayatta kalması, polarite ve parasellüler geçirgenlik için temas inhibisyonunu düzenler. Retinadaki endotel hücreleri çok sayıda sıkı bağlantı dizisine, düşük pinositik aktivite ile suya ve suda çözünür moleküllere fiziksel bir bariyer oluşturan son derece karmaşık sürekli sıkı bağlantılara sahiptir. Endotelyal sıkı bağlantılar, çoklu transmembran, iskele ve sinyal proteinleri tarafından oluşturulan karmaşık yapılardır. En önemli transmembran proteinleri okludin, klaudin-1, 2, 5 ve bağlantı adezyon molekülleri (JAM'ler) A ve C'dir. Endotelyal sıkı bağlantıların diğer moleküler bileşenleri, vasküler hücreye adezyon molekülü (VCAM), poliovirüs reseptörü ile ilişkili-1 protein (Nektin) ve sıkı bağlantı proteini-2 (zonula occludens-2) retina kapiller damarlarında da mevcut olabilir. Ara bağlantılar (zonula adherens), vaskuler endotelyal-Cadherin, β-Catenin ve N-Cadherin/Angiomotin-benzeri protein-1 (AmotL1t) tarafından oluşturulur. Geçiş bağlantıları (gap junctions) ise, altı konneksin tarafından oluşturulan bir konneksondan oluşur. Boşluk bağlantıları, hücreler arasındaki elektriksel ve kimyasal iletişime aracılık eder ve küçük moleküllerin (<1 kDa) serbest geçişine izin verir. Çeşitli konneksinler (cx7, cx40 ve cx43), retinada ve özellikle retina endotel hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilir. Özellikle cx30.2, vasküler geçirgenliğin modülasyonunda rol oynar.

Perisitler, retina damarlarının ve kılcal damarların dış yüzeyinde bulunan özel duvar hücreleridir. Bazal membranlarını endotel hücreleri ile paylaşırlar ve bir dış bazal membranla kaplıdırlar. İç kan-retina bariyerinin düzenlenmesine, mikrovasküler kan akışının düzenlenmesine ve anjiyogeneze kontraktil yapıları sayesinde katkıda bulunurlar.

Retinanın glial hücreleri, Müller hücreleri ve astrositlerden oluşan makrogliaları ve mikrogliaları içerir. Çıkıntıları retinal kılcal damarların etrafına sarılır ve bir glial sınırlama oluşturur. Retinal arteriyoller, venüller ve kılcal damarlar, makroglia tarafından yakından örtülmüştür. Süperfisiyal retinal vasküler pleksus hem

astrositler hem de Müller hücreleri tarafından kaplanırken derin vasküler pleksus yalnızca Müller hücreleri tarafından kaplanır[28].

Dış kan retina bariyeri (dKRB), RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (zonula okludensler) tarafından oluşturulur. Altta bulunan bruch membranı üzerinde bulunan RPE'den, nöral retinayı koryokapillaristen ayırır ve besinlerin kandan fotoreseptörlere erişimini düzenlemenin yanı sıra atık ürünleri ortadan kaldırmada ve retina yapışmasını sürdürmede temel bir rol oynar. RPE apikal villus ile fotoreseptörler arasındaki metabolik ilişkinin görsel fonksiyonun sürdürülmesi için kritik önemi mevcuttur[27]. Bunun dışında ELM'nin de dKRB'nin yapısına katkı sağladığı düşünülmektedir. Fakat maküladaki sıvı hareketlerinin düzenlenmesindeki kesin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar, ELM'nin protein difüzyonuna bir engel olduğunu göstermiştir[28-30]



Şekil 2.5: İç ve dış KRB: A. Retinanın hücresel tabakası ile birlikte üst kısımda iç KRB, alt kısımda dış KRB'nin olduğu alan görülmektedir. B.İç KRB'nin şematik gösterimi. C. Dış KRB'nin şematik gösterimi[31]

2.4. Diyabetik Retinopati

Kronik hiperglisemi nedeniyle retinal vasküler yapıda harabiyet sonucu nöral retinada progresif disfonksiyon ile karakterize DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur [2, 32].

2.4.1. Epidemiyoloji

DM hastalarının yaklaşık üçte birinde DRP geliştiği bunların da üçte birinin görmeyi tehdit eden retinopati olduğu tahmin edilmektedir. Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması'na göre hem tip 1 hem de tip 2 diyabette retinopati gelişme prevelansının diyabet süresiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada 20 yıldır hastalığı olan tip 1 diyabetli hastaların %99'u, tip 2 diyabetli hastaların ise %60'ında belli oranda retinopati geliştiği görülmüştür. 20 yıldır tip 1 DM olan hastaların %50'sinde, 25 yıldır tip 2 DM olan hastaların ise %25'inde proliferatif DRP geliştiği görülmüştür[33].

Taş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabet tipi ve cinsiyete bakılmaksızın DRP prevalansı%30.5, DMÖ prevalansı ise %14.2 bulunmuştur. 30 yaş üzeri insülin bağımlı DM hastaların NPDR prevalansı %39.3, PDR prevalansı ise %10.4; insülin bağımlı olmayan DM hastalarında NPDR prevalansı %19.5, PDR prevalansı ise %2.5 olarak tespit edilmiştir[34]. Yine 30 yaş üzeri insülin bağımlı DM hastalarında klinik anlamlı ve dMÖ prevalansı %17.8, insülin bağımlı olmayan DM hastalarında klinik anlamlı ve dMÖ prevalansı ise %5.9 olarak tespit edilmiştir[34].

Acan ve arkadaşlarının 413 DM'li hasta ile yaptığı çalışmada ise hastaların %32'sinde DR, %15.3'ünde ise DMÖ tespit edilmiştir[35].

2.4.2. Risk Faktörleri

DM tipi ve süresi, cinsiyet, genetik faktörler, ırk ve etnik köken, puberte ve gebelik değiştirilemeyen risk faktörleri iken, değiştirilebilir risk faktörleri; kan şekeri kontrolü, glikozile hemoglobin düzeyi, sistemik kan basıncı, serum lipidleri ve obezite, sigara, fiziksel inaktivite ve diyabetik nefropatidir. Değiştirilebilir risk faktörleri hakkında hastalara detaylı bilgi mutlaka verilmelidir.

Diyabet Süresi

En önemli risk faktörüdür. 30 yaşından önce DM tanısı alan hastalarda 10 yıl içinde DR gelişme riski %50 iken 30 yıl içinde gelişme riski %90'a yükselir. Tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde veya puberte öncesi daha nadir gözlenmektedir. Fakat tip 2 DM'de yaklaşık %5 hastada tanı anında retinopati izlenebilmektedir[36].

Kontrolsüz Diyabet

Erken dönemde sıkı kan şekeri regülasyonunun DR gelişimini önleyebileceği veya progresyonunu yavaşlatabileceği gösterilmiştir. Tip 1 DM hastaları sıkı glukoz kontrolünde tip 2 DM hastalarına göre daha fazla fayda sağlayabilirler[33, 36].

Gebelik

Gebelik öncesi retinopatisi olmayan kadınlarda NPDR gelişme riski %10 olarak tespit edilmiştir. Başlangıçta NPDR ve sistemik hipertansiyonu olanlarda retinopatinin ilerleme, maküler ödem gelişme riski yüksektir fakat doğum sonrası sonrası gerileme görülebilmektedir. NPDR'si olan gebelerin yaklaşık %4'ü PDR'ye ilerleyebilmektedir[32].

Hipertansiyon

Hem tip 1 hem de tip 2 DM İçin bağımsız risk faktörüdür. Sıkı arteryel kan basıncı kontrolünün DR progresyonunu yavaşlattığı ayrıca DM'nin diğer mikro ve makrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir[33].

Nefropati

Şiddetli nefropati DR'nin progresyonuna sebep olur nefropatinin tedavisi retinopatinin iyileşmesi ve fotokoagülasyona daha iyi cevap alınması ile ilişklidir[36].

Diğer

Sigara, hiperlipidemi, geçirilmiş katarakt cerrahisi, obezite, anemi gibi bazı faktörlerin de DR gelişimine ve progresyonuna neden olduğu bilinmektedir[36]

2.4.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Asıl sebebi henüz anlaşılamamış olmasına rağmen uzun süren hiperglisemi maruziyeti, sonuçta endotel hasarı ve perisit kaybına yol açan yoğun oksidatif stres, artmış ileri glikozilasyon son ürünleri ve protein kinaz C aktivasyonu gibi bazı biyokimyasal ve moleküler yolaklarda değişikliklere neden olur[33].

DRP klinikte birkaç şekilde prezente olabilir. İntraretinal vasküler değişiklerin olduğu fakat ekstraretinal fibrovasküler dokuların henüz gelişmediği NPDR ilerledikten sonra gelebileceği aşama PDR'dir. PDR, diyabetin neden olduğu iskemiden kaynaklanan retinal neovaskülarizasyonun varlığı ile tanımlanır ve klinik olarak erken dönem PDR veya yüksek riskli PDR olarak aşamalandırılır. DMÖ, anormal vasküler geçirgenlikten kaynaklanır ve herhangi bir şiddette DRP'li hastalarda gelişebilir.[33]

Polyol Yolağı

Hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres altında bu yolak aktive olur. Glukoz aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole o da sorbitol dehidrojenaz ile 15 rüktoz 15 dönüştürülür. Hem sorbitol hem de 15rüktoz hücre içinde birikir ve osmotik basınçta artışa, ödem ve rüptüre sebep olur[37-42].

Heksozamin Yolağı

Bu yolak hiperglisemide reaktif oksijen türlerinin oluşumuna aracılık etmektedir. Artan bu reaktif oksijen türleri hiperglisemi durumunda gliseraldehid-fosfat dehidrojenazı inhibe ederek glikolitik ürünlerin heksozamin yolağına sapmasına neden olur. Bu yolağın aktivasyonu glukozamin üretiminde artış ile beraber H2O2 artışına sebep olur. Sonuç olarak oksidatif stres, endotel hasarı ve vasküler permeabilitede artış meydana gelir[42].

Protein Kinaz C Yolağı

Hiperglisemik ortam diaçilglisereol (DAG) sentezini tetikler ve bu da protein kinaz C yolarının aktivasyonuna sebep olur. Endotel geçirgenliğinde artış, nitrik oksit biyoyararlanımında değişim, prostaglandin üretiminde azalma, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VGEF), tromboksan ve endotelin-1 sentezinde artma ile endotel hasarı oluşur[42, 43].

Enzimatik Olmayan Glikozilasyon

Uzun sureli hiperglisemide glukoz, proteinlere enzimatik olmayan yollarla bağlanmakta ve çeşitli reaksiyonlar sonucu ileri glikolizasyon son ürünleri oluşmaktadır. Proteolize dirençli bu ürünler proteinlerin, nükleik asitlerin ve bazı hücrelerin fonksiyonlarında değişikliğe neden olmaktadır[44].

Anjiotensin II

Sistemik ve lokal kan basıncı düzenlemesinde rol alan bu molekül DM ve ateroskleroz patogenezinde de rol oynar. Vazokonstrüksiyon, inflamasyon, hücresel disfonksiyon, anjiogenez, fibrozis ve oksidatif strese sebep olur. NADPH oksidazı aktive eder ve serbest oksijen türevlerinin oluşumuna böylece endotel hasarına sebep olur[42].

İnflamasyon

Hipergliseminin proinflamatuar sitokinlerin artışına neden olduğu bilinmektedir. VEGF, TNF-α ve IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin hiperglisemide plazma düzeyinin arttığı gösterilmiştir [45, 46]. Sistemik inflamatuar faktörlerin, DRP'nin ilerlemesine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarda kapsamlı olarak incelenen ve iyi bilinen sistemik biyobelirteçler C-reaktif protein ve vasküler hücre yapışma molekülleridir (selektinler, ICAM-1 ve VCAM-1). Klinik çalışmalar, yüksek serum IL-1 beta, TNF-alfa ve VEGF konsantrasyonlarının, DRP'nin varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğunu belirlemiştir[47]. Aköz IL-6 seviyesi ile santral retinal kalınlık arasında korelasyon olduğu ve diyabetik hastalarda kanda C-reaktif protein düzeyi ile lökosit sayısında artış

olduğu bildirilmiştir[48, 49]. Aktive olmuş perisitler DRP'de retinal inflamasyona da katkıda bulunur. İnterferon gama (IFN-Y), IL-17, TNF-α ve IL-1 beta gibi inflamatuar sitokinlerin varlığında perisitler, hücreleri inflamasyon bölgesine çekmek için çok sayıda kemokin ve sitokin salgılar. Perisitler ayrıca kan akışını doğrudan düzenleyerek, retinanın yaralı bölgelerine lökositlerin iletimini artırabilir. Yardımcı CD4 ve CD8 sitotoksik T lenfositleri ve doğal öldürücü hücreleri iltihap bölgelerine çeken kemokin ligandı 10 (CXCL10) salgılarken, perisitten türetilen CXCL8 ve CXCL1 nötrofilleri devreye sokar. Ayrıca perisitler, monosit, makrofaj, CD4, CD8 ve doğal öldürücü (NK) hücre trafiğini modüle etmek için kemokin reseptörlerine (CCR2, CCR3 ve CCR5'e) bağlanan MCP-1, MIP-α ve kemokin ligandı 5 (CCL5) üretir.

VGEF

VGEF, endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna sebep olur, pek çok antiapoptotik proteinin ekspresyonunu düzenler ve vasküler geçirgenliği artırır. VEGF retinada, müller hücresi, RPE, perisitler, endotel hücreleri, ganglion hücreleri ve glial hücrelerden salgılanır. Embriyolojik vaskülogenezi ve patolojik anjiyogenezi düzenleyen bir büyüme faktörü olup VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF- E ve plasental büyüme faktöründen (PlGF) oluşmaktadır. Tedavide hedef, patogenez ile ilişkisi en çok olan VGEF-A'dır. VGEF-A'nın 9 izoformu bulunmaktadır ve insan gözündeki en güçlü patolojik formu VGEF-165'tir[50-54].

2.4.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

Şu an için halen en geçerli sınıflama Modifiye Airlie House sınıflamasını temel alan ve stereoskopik fundus fotoğraflarının evrelenmesiyle gerçekleştirilen ETDRS sınıflamasıdır ve altın standart kabul edilir. ETDRS'ye göre DRP, non-proliferatif ve proliferatif DRP olarak iki ana gruba ayrılmıştır[55]. Ayrıca sınıflamayı basitleştirmek amacıyla Diyabetik Retinopati Hastalık Derecelendirme Ölçeği (DRSS: International Clinic Disease Severity Scale of Diabetic Retinopathy) sınıflaması ETDRS ve Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati çalışması baz alınarak yapılmıştır. DRSS sınıflamasına göre DRP[56];

Hafif NPDR; yalnız mikroanevrizma

Orta NPDR; mikroanevrizmadan daha fazla fakat ağır NPDR'den daha hafif bir tablo

Ağır NPDR; PDR bulguları olmaması koşulu ile 4 kadranın her birinde 20'den fazla intaretinal kanama, en az 2 kadranda venöz boncuklanma, 1 veya daha fazla kadranda belirgin IRMA bulgularından en az birisinin olması

PDR; 1 ve daha fazla NVE, vitreus kanaması ya da preretinal kanama olmasıdır.

Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati

Karakteristik bulguları; intraretinal hemorajiler, mikroanevrizmalar, atılmış pamuk odakları, intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA), retinal venlerde genişlemeler ve boncuklanmalardır[33].

Proliferatif Diyabetik Retinopati

PDR; optik diskte veya retinanın herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon, preretinal hemoraji, vitreus içi hemoraji ve fibröz doku proliferasyonu görülmesidir. PDR'de optik disk üzerinde yeni damarlar (NVD) gelişmeden önce retinanın dörtte birinden fazlasında beslenme bozukluğu olması gerekir. Ağır NPDR'si olan gözlerin %50'si 1 yıl içinde PDR'ye ilerler [36]. Endotel proliferasyonu ve retinadaki yeni damar oluşumu, retina kapiller yatağın lokalize hasarına sekonder olarak iç katmanlarının iskemisi ile uyarılır. Retinal hipoksi, en önemlisi VEGF olmak üzere çeşitli endotelyal mitojenlerin üretimini uyaran hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) gibi genlerin ekspresyonunu indükler. Kronik iskemi ayrıca çeşitli mitojenik sitokinler üreten dokudaki immünojenik hücrelerin göçü ve uyarılmasıyla damarlar içinde lokalize düşük dereceli bir inflamatuar yanıt üretir. Bu büyüme faktörleri lokal olarak vitreustan retinanın diğer alanlarına, optik diske ve ön kamaraya difüze ederek neovasküler bir yanıtı uyarır[57].

2.4.5. Diyabetik Maküler Ödem

Maküler ödemin başlıca nedenleri arasında DM, retinal ven tıkanıklığı, koroid neovaskülarizasyonu, posterior üveit, postoperatif inflamasyon ve santral seröz korioretinopati bulunur. Sağlıklı retina, çok sayıda aktif ve pasif sistem tarafından optimal ışık iletimi ile uyumlu, nispeten kuru, şeffaf bir durumda tutulur. Sıvı birikimi, sıvı giriş ve çıkışını yöneten süreçler arasındaki bir dengesizlikten kaynaklanır ve iç veya dış kan-retina bariyerleri bozulduğunda çeşitli mekanizmalar devreye girer. DMÖ, makülanın subretinal veya intraretinal boşluklarında anormal sıvı birikimi ile karakterize, ciddi merkezi görme kaybına neden olan bir durumdur[28]. Diyabetik hastalarda görme kaybının halen en önde gelen sebebidir ve DRP'nin her aşamasında ortaya çıkabilir[4, 58]. DRP hastalarının yaklaşık %26'sı hastaneye maküla ödemi ile başvurur[59].

DMÖ'de Görme Kaybı Sebepleri

Maküler ödem, iç retina yüzeyinden ışık sinyalinin yakalandığı fotoreseptör dış segmentlerine kadar normal ışık yolunu bozabilir ve fototransdüksiyon kaskadını bozabilir. Retina kalınlaşması normal retina şeffaflığında bir kayba neden olur. Retina tabakalarının kırılma indisinde bir değişiklik ve aynı zamanda artmış ışık kırınımı, hidro-iyonik regülasyonun bozulmasına ve retinada protein birikimine sekonder ortaya çıkabilir. Ayrıca hücre içi şişme veya hücre dışı sıvı fazlalığına bağlı olarak merkezi maküladaki normal Müller hücre yapısının bozulması, ışık iletimini değiştirebilir.

Maküler ödem görme bozukluğunun derecesiyle bağlantılı vasküler değişikliklerle birlikte görülür. Yüzeysel ve derin kapiller pleksusların kapiller yoğunluğu, DR gibi maküler ödem ile ortaya çıkan birçok retinal vasküler bozuklukta görme keskinliği seviyeleriyle ilişkilidir[60]. İç retinal nöral tabakanın enerji ihtiyacı için retinal vasküler yapının derin pleksusu önemli yer tutar. Maküler ödemde bu vasküler yapının harabiyeti görme keskinliğinde azalmanın bir nedenini oluşturur. Ayrıca fovea nazalinde olan lokalize ödemdeki görme azlığının sebebini papilomaküler demetteki harabiyet açıklayabilir[61]. Uzun süreli maküler ödem sonrası ödem gerilese bile retinal dış segment atrofisi ve fotoreseptör hasarı sebebiyle görme kaybı geri döndürülemez duruma gelebilir. Bu durum OKT'de EZ hasarı olarak izlenir[62]. Ayrıca bu durum FAZ'da genişleme ve foveal iskemi ile

sonuçlanabilir[63]. Maküler ödem esnasında ve çözündükten sonra izlenen DRIL iç retinal katmanlardaki hücresel hasar ile ilişkili olup görme keskinliği etkileyen bir faktördür[64, 65]

Diyabetik Maküler Ödem Patogenezi

Kan retina bariyeri sağlıklı retinada sıvı ve moleküllerin giriş çıkışını düzenler ve retinanın kuru ve şeffaf kalmasını sağlar[28]. Dış katmandaki kan retina bariyeri, koryokapillaris ile nörosensöryel retina arasındaki RPE bazolateral membranı ve bruch membran tarafından oluşturulur. RPE bağlantı bölgesindeki sıkı bağlantılar (zonula okludens), ara bağlantılar (zonula adherens) ve geçit bağlantıları (gap junctions) sıvı ve moleküllerin geçişinin kontrollü yapılmasını sağlar[9]. İç kan-retina bariyerini ise lümenden hücre dışı alana sıvı akışını engelleyen damar endoteli oluşturur. Bunun yanında damar duvarını çevreleyen bazal membran, perisitler, astrositler, Müller hücreleri ve mikroglialar iKRB'nin oluşumunda etkilidir[66].

Maküla ödeminde sıvı birikimi hem intrasellüler alanda hem de ekstrasellüler alanda olabilir. Hücre içinde sıvı birikimine bağlı olan maküla ödemi sitotoksik ödem, hücre dışında sıvı birikimi ise vazojenik ödem olarak tanımlanır. DMÖ'de erken dönemde sitotoksik ödem belirginken, sonraki dönemlerde vazojenik ödem gözlenir. Hiperglisemiye sekonder artmış hücre içi sorbitol, laktat ve fosfat düzeyi sitotoksik ödeme sebep olur [66]. Müller hücreleri biriken sıvının retinal damarlara aktif transportundan sorumludur fakat kronik hiperglisemi durumunda bu özeliğini kaybetmeye başlar. Müller hücreleri, membranında bulunan Kir4.1 kanalları sayesinde potasyum akışını kontrol eder, potasyum ile birlikte retinadan su absorbsiyonunu sağlar. Patolojik durumlarda Müller hücrelerinin bu fonksiyonu bozulur, böylece hücre içi onkotik basınç artar ve dış ortamdan sıvı absorbsiyonu yapamaz hale gelir[67-69].

Hiperglisemi, DRP ve DMÖ'nün ortaya çıkmasında ve progresyonunda temel faktördür. Sıkı kan şekeri regülasyonunun hem tip 1 hem de tip 2 DM' de bu riski azalttığı bildirilmiştir [70, 71]. Fakat bu durumun tek neden olmadığı, uygun kan şekeri regülasyonuna rağmen progresyonun her hastada önlenemediği de bilinmektedir. İleri glikasyon son ürünleri, ekstrasellüler matrikste değişime, damar duvarında sertleşmeye yol açar. Ayrıca endotel membran reseptörlerini uyararak

ICAM-1 ve VGEF gibi moleküllerin ekspresyonunu artıran sinyalleri harekete geçirirler. Nitrik oksit seviyelerinin düşmesi de oksidatif stres hasarının artışına, perisit kaybı ve sonuçta lökosit adhezyonu ve kapiller vazokonstrüksiyona sebep olur [66, 72]. Hipergliseminin retina üzerine etkisi DRP patogenezi bölümünde anlatılmıştır. Hasarlı kapillerler ve sızdıran mikroanevrizmalar vazojenik ödemin ana komponentidir. Polyol yolağında aktivasyon, proteinlerin non-enzimatik glikasyonu, oksidatif stres, hiperglisemik psödohipoksi ve protein kinaz C aktivasyonu mikroanjiyopati oluşur ve sonuçta kapiller duvarından sıvı kaçağı oluşmaya başlar[28, 73].

Artmış oksidatif stres, makrofaj lökosit, makroglia ve mikrogliaları stimüle eder bu durum inflamatuar kaskadı harekete geçirir ve DMÖ'de vitreusta da düzeyleri artmış olarak gösterilen VGEF, ICAM-1, MCP-1, IL-6, IL-8 gibi moleküllerin artışına sebep olur. Glutamat eksitasyonuna bağlı toksisite ve kapiller iskemi de mikroanjiopatinin sürdürülmesine ve nörovasküler bağlantıların bozulmasına katkı sağlar[74].

Perisitler mikrovasküler stabiliteyi sağlayan mural hücrelerdir. Ayrıca modifiye düz kas hücreleridir ve kontraktil yapıdadırlar [75, 76]. Perisit kaybı DRP'nin erken döneminde görülen bir lezyondur. DM'nin erken döneminde gözlenen Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF-B: Platelet-Derived Growth Factor) düzeylerinde değişkenlik perisit kaybına yol açar. PDGF-B normal şartlarda perisit migrasyonu ve proliferasyonundan sorumludur. PDGF-B eksikliği olan farelerde, diyabetik kişilerde görüldüğü gibi perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumu gösterilmiştir. Perisitler temasta olduğu endotel hücrelerini Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF-beta:Tansforming Growth Gactor Beta) salgılayarak inhibe eder. Perisit kaybı ile inhibisyon ortadan kalkınca endotel proliferasyonu, sonuçta kapiller duvarda zayıflama ve mikroanevrizmalar görülür [58].

Retina, oksidatif stresin etkilerini nötralize etmeye çalışan çeşitli nörotrofik maddeler sentezler. DM; nöroprotektif, antianjiojenik ve proanjiojenik faktörler arasındaki dengeyi bozar. Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü (BDNF:Brain-derived Neurotrophic Factor) hem nöronlardan hem de glial hücrelerden sentezlenir, retina ve optik siniri iskemiden korur. Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF :Pigment epithelium-derived factor) ise hücreleri aşırı glutamat etkisinden korur[77, 78]. Ayrıca

VGEF'in DRP ve DMÖ patogenezinde rol almasının yanında ganglion hücreleri koruma özelliği de mevcuttur.

Sonuç olarak DMÖ'nün ortaya çıkmasında vasküler, inflamatuar ve nörodejeneratif etkenler ortak rol oynar.

Diyabetik Maküler Ödem Sınıflaması

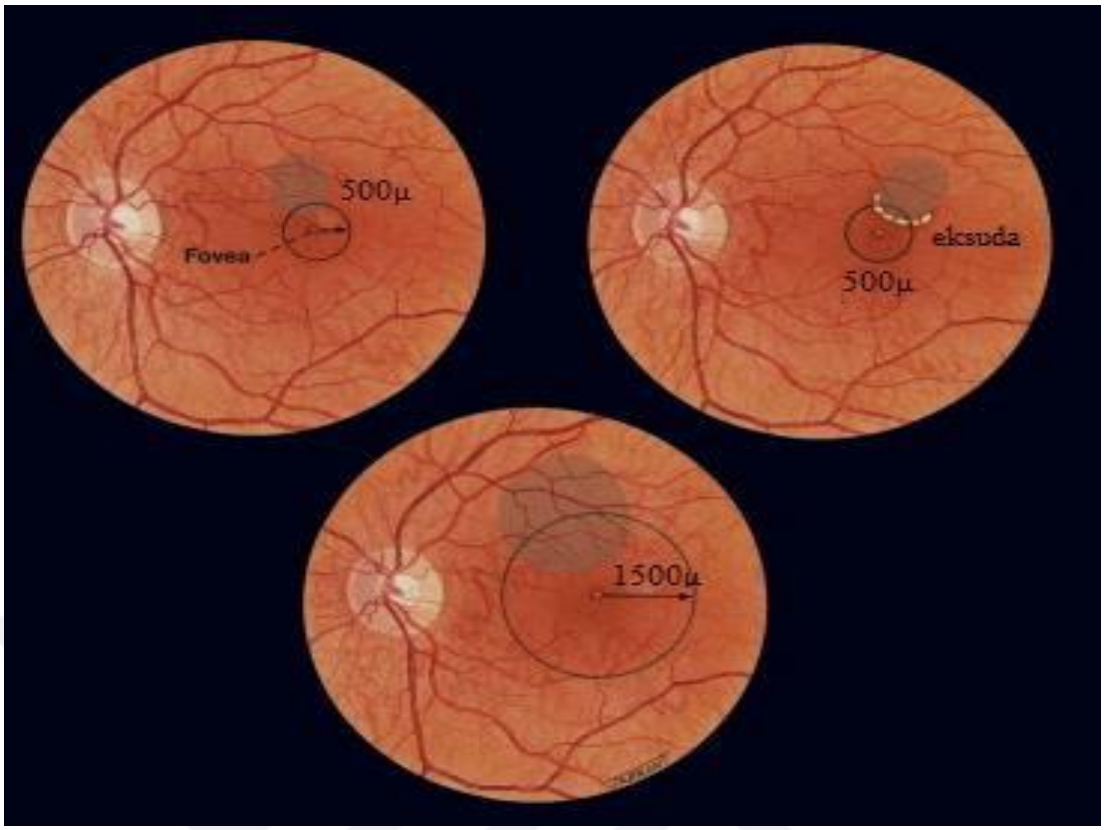
DMÖ'de faklı muayene ve görüntüleme yöntemlerine göre geliştirilmiş farklı sınıflamalar mevcuttur. DMÖ sınıflamasında biyomikroskobik muayene, renkli fundus fotoğraflaması, OKT ve floresein anjiyografi (FA) yöntemleri kullanılmaktadır [79].

Bilinen en temel ve en kabul görmüş tanımlama biomikroskobik fundus muayene bulgularına göre ETDRS tarafından tanımlanan klinik anlamlı maküla ödem kavramıdır. (Şekil 2.6) Klinik anlamlı maküla ödemi;

-FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde retina kalınlaşması

-FAZ merkezinde ya da 500 mikron çevresinde, komşuluğundaki retinanın kalınlaşmasıyla birlikte olan sert eksüdalar.

-Herhangi bir bölümü, FAZ merkezinden bir disk çapı uzaklıktaki bir alanda yerleşmiş, bir disk çapı ya da daha fazla alanda retina kalınlaşması kriterlerinden en az birinin olmasıdır[80].



Şekil 2.6: Klinik Anlamlı Maküla Ödemi[81]

FA, DMÖ tanısını koymak için değil, sızıntı alanının kalitatif değerlendirilmesi, tedavi edilebilir bölgenin tesbiti ve FAZ'ın değerlendirilmesi için şarttır[7]. FA görüntülerine göre DMÖ diffüz ve fokal olarak izlenebilir.

Fokal ödem; bir grup mikroanevrizmadan sızan sıvının lokalize bir alanda meydana getirdiği retina kalınlaşmasıdır. FA sızıntının kaynağını tespit etmede oldukça başarılıdır. Ödemli alan sıklıkla kısmi veya tam halka şeklinde sert eksüdalarla çevrilidir[4]

Diffüz ödem; büyük oranda hasar görmüşkapillerler, mikroanevrizmalar ve arteriyollerden kaynaklanır ve makülanın daha geniş bir alanda kalınlaşması ile karakterizedir. Genellikle simetrik izlenir ve eksüdalar görülmez[4]. Klinik pratikte fokal-diffüz ayrımı her zaman net olmayabilir ve her iki sızıntı paterni FA'da miks form olarak izlenebilmektedir.

Ayrıca yine ETDRS sınıflaması baz alınarak yapılan DMÖ sınıflaması bulunmaktadır[56] (Tablo 2.1)

Tablo 2.1: Uluslararası Klinik Maküler Ödem Şiddet Ölçeği[56]

Hastalık Şiddeti	Bulgular
DMÖ yok	Retinal kalınlaşma veya sert eksüda yok
DMÖ var DMÖ var ise	Retinal kalınlaşma veya sert eksüda var Hafif DMÖ: Arka kutupta bir miktar sert eksüda veya retinal kalınlaşma var fakat maküla merkezinden uzak Orta DMÖ: Maküla merkezine yakın fakat merkezi içermeyen sert eksüda veya retinal kalınlaşma Ağır DMÖ: Maküla merkezinde sert eksüda veya retinal kalınlaşma

OKT Tabanlı Diyabetik Maküler Ödem Sınıflamaları

OKT, DMÖ yönetiminde oftalmologlara hem teşhis hem de takipte çok önemli avantajlar sağlamıştır. Maküla kalınlığı, maküler hacim, ödemin yayılımı, vitreomaküler arayüzey ve maküler morfoloji hakkında kritik bilgiler sağlar. Ayrıca güvenliği, hızlı olması ve noninvazif olması diğer avantajlarındandır[82, 83].

OKT'nin yaygınlaşması ile ETDRS'nin tanımladığı FA ile değerlendirilen diffüz, fokal ödem tanımlaması daha az kullanılmaya başlanmıştır [79]. İlk OKT tabanlı DMÖ sınıflaması 1999'da Otani ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[84] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Otani ve arkadaşlarının tanımladığı DMÖ sınıflaması[84]

Tip 1 (Süngerimsi Retina Kalınlaşması)	Homojen optik reflektivite ile retinal kalınlaşma
Tip 2 (Kistoid Maküler Ödem)	Dış katmanlarda belirgin azalmış optik reflektivite ile retinal kalınlaşma
Tip 3 (Seröz Retina Dekolmanı)	Foveanın subretinal sıvı ile kalınlaşması ve belirgin nörosensöryel retina dekolmanı
Tip 3A	Vitreofoveal traksiyon yok
Tip 3B	Vitreofoveal traksiyon var

Panazzo ve arkadaşları 2004'te kist boyutlarını hesaba katarak bir sınıflama tanımlamışlardır[85] (Tablo 2.3). 2008 yılında Koleva-Georgieva ve Sivkova kistoid alanların büyüklüğü ve maküler ödemin progresyonunu değerlendiren bir sınıflama ortaya koydular[86](Tablo 2.4). 2013'te Helmy ve arkadaşları ise en büyük maküler kistin vertikal uzunluğunun maksimum retina kalınlığına oranına göre bir sınıflama ortaya çıkardı[87] (Tablo 2.5). Kim ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamada DMÖ 5 gruba ayrılmıştır[88] (Tablo 2.6).

EZ ve ELM hasarının görme keskinliği ile ilişkisinin olduğu çeşitli yayınlar ile bildirilmiştir[89, 90]. Bu nedenle OKT'de bu bölgenin değerlendirilmesi önemlidir. 2010 yılında Maheshwary ve arkadaşları DMÖ hastalarında EZ hasarının değerlendirildiği bir sınıflama tanımlamışlardır[62] (Tablo 2.7).

Tablo 2.3: Panazzo ve arkadaşlarının tanımladığı OKT tabanlı sınıflama[85]

Retina Kalınlığı	**Normal**	**Sınırda**	**Ödemli**
Fiksasyon Noktası	150 + 20 µm	170–210 µm	>210 µm
Santral Zon	170 + 20 µm	190–230 µm	>230 µm
Perifoveal ve Perifer Alanlar	230 + 20 µm	250–290 µm	>290 µm
Hacim	6.5 mm3 ± 1	8.0 mm3'e kadar	≥8.0 mm3
Morfoloji	**E1 (Basit)**	**E2 (Kistoid Kalınlaşma)**	**E3 (Nöroepitelyal Dekolman)**
	Kompakt retinal kalınlaşma, kistoid alanlar yok	Kistlerle birlikte retinal kalınlaşma	İzole veya basit yada kistoid retinal kalınlaşma ile ilişkili
		2A Hafif: 2-4 merkezi küçük kist (yatay çapı 150-200µm, dikey çapı 400µm olan)	
		2B Orta: Yatay çapı <300µm, dikey çapı<600µm veya petaloid formda kist	
		2C Kistlerin birleşmesi (Retinoskizis benzeri görünüm)	

Epiretinal Traksiyon			
T0	Epiretinal hiperreflektivite yok		
T1	Retina distorsiyonu olmadan retinaya yapışık düz bir hiperreflektif çizgi		
T2	Distorsiyona uğrayan retina birden fazla yerde yapışan hiperreflektif düz çizgi		
T3	Antero-posterior traksiyon (Martı kanadı görünümü)		

Tablo 2.4: Koleva-Georgieva ve Sivkova'nın DMÖ sınıflaması[86]

Hafif	**Orta**	**Ağır**
Genellikle dış katmanlarda küçük kistler	Dış katmanlarda kistler	Dış katmanlarda ve foveada ağırlıklı kistler
	Retinal Kalınlık	
Maküler Ödem Yok	**Erken Subklinik Maküler Ödem**	**Oturmuş Maküler Ödem**
Normal morfoloji veya erken subklinik maküler ödem kriterlerini karşılamayan ödem	Oftalmoskopide klinik olarak retina kalınlaşması tespit edilmedi fakat OKT'de merkezi fiksasyon noktası ve foveada kalınlaşma	Retinal kalınlaşma ve ödemin belirgin morfolojik özellikleri mevcut
	Retinal Morfoloji	
Basit Kistoid Olmayan Maküler Ödem	**Kistoid Maküler Ödem**	**Seröz Maküla Dekolmanı**

Kistoid alanlar olmadan retina kalınlığında artış, foveal konturda düzleşme, azalmış reflektivite, retina katmanlarında düzensizlik	Hafif; yatay çapı<300 μm kistoid alanlar Orta; yatay çapı 300–599 μm kistoid alanlar Ağır; yatay çapı ≥ 600 μm veya geniş birleşmiş boşuklarla beraber retinoskizis görünümü	
	Retinal Topografi	
Belirgin maküler ödem yok	**Klinik anlamlı maküla ödemi var**	
	Maküler Traksiyon	
Belirgin traksiyon yok	**Şüpheli traksiyon**	**Belirgin traksiyon**
Komplet arka vitre dekolmanı mevcut veya arka vitreus dekolmanı yok ve epiretinal membran yok	Yapışma noktalarında retinada distorsiyon olmadan inkomplet arka vitre dekolmanı ve/veya epiretinal membran	Yapışma noktasında retinada distorsiyona sebep olan inkomplet arka vitre dekolmanı veya epiretinal membran
	Elipsoid Zon ve ERM	
İntakt	**Hasarlı**	

Tablo 2.5: Helmy ve arkadaşlarının tanımladığı DMÖ sınıflaması[91]

DMÖ 1	Maküler kalınlığın %30'undan az kist yüksekliği
DMÖ 2	%30-%60 arası kist yüksekliği
DMÖ 3	%60-%90 arası kist yüksekliği
DMÖ 4	>%90 kist yüksekliği

A	Elipsoid zon ya da eksternal limitan membran hasarı yok
B	Eksternal limitan membran hasarı var
C	Elipsoid zon hasarı var
D	Hem elipsoid zone hem eksternal limitan membran hasarı var

Tablo 2.6: Kim ve arkadaşlarının tanımladığı DMÖ sınıflaması[88]

Tip 1	Diffüz retinal kalınlaşma
Tip 2	KMÖ
Tip 3	Arka hyaloid traksiyonu olmadan seröz retina dekolmanı
Tip 4	Traksiyonel retina dekolmanı olmadan arka hyaloid traksiyonu
Tip 5	Traksiyonel retina dekolmanı ile birlikte arka hyaloid traksiyonu

Tablo 2.7: Maheshwary ve arkadaşlarının tanımladığı DMÖ hastalarında elipsoid zon hasarı sınıflaması[62]

Grade 0	Elipsoid zon intakt
Grade 1	≤200 µm uzunlukta fokal elipsoid zon hasarı
Grade 2	>200 µm uzunlukta fokal elipsoid zon hasarı

Diyabetik Maküler Ödem Tanı Yöntemleri

DMÖ' de tanı yöntemleri; oftalmoskopi, renkli fundus fotoğraflama, FA, OKT ve Optik Koherens Tomografi-Anjiografi (OKT-A) ve Oküler Ultrasonografiden (USG) oluşmaktadır.

Oftalmoskopi

Steroskopik görüntü elde edilebildiği için en ideal yöntem biomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. İndirekt oftalmoskopi kontakt lensler ile (Goldman, Hruby Lensi) veya non-kontakt 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Temel bulgu retina kalınlaşmasıdır [92]. Eksüdasyon varlığı, neovaskülarize alanların tesbiti, DR sınıflaması için önemlidir.

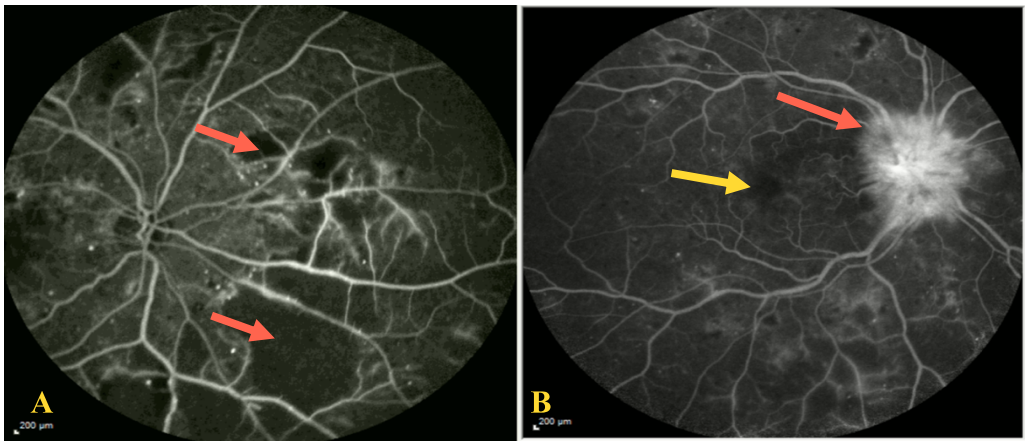
Renkli Fundus Fotoğraflama

Renkli fundus fotoğraflaması hastalığın ilerleyişinin takibi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi için gereklidir [93].

Floresein Anjiografi

KRB'deki hasara bağlı kapiller sızıntıyı ve kapiller non-perfüze alanları göstermede etkin bir yöntemdir (Şekil 2.7). FA, klinik anlamlı maküler ödem teşhisinden ziyade tedavi düşünülüyor ise uygulanmalıdır[94]. FA erken fazında floresein perifoveal kapillerlerden geçer ve DMÖ olgularında kapiller nonperfüzyon ve hipofloresan alanlar görülebilir. Geç fazda ise fokal veya diffüz floresein sızıntısı varlığı ile FA'daki taç yaprağı paternindeki hiperfloresans görüntü oluşmaktadır[95].

İntravenöz bir prosedür olması sebebiyle çeşitli sistemik yan etkiler mevcuttur. Bulantı-kusma, vazovagal, anaflaktik, alerjik reaksiyonlar, bazı nörolojik problemler, tromboflebit, ateş ve damar dışına sızmaya bağlı doku nekrozu FA'nın istenmeyen etkileridir.[96].



Şekil 2.7: FA'da non-perfüze alanlar ve NVD'ye bağlı sızıntı (Kırmızı okların ucu iskemik alanları göstermektedir. (B: Sarı okun ucu NVD'ye bağlı sızıntıyı, A ve B: kırmızı okların ucu iskemi alanını işaret etmektedir)[97].

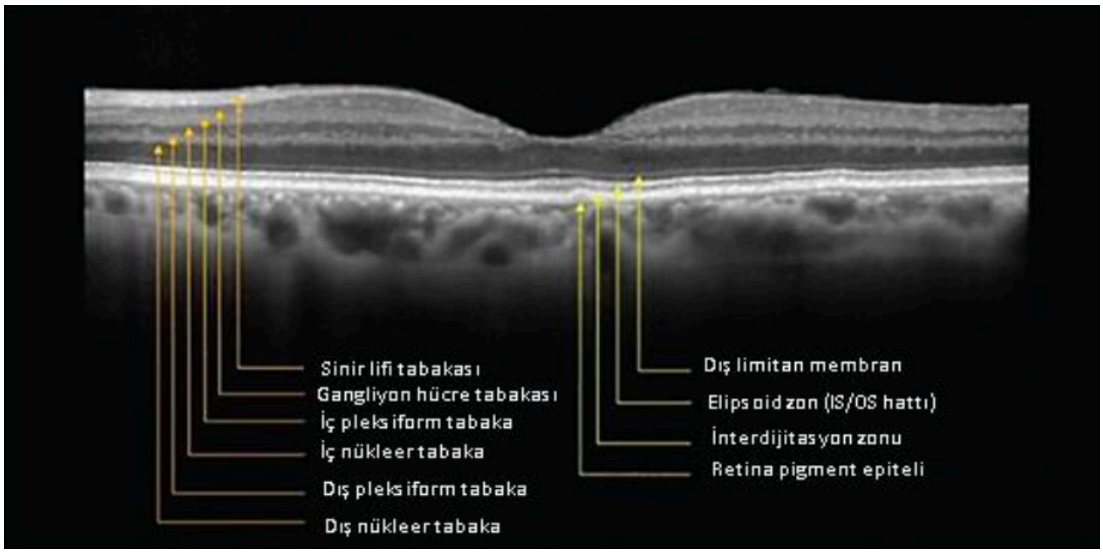
Optik Koherens Tomografi

OKT, dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan, retinanın görüntülenmesinin yanında başka dokuların incelenmesinde de kullanılabilen bir yöntemdir. OKT ile retina ve ön segmentin gerçek zamanlı, non-kontakt kesitsel görüntüleri elde edilmektedir. Optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanı sıra retina sinir lifi, fotoreseptörler ve RPE gibi intraretinal yapıların da incelenmesini sağlar[98]. OKT cihazlarında kızıl ötesine yakın süperlüminesan 840 nm diod laser kullanılmaktadır. Bu lazerler uzun ömürlü, ekonomik ve kompakt yapıdadır ancak ışık hızlı seyrettiği için optik yansımaları direkt ölçmek mümkün değildir. Bu nedenle OKT'de düşük interferometre olarak bilinen cihaz ile yansıyan ışığın dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür[99]. İlk OKT teknolojisi olan time domain OKT'de ışık kaynağından gönderilen ışık, ışın ayırıcı aynadan geçerek ikiye ayrılır, yarısı referans ışın olarak adlandırılır ve bilinen değişken bir mesafedeki referans aynadan geri yansır, diğer yarısı ise göze gönderilir. Referans aynadan ve farklı yansıma özelliğine sahip yapılardan yansıyan ışınlar arasındaki zamansal farka göre dokunun tomografik kesiti oluşur. Time domain OKT saniyede 400 A-tarama yaparak, dokuda 8-10 µm çözünürlükte görüntüler elde edebilir[100]. 2006 yılında, ticari olarak ilk spektral domain (Fourier domain) OKT ortaya çıktı. Hareketli bir referans ayna kullanmaz ve dokudan yansıyan ışık yüksek hızlı spektrometre tarafından algılanır. Daha sonra fourier dönüşümü adı verilen

matematiksel bir işlem ile gecikmeler hesaplanır[101]. Bu teknik, saniyede 20 000–52 000 A tarama hızına ve dokuda 5–7 μm'lik bir çözünürlüğe ulaşır [102, 103]. Geniş spektral bandı ile time domain OKT cihazlarına göre iki kat daha detaylı kesitsel görüntü sağlar ve cihazın çekim hızı da daha fazladır[104]. Son teknoloji olan Swept Source OKT 1050 nm dalga boyu merkezinde geniş bir dalga boyu spektrumunu tarayan tek ve ayarlanabilir bir lazer ışığı kullanır. Gözden yansıyan ışık spektral domain OKT'de kullanılan kameradan çok daha hızlı bir şekilde bir fotodedektör aracılığıyla alınır. Bu sayede saniyede 400 000 tarama gibi çok yüksek bir tarama hızına izin verir ve artmış tarama hızı ile göz hareketlerine bağlı artefaktlar azalır[105].

2014'te yayınlanan Uluslararası OKT Terminoloji Çalışması'nda daha önceden ELM ile dış pleksiform tabaka arasındaki dış nükleer tabaka olarak tanımlanan bölgenin histolojik kesitlere göre abartılı bir şekilde kalın olduğunun farkedilmesi üzerine iç kısmının Henle lif tabakası olduğu bildirilmiştir. ELM ile EZ arasındaki hiporeflektif alana myoid zon denilmiş ve fotoreseptör iç segmentlerinin myoid kısmına tekabül ettiği ifade edilmiştir. Önceden fotoreseptör iç ve dış segment ara yüzeyi olduğu düşünülen hiperreflektif bandın (ISOS bandı) bu çalışmada fotoreseptörlerin elipsoid komponentine karşılık geldiği ifade edilmiş ve elipsoid band olarak isimlendirilmiştir. EZ'nin dış kısmındaki hiperreflektif alana ise RPE hücrelerinin apikal çıktıları ile fotoresepetör dış segmentlerinin iç içe geçtiği bölgeyi temsil ettiği düşünülerek interdijitasyon zonu ismi verilmiştir (Şekil 2.8)[106]

DRP'li hastalarda OKT kullanımının en sık sebebi DMÖ'dür[10]. OKT retinanın hem yüksek çözünürlüklü görüntülerini alarak morfolojik, kalitatif değerlendirmeyi hem de retina kalınlığı ve hacminin kantitatif ölçülmesi imkanı sunar[107]. DMÖ'lü olgularda vitreus traksiyonu varlığının ayırt edilmesine de yardımcı olur. Biyomikroskobik muayeneye göre OKT, vitreomaküler arayüzeyin değerlendirilmesi ve sert eksüdaların retina katmanlarındaki lokalizasyonu ve takibi açısından da değerlidir. Santral retina kalınlığı, FA'da görülen floresein kaçağı seviyesine göre görme keskinliği ile daha iyi bir korelasyon gösterir. FA'daki kapiller nonperfüzyon alanlarının, OKT'deki iç retina tabakalarının kaybı ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir [108].



Şekil 2.8: OKT'de retina tabakaları[106]

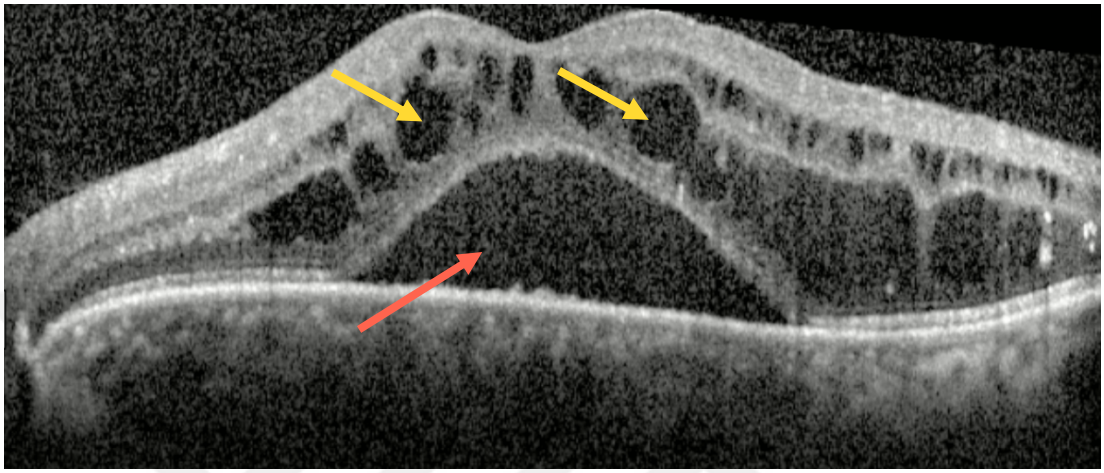
OKT tabanlı yeni DMÖ sınıflamalarında maküla ödemi sadece santral retina kalınlığına göre değil, bunun yanında intraretinal kistler, ELM, EZ, HRN'ler, DRIL, SRS, vitreomaküler arayüzeyin durumu da değerlendirilerek yapılmaktadır[109]

KMÖ; OKT bulgularına göre en sık görülen maküler ödem tipi olup, OKT'de hiporeflektif içi sıvı dolu boşluklar şeklinde görülür (Şekil 2.9). Bu boşluklar arasında Müller hücrelerinin oluşumuna neden olduğu septalar bulunur[10]. DR dışında, oküler inflamasyon, retinal ven tıkanıklıkları ve katarakt cerrahisi sonrası izlenebilir.

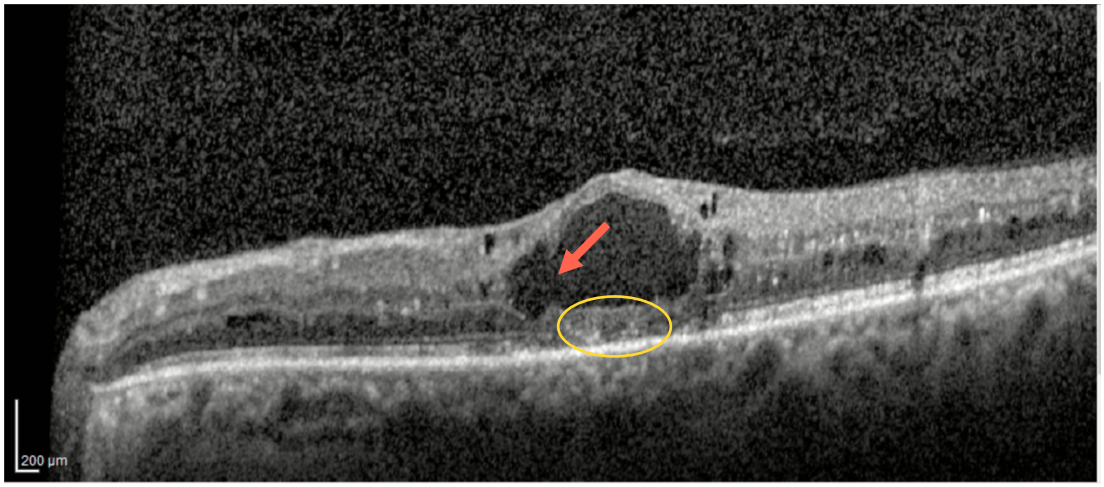
Diffüz maküla ödemi; kistoid boşluklar olmadan, kan-retina bariyerinin yaygın hasarına bağlı retina kalınlaşmasıdır (Şekil 2.11). Kalınlaşma sıklıkla dış pleksiform tabakanın üzerindedir. Bu olgularda retina yüzeyinde fibrotik değişiklikler daha sık görülür ve tedaviye daha dirençlidir[10].

KD; ilk kez kronik retinal ven oklüzyonunda, histopatolojik deneysel bir çalışmada tarif edilmiştir[110]. Kronik santral seröz koryoretinopati ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda da KD kavramı kullanılmıştır. Kdun, kronik ödemin bir sonucu olduğu düşünülür ve azalmış görme keskinliği ile ilişkilidir [111-113]. Retina içi kist oluşumu intersellüler sıvı birikimi ile başlar. Müller hücrelerinin yıkımı ile birlikte ekstrasellüler sıvı birikimi olur. Kronik dönemde sıvı, hücre içinde birikir ve geniş kistlerin oluşumuna neden olur[114, 115]. Dış retinada hasar, makülada iskemi, diffüz ve miks ödemi olan hastalar kistlerin horizontal ve vertikal uzunlukları daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular azalmış görme keskinliği ile ilişkili bulgulardır.

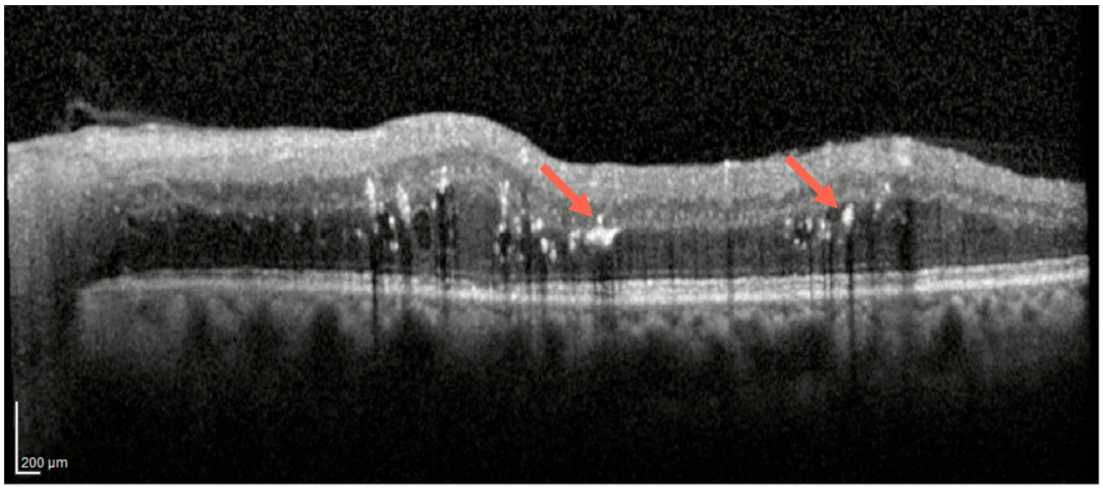
KMÖ'yü, kistoid maküla dejenerasyonundan ayırmada keskin bir sınır olmasa da Yalçın ve arkadaşları kistin horizontal çapı >450 µm, vertikal çapı >300 µm ve özellikle maküler iskemi, dış retinal katmanlarda hasar, foveal konturda bozulma varsa ve diffüz yada miks ödem tipinde ise bu tip DMÖ'lerin KD olarak tanımlanabileceğini bildirmişlerdir[116](Şekil 2.10).



Şekil 2.9: OKT'de kistoid maküla ödemi (subretinal sıvı ile birlikte) (Kırmızı okun ucu SRS alanının oluşturduğu hiporeflektif bölgeyi, sarı okların ucu ise KMÖ'yü oluşturan intraretinal kistleri işaret etmektedir)[97]



Şekil 2.10: OKT'de kistoid maküla dejenerasyonu ve ELM, EZ hasarı (Kırmızı okun ucu KD alanı içindeki septa kaybını sarı elipsin içi ise ELM ve EZ hasarı olan alanı göstermektedir.[97]



Şekil 2.11: OKT'de dMÖ ve sert eksüdalar (Kırmızı okun ucu eksüdaları işaret etmektedir)[97]

Santral retina kalınlığı; ILM tabakası ile RPE/bruch membran arasındaki kalınlık olarak kabul edilmektedir. OKT cihazlarına göre retina kalınlık ölçümleri farklılık gösterebilir bu sebeple normal değerleri cihazlar arasında farklılık gösterebilir. Heidelberg Spectralis OKT ile alınan ölçümlerde, santral 1mm'lik alanda ortalama erkeklerde 320, kadınlarda ise 305 mikronun üzerinde maküla kalınlığı olması maküla ödemi olarak kabul edilmektedir[117]. Santral retina kalınlığı ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasında pozitif korelasyon olduğuna dair çok sayıda yayın mevcuttur [84, 118-120]. Fakat DMÖ 'de görme keskinliğini ve prognozu değerlendirmede tek önemli faktör santral retina kalınlığı değildir. Maküla ödeminin tipi ve OKT'deki diğer morfolojik bulgular da en az santral retina kalınlığı kadar değerlidir[118]. Ayrıca DMÖ'nün ileri evrelerinde, özellikle anjiografik olarak belirgin iskemisi olan hastalarda, görme keskinliğinde azalma ile maküla kalınlığı arasındaki korelasyon daha azdır[121].

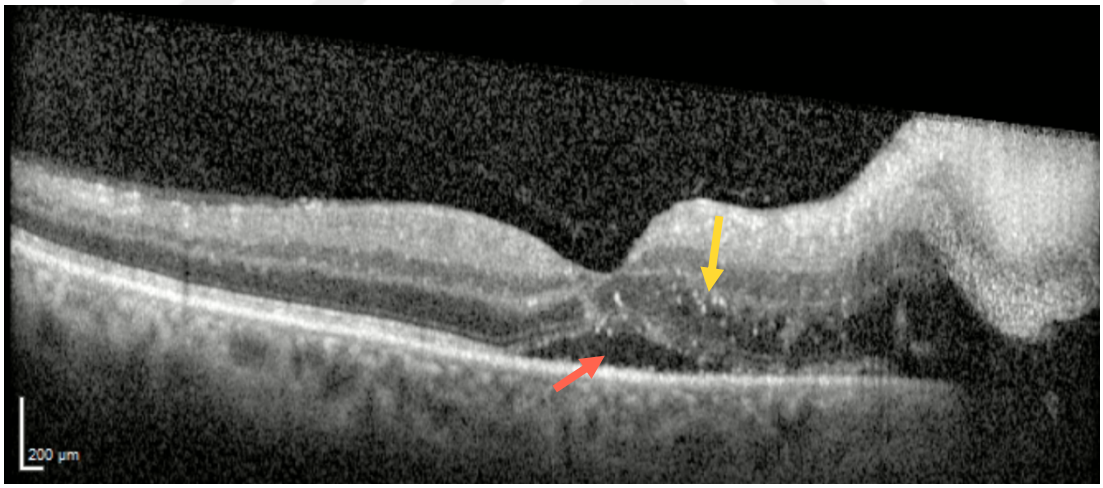
Eksüda; genellikle dış pleksiform tabakada yerleşen sarı beyaz renkli lipoprotein depozitleridir[122] OKT'de iyi sınırlı, yüksek yansıma özelliğine sahip olan ve çoğunlukla altlarında gölgelenme koridoru oluşturan lezyonlar olarak izlenir. (Şekil 2.11). OKT ile eksüdaların lokalizasyonu belirlenebilmektedir. Bazı olgularda eksüdalar birleşip plak oluşturma eğiliminde olduklarından, pigment epitel dekolmanları ile karışabilmektedir. Sert eksüdalar, DR'li gözlerde maküler ödemle

birlikte sıklıkla görülebilir ve mikroanevrizmalardan ve genişlemiş kapillerlerden sızan lipitler, fibrinojen ve albümin gibi proteinli materyalden oluşur. Submaküler sert eksüdaların DMÖ'li hastalarda görme keskinliğinde ciddi bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Arf ve arkadaşlarının yaptığı 1mm'lik santral alanda subretinal agregatı olan hastaların çalışma dışı bırakıldığı araştırmada sert eksüda varlığı ile görme keskinliği arasında ilişki bulunamamıştır[123-126]. OKT'de HRN'lerin, sert eksüdaların öncül lezyonu olduğu varsayılmış ve foveal fotoreseptör hasarı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir[127].

Subretinal sıvı; nörosensoriyel retina ile RPE arasında biriken sıvı SRS olarak adlandırılır OKT'de, üçgen şekilli, hiporeflektif alan olarak izlenir (Şekil 2.9). DMÖ dışında retinalven tıkanıklıkları, üveit, Irvine Gass sendromunda görülebilir. Yapılan araştırmalarda DMÖ'de SRS sıklığının %11 ile %46 arasında değiştiği görülmektedir[128]. RPE disfonksiyonu ve dış kan-retina bariyeri hasarı sonrası artmış koryokapillaris geçirgenliği sonucu oluşan bu durum seröz maküla dekolmanı olarak bazı yayınlarda DMÖ alt tipi olarak da tanımlanmaktadır[124, 129]. ELM hasarına sebep olabileceğinden dolayı görme keskinliğinde azalma ile ilişkilidir [130]. Bazı çalışmalar SRS'nin inflamasyon ile ilişkili olduğunu ve steroid implantların olumlu etki gösterdiğini söylese de sistemik durum ve glisemik kontrol ile ilişkili olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur[131]. KMÖ ile ilişkili seröz retina dekolmanının patogenezi sonuçları halen net bilinmemektedir. Ancak, Catier ve arkadaşları OKT'de incelenen 78 maküler ödemli gözde seröz retina dekolmanının varlığı kötü görme keskinliği ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir[119]. Yine Arf ve Vujosevic'in çalışmalarında SRS ile görme keskinliği arasında ilişki bulunamamıştır[126, 132]. Gaucher ve arkadaşları seröz retina dekolmanının orta derecede retina kalınlaşmasıyla birlikte mevcut olabileceği ve DMÖ kötüleştiğinde kaybolduğunu göstermişlerdir[133]. Bu durumun SRS olan gözlerdedış kan retina bariyerinin erken dönem işlev bozukluğunun bir işareti olabileceğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Sonoda ve arkadaşları vitreus IL-6 düzeyleri ile seröz maküla dekolmanı varlığı arasında ciddi bir ilişki olduğunu bu durumun SRS patogenezinde enflamasyonun rolünü önemli ölçüde açıklayacağını bildirmişlerdir[130].

HRN; OKT'de RPE tabakası bandına eşit veya daha fazla yansıtıcılığa sahip, hem iç hem de dış retina katmanlarında görülebilen, küçük, ayrık, iyi sınırlı ve nokta şeklinde lezyon olarak tanımlanır (Şekil 2.12). 30 mikrondan küçük ve OKT'de

arkasında gölgelenme koridoru oluşturmazlar[134, 135]. DMÖ dışında yaşa bağlı maküla dejeneresansı, retinal ven tıkanıklıkları, santral seröz koryoretinopati, Stargardt hastalığı, retinitis pigmentoza gibi durumlarda da görülebilir[136]. Patofizyolojisi net olarak anlaşılamamış olsa da yaşa bağlı maküla dejeneresansında retinal inflamasyonun tetiklemesiyle mikrogliaların şişmesi ve retina katmanları içinde yayılması DR de ise iç kan-retina bariyerinin yıkımı sonucu retina içinde protein ve lipit depozitleri birikimine bağlı olabileceği, sert eksüda öncülü olduğu düşünülmektedir[123, 137, 138]. Başka bir görüş ise HRN'lerin nörodejeneratif süreç ile ilişkili olabileceği yönündedir[139]. Dejenere olmuş fotoreseptörler, ön katmanlara göç etmiş RPE ve retina damarları (mikroanevrizmalar) hiperrekletif nokta kaynağını açıklamaya çalışan diğer hipotezlerdir[135]. Wong ve arkadaşları HbA1C düzeyi ile HRN sayısı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır[140]. DMÖ hastalarında CD 14 düzeyleri ile HRN sayısı arasında pozitif bir korelasyon olması ve steroid tedavisine yanıtının iyi olması inflamatuar bir biyomarker olabileceği yönünde güçlü kanıtlar sunar[141, 142].

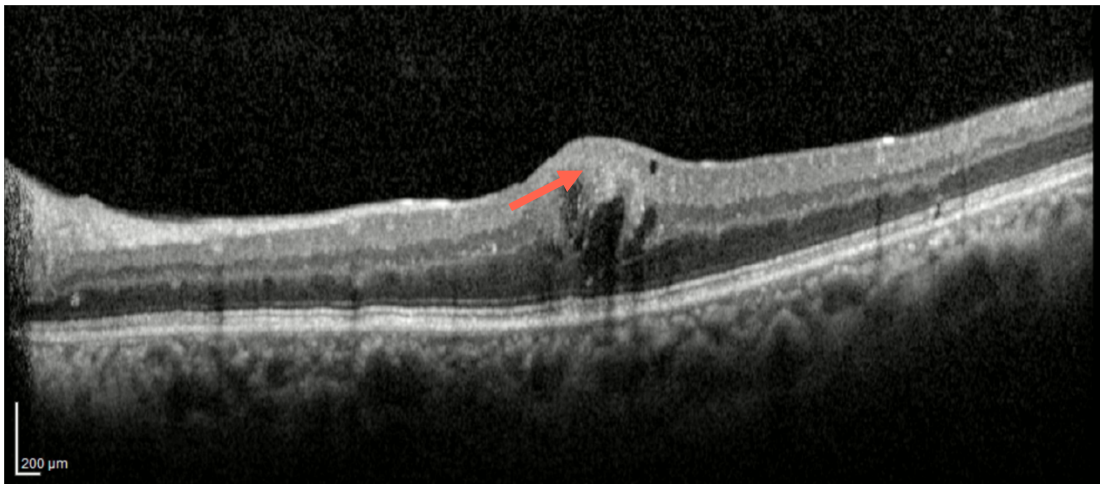


Şekil 2.12: OKT'de SRS ile birlikte HRN'ler (Kırmızı okun ucu SRS'yi, sarı okun ucu HRN'leri işaret etmektedir[97].

EZ ve ELM; OKT'de ilk hiperreflektif bandı ELM ikinci hiperreklektif bandı ise EZ oluşturur[106, 143]. OKT'de IS/OS bandı olarak bilinen ve fotoreseptörlerin iç ve dış segment bağlantı kısmını gösterdiği düşünülen bölgenin artık fotoreseptör iç segmentinin elipsoid kısmının oluşturduğu düşünülmekte ve elipsoid zon olarak adlandırılmaktadır. EZ'deki değişiklikler bu bandın bütünlüğü veya yoğunluğuna göre değerlendirilir. Yoğunluğa göre değerlendirme yapılırken nöral bir tabaka olmadığı,

yoğunluğu yaşa ve dejenerasyon düzeyine göre değişmediği için ELM tabakası referans olarak kullanılır[143]. ELM ve EZ hasarının çeşitli dejeneratif ve inflamatuar koryoretinal hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Uğurlu ve arkadaşları diyabetik hastalarda OKT-A'da yüzeyel ve derin pleksustaki damar yoğunluğu ile OKT'de ELM ve EZ hasarı arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir[144]. DMÖ'de EZ bütünlüğü ile görme keskinliği arasında da ilişki mevcuttur. EZ hasarı daha az olan DMÖ hastalarının intravitreal triamsinolon tedavisine görsel açıdan daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir[62, 145, 146]. Shen ve arkadaşları EZ bütünlüğünün santral retina kalınlığına göre görme keskinliği ile daha iyi korelasyon gösterdiğini bildirmiştir[147]. (Şekil 2.10)

DRIL (iç retina katmanlarında düzensizlik); ilk olarak Sun ve arkadaşları tarafından tanımlanan DRIL kavramı, OKT'de ganglion hücre, iç pleksiform, iç nükleer ve dış pleksiform tabakaları arasındaki sınırlardan en az birinin bozulması şeklinde tanımlanır (Şekil 2.13). Foveal 1mm'lik bölgede %50'den fazla alanda görülürse foveal DRIL denilir ve hem mevcut DMÖ' hem de gerilemiş DMÖ'de görme keskinliği ile ilişkilidir. Ayrıca DRIL'deki zamanla olan değişimin gelecekteki görme keskinliği hakkında fikir verebileceği belirtilmiştir.[65, 148, 149]. Bu ilişki hem santral retina kalınlığı hem de glisemik durum ile kıyaslandığında DRIL'de daha kuvvetlidir. 500 mikrondan fazla alanda DRIL varlığı olan hastalarda tedavi sonrası ödem çekilse bile görme keskinliğinin kötüleştiği gösterilmiştir. DMÖ'lü gözlerde foveal DRIL ve görme keskinliği arasında güçlü bir ilişki olmasının nedeni iç pleksiform, iç nükleer ve dış pleksiform katmanların, görsel verilerin fotoreseptörlerden retina ganglion hücrelerine aktarımı için kritik anatomik yapılar içermesinden dolayıdır. OKT'de bu katmanlar arasındaki sınırların ayırt edilememesi, bazı aksonların ve amakrin, bipolar ve/veya bu alanlarda bulunan horizontal hücrelerin çekirdeklerinin yıkımını veya bozulmasını gösterebilir[148, 150]. Görme keskinliği ile direkt ilişkisinin yanı sıra ELM, EZ hasarı ve ERM varlığı ile ilişkisi de gösterilmiştir[115].

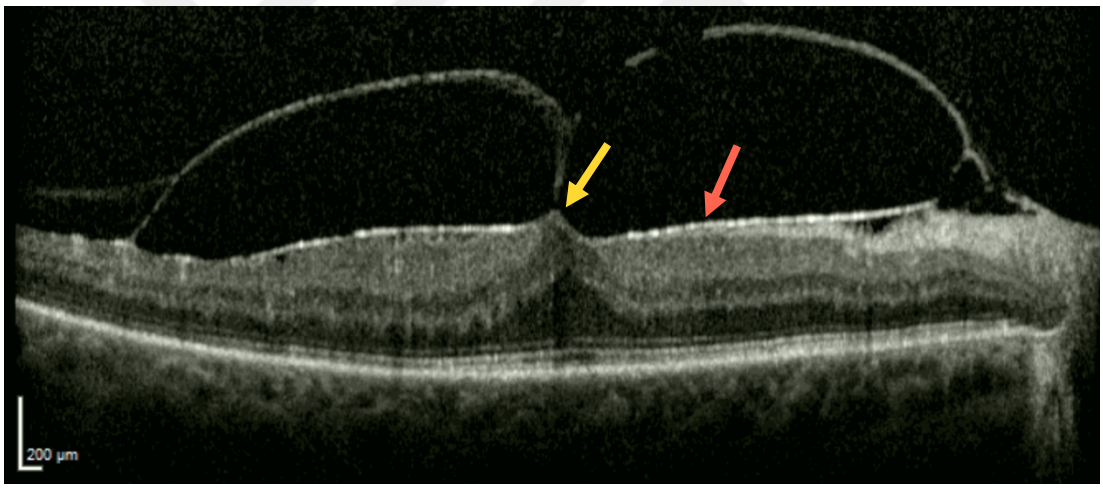


Şekil 2.13: OKT'de DMÖ ile birlikte DRIL (Kırmızı okun ucunda izlenen alan)[97]

Vitreomaküler arayüzey (Şekil 2.14*);* vitreus, retina iç yüzeyi boyunca ILM'ye yapışık durumdadır ve yoğun kollajen yapılardan oluşan bir korteks içinde bulunur. ILM ve posterior vitreus korteksi arasında bulunan ekstrasellüler matriks içeriği, zengin glikoprotein yapısı ve kollajenler bu iki yapını yapışmasında rol oynar[151]. Arka vitreus dekolmanı (AVD), yaşlanma ile ortaya çıkan karmaşık ve kaçınılmaz bir dizi olayın sonucudur. Jel sıvılaşması ve vitreoretinal adezyonun zayıflaması şeklinde kendini gösterir. Vitreo maküler arayüzeyin OKT ile görüntülenmesi, AVD'nin genellikle perifoveal makülada başladığını ortaya koymaktadır. İlerleyen yaş ile birliktevitreus jelinin sıvılaşması ve progresif arka vitreus korteksinin ayrılması, sonuçta çoğu gözde patolojik olmayan AVD'ye yol açar[152-154].'Uluslararası Vitreomaküler Çalışma Grubu' vitreomaküler arayüzey bozukluklukları için OKT tabanlı bir sınıflama oluşturmuştur[155]. Vitreomakülar adhezyon; perifoveal alandan vitreus ayrılırken o bölgede foveanın konturunu ve yapısını bozmadan artık bırakmasıdır. Yaşa bağlı maküla dejenerasansı, retinal ven oklüzyonu, DMÖ ile eş zamanlı görülebileceği gibi izole olarak da karşımıza çıkabilir. Foveda çekinti veya düzensizlik yapan arka vitre dekolmanı ise vitreomakülar traksiyon (VMT) olarak adlandırılır. Retinada psödokist formasyonuna, görme keskinliğinde azalma ve distorsiyona sebep olabilir. AVD'nin ilerlemesi ile Weiss halkasının yokluğunda bile, artık vitröz doku genellikle iç retina yüzeyinde kalır. Otopsi çalışmaları, AVD'li tüm gözlerin neredeyse yarısında retina yüzeyinde kalıntı vitröz yapı kaldığını ortaya koymaktadır. Bu durum vitreoskizis olarak adlandırılır. Bu kalıntı vitröz yapı, ayrılmanın herhangi bir aşamasında bir ERM oluşturmak üzere çoğalabilir. Klinik

çalışmalar, maküler kırışıklık olan gözlerde AVD insidansının yüksek olduğunu göstermektedir. ERM'ler esas olarak, iç retina yüzeyindeki vitreus korteks kalıntılarından oluşan bir yapıya bağlanan glial hücreler ve laminositlerden (histiyositler) oluşur. Bu kalıntıların, AVD'li gözlerde vitreomaküler arayüzeyde kaldığı veya arka vitreus korteksinin laminer ayrılması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. ERM kontraktürü maküler traksiyona neden olur, hücresel proliferasyonla birlikte ERM daha da kötüleşir[155].

DMÖ'lü gözlerde kalınlaşmış arka hyaloid ve vitreoretinal adezyonlu gözler dahil VMT prevalansı %4 ile %25 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalar, DMÖ'li gözlerde ERM prevalansının % 13 ila 34 arasında olduğunu bildirmiştir[126]. DMÖ'lü hastalarda vitreomaküler arayüzey bozukluğu olması hem intravitreal tedaviye cevap az olduğu hem de cerrahi gereklilik ortaya çıkma ihtimali olduğu için önemlidir.



Şekil 2.14: OKT'de DMÖ ile birlikte VMT ve ERM (Sarı ok VMT kırmızı ok ise ERM'yi işaret etmektedir)[97]

OKT'nin DMÖ Tedavi ve Takibindeki Rolü

Biyobelirteçler, bir bireyin sağlık ve iyiliğini nesnel olarak gösteren tıbbi işaretlerin bir alt kategorisidir. Bunlar anatomik, biyokimyasal ve moleküler parametreler veya görüntüleme özellikleri olabilir. Klinik uygulamada, tanı, hastalık ilerlemesinin ölçülmesi veya terapötik müdahalelerin etkilerini öngörme ve izleme konusunda faydalıdırlar. OKT, DMÖ tanısı ve tedavi yönetimi için önemli bir yere

sahiptir. OKT tabanlı maküler kalınlık parametreleri, maküler volüm ve SRK'nın, DMÖ için potansiyel görüntüleme biyobelirteçleri olduğu görülmüştür. Retinopatinin progresyonunda gösterge olarak görev yaparlar[79]. Saxena ve ark. DRP'de üre ve kreatinin değerlerinin ELM ve EZ hasarının göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmiştir[156]. Vujusevic ve ark. subfoveal nöroretinal dekolmanı olan DMÖ'nün, daha inflamatuar bir durumu yansttığını ve fazla sayıda HRN olan gözlerin anti-VEGF tedavisinden çok intravitreal steroidlere daha iyi yanıt verebileceğini göstermiştir. Bu durumun, tedavi yanıtının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilecek invazif olmayan biyobelirteçlerinin ileri değerlendirilmesine yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir[157].

Optik Koherens Tomografi-Anjiografi (OKT-A)

Belli bir retina alanının ardışık OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareket kontrastını elde ederek ve bunları işleyerek, retinal ve koroidalvasküler yapılardaki kan akımının 3 boyutlu ve kesitsel görüntülerini oluşturan, yüksek çözünürlüklü ve non-invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, polipoidal koroidal vaskülopati, diyabetik makülopati, retinal damar tıkanıklıkları, maküler telenjiektazi gibi hastalıklar ile birlikte, glokom ve iskemik optik nöropati gibi hastalıklarda retinal ve koroidal damarları değerlendirmede yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. OKTA'da eritrositlerin hareketi saptanarak önce aynı retina bölgesinden ardışık ve tekrarlayıcı OKT taramaları yapılır, her OKT taraması bir sonraki ile karşılaştırılır. OKT-A ile DR'de klinik bulgular henüz ortaya çıkmadan, retinal mikrodolaşım incelenerek damarsal patolojiler ortaya çıkarılabilmektedir. Mikroanevrizmalar, OKT-A'da küçük ve yuvarlak şekilli ya da fusiform olarak ortaya konulabilmektedir. Ayrıca kapiller nonperfüzyon alanları da gösterilebilir ve kapiller tıkanıklığa bağlı gelişen intraratinal mikrovasküler anormalliklerin değerlendirmesi yapılabilir[158].

Okuler Ultrasonografi

Fundusun direkt olarak incelenemediği durumlarda DM'li hastalardaki retina dekolmanının, vitrues hemorajisinin, vitreus opasitelerinin ve bantların saptanmasında

değerli bir yöntemdir. DMÖ tanısından ziyade, komplikasyonların tanısında daha çok yardımcıdır.

Diyabetik Maküler Ödemde Tedavi Yaklaşımları

Anti-VEGF ajanlarının ortaya çıkışı, DMÖ tedavisini büyük ölçüde değiştirmiştir. Lazer fotokoagülasyon, 1980'lerde DMÖ için standart bir tedavi haline geldi, vitrektomi 1990'larda tanıtıldı ve çoğunluğunu steroidin oluşturduğu medikal tedavi 2000'den beri kullanılmaktadır. Anti-VEGF ajanlarların DMÖ'de kullanımı 2006 yılında bevasizumab ile başladı. Daha sonra ranibizumab ve aflibersept DMÖ tedavisinde yer etmeye başladı. Anti-VEGF tedavisi artık DMÖ için altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir[159].

Retinopati olmayan DM hastalarında, yoğun glisemik kontrolü olanlarda daha az kontrollü hastalara göre DR gelişim riski %76 oranında az görülmektedir. DMÖ'nün önlenmesinin DR'nin önlenmesiyle yakından bağlantılı olduğu düşünüldüğünde, hastalara glukoz ve kardiyovasküler risk faktörü kontrollerini optimize etmeleri tavsiye edilmelidir; aktif sigara içenlere sigarayı bırakma önerilmelidir[160-162].

Lazer Fotokoagülasyon

Son yıllarda yerini anti-VEGF'lere bıraksa da 1980'lerin ortalarından beri DMÖ için standart tedavi lazer fotokoagülasyon olmuştur. Mikroanevrizmalara ve kalınlaşmış bir maküla içindeki diğer alanlara uygulanan lazer fotokoagülasyon, orta derecede görme kaybı riskini yaklaşık% 50 azaltabilir ve görme bozukluğu olan gözlerin yaklaşık% 30'unda görmeyi iyileştirebilir, ancak gözlerin yaklaşık% 15'inde tedaviye rağmen görme kaybı vardır[163]. Lazer tedavisi maküladaki ödemi azaltmayı ve sert eksüdaların rezorbsiyonunu sağlar. Kapiller veya mikroanevrizmadaki sızıntıya bağlı olarak maküler ödem gözlenebilmektedir. Mikroanevrizmadan kaynaklanan sızıntılar fokal lazer ile tedavi edilebilirken, kapiller sistemdeki sızıntıdan dolayı oluşan DMÖ grid lazer ile tedavi edilmektedir[164]. ETDRS maküla ödemi olan gözlerde lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilebilir lezyonları şu şekilde tanımlamıştır[163];

1. Maküla merkezinden 500 mikron veya daha uzakta olan ve retina kalınlaşmasına ve/veya sert eksüdalara neden olduğu düşünülen ayrı retinal hiperfloresans veya fokal sızıntı noktaları.
2. Kalınlaşma FAZ merkezinden 300-500 μ mesafede olunca lazer perifoveal kapiller halkayı tahrip etme riski taşır. Bu nedenle görme keskinliği <20/40 ise, önceden uygulanan tedaviye rağmen klinik anlamlı maküla ödemi varsa ve kalan görmeyi tahrip etmeyeceği düşünüyorsa tedavi uygulanır.
3. Retina içindeki yaygın sızıntı alanları (IRMA veya yaygın olarak sızan kapiller yatak)
4. Foveadaki avasküler zon hariç retinada kalınlaşmış avasküler alanlar

Fokal lazer fotokoagülasyon tedavisinde maküla santralinden 500-3000 μm mesafe içerisinde sızıntı gösteren ve ödeme neden olan mikroanevrizmalar ile retinal kabarıklık alanlarına 50-100 μm spot büyüklüğünde ve 0,1 sn süreyle lazer uygulanır. Doğrudan mikroanevrizmalara uygulanacak ise lezyon beyazlaşıncaya ya da kararana kadar; retina kalınlaşma alanlarına ise birer spot ara ile hafif beyazlaşacak şekilde uygulanır.

Grid lazer fotokoagülasyon tedavisi diffuz maküla ödeminde uygulanır, RPE'nin pompa fonksiyonunu artırmak ve intersitisyel sıvı artışı ile oluşan hipoksiyi hafifletmek amaçlanır. Maküla merkezinden 500-3000 μm mesafede FAZ kenarından 50 μm ile başlanarak, perifere doğru 200 μm'ye kadar artan lazer spot büyüklüğü ile 0,05- 0,1 sn süre ve birer spot ara ile dairesel, ızgara veya at nalı gibi değişik şablonlarda atış yapılabilmektedir [165]. Birlikte fokal sızıntılara da fokal lazer yapılırsa modifiye grid lazer tedavisi olarak adlandırılır.

İntravitreal Tedaviler

İntravitreal tedaviler günümüzde DMÖ kontrolünde başlıca tedavi yöntemidir. Steroidler ve anti-VGEF olarak iki grupta incelenir. Triamsinolon asetonid, fluosinolon asteonid ve deksametazon intravitreal steroid tedavi seçenekleri iken bevasizumab, ranibizumab ve aflibersept intravitreal anti-VGEF seçenekleri arasındadır. Lazer tedevisi DMÖ'de halen kullanılıyor olmasına rağmen, farmakoterapiler son yıllarda, özellikle foveayı içeren DMÖ'lü hastalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. İntravitreal kortikosteroidlerin ve anti VEGF ajanlarının

kullanımı, DMÖ'nün yönetimi için ortak klinik uygulamaya girmiştir ve son zamanlarda yapılan birkaç randomize klinik çalışma, ranibizumab ve aflibercеptin grid lazere kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir[166-168].

Anti VEGF

VEGF'ün KRB harabiyetinde rol aldığı düşünülmektedir. VEGF molekülleri, A, B, C, D, E ve PDGF olmak üzere geniş bir bileşik grubuna sahiptir. VEGF molekülleri, endotel hücrelerinde protein kinaz C dahil olmak üzere bilinen sinyal yollarını uyarır. VEGF A ailesi içinde beş ana molekül ve en az üç ek küçük izoform vardır[169]. VEGF retinal endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerini bozarak ve hücre dışı birikimi uyarır böylece vasküler sızıntı ve artmış geçirgenlik meydana gelir. İskemi alanlarının ve IL-6 gibi inflamatuar faktörlerin ortaya çıkması da VEGF-A sentezini arttırır. Tüm bu faktörler birbiriyle ilişkili olabilir. Örneğin, hipoksi ve hiperglisemi, DRP'de VEGF-A üretimini indükler bu da protein kinaz C'yi aktive ederek vazopermeabiliteyi artırır[170].

Oküler anjiyogenez, ciddi görme kaybının ve oküler morbiditenin bir nedenidir. Anti VEGF tedavisinin gelişimi ile, çok sayıda oküler anjiyojenik hastalık sürecinin tedavisi değişmiştir. Koroid neovaskülarizasyonu, DMÖ, ven tıkanıklıkları, miyopik koroidal neovaskülarizasyon ve prematüre retinopatisi gibi durumlar için tercih edilen tedavi haline gelmiştir. Bunların dışında santral seröz koryoretinopati ve bazı oküler tümörlerde de kullanımı mevcuttur[171]

Retinal vasküler hastalıkların patogenezinde VEGF'in önemi anlaşıldıktan sonra intravitreal anti-VEGF ajanlar tedavide öne çıkmıştır. DMÖ tedavisinde daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar sağladıkları ve diğer tedavilere göre daha güvenli oldukları için anti-VEGF ajanlardan aflibersept, bevasizumab ve ranibizumab yaygın olarak kullanılmaktadır. Herhangi bir oküler endikasyon için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA: Food and Drug Administration,) tarafından onaylanmamış olan bevasizumab, DMÖ'nün endikasyon dışı tedavisinde kullanılmaktadır.

Bevasizumab VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur. Metastatik kolorektal kanserlerin sistemik tedavisi için FDA onayı almış olan ilaç tüm dünyada kullanılmaktadır[172]. dMÖ'de bevasizumabın görme üzerine

etkisinin araştırıldığı çalışmada, 24 aylık sonuçlara göre ortalama enjeksiyon sayısı 5,8 görme keskinliği, OKT ve FA sonuçları stabil veya iyileşmiş olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada bevasizumabın 1,25 veya 2,5 mg dozları arasında farklılık bulunmamıştır[173]

Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden 150 kDa ağırlığında rekombinant humanize anti-VEGF antikor fragmanıdır. DMÖ tedavisinde kullanım için FDA onayını 2011 yılında almış ve bu endikasyon için ülkemizde de 0.5 mg dozunda kullanılmaktadır[174]. RESTORE çalışması, 345 DMÖ olgusunda ranibizumab monoterapi, ranibizumab ile kombine lazer ve yalnız lazer tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir faz III çalışmadır. Ranibizumab tedavisi 3 enjeksiyondan sonra gerektiğinde tedavi rejimiyle uygulanmıştır. Lazer tedavisi ETDRS kriterlerine göre yapılmıştır ve 12 ay sonunda en fazla görme artışı ranibizumab monoterapi grubunda elde edilmiştir. Ranibizumab, hem fokal hem de diffüz ödem olan olgularda görme artışı sağlamıştır. Ranibizuman tedavisinin lazer ile kombinasyonu, ranibizumab monoterapisine göre görme keskinliği artışı yönünden üstün bulunmamıştır. 2 yıllık uzatma fazında gerektiğinde tedavi ile görme keskinliğindeki artış ranibizumab gruplarında 1. yılda korunmuş, lazer grubunda da görme artışı sağlanmıştır[168, 175, 176].

Afilbersept, DMÖ tedavisi için 2015 yılında FDA onayını almış bir ilaç olup ülkemizde de ruhsatlıdır ve geri ödeme kapsamındadır. VEGF reseptör 1 ve 2'nin hücre dışı parçası ile insan immünglobülin G1'in Fc parçasının füzyonuyla rekombinant oluşturulmuş bir proteindir. Tamamı insana ait aminoasit dizilerini içerir ve çözülebilir bir tuzak reseptörü olarak görev yapar. VEGF-A, VEGF-B ve PIGF 'yi (plasenta büyüme faktörü) yüksek afinite ile bağlar[177]. DRCR.net (Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Grubu) (Protokol T), klinik anlamlı DMÖ için üç anti-VEGF ajanını karşılaştırmış ve 660 hasta çalışma protokolüne göre aylık olarak uygulanan intravitreal aflibercept 2 mg, bevasizumab 1.25 mg veya ranibizumab 0.3 mg almak üzere randomize edildimiştir. 2 yılda ortalama görme keskinliğinde, aflibercept, bevasizumab ve ranibizumab gruplarında sırasıyla 12.8, 10 ve 12.3 harf artışı izlenmiştir. 3 anti-VEGF ajanının tümü, 2 yılda başlangıçtan itibaren görme keskinliğini artırmıştır, Başlangıç görme keskinliği 20/50'den düşük olanlarda afliberceptin bevasizumaba üstünlüğü gösterilmiştir[178].

Kortikosteroidler

Deksametazon implant DMÖ dışında retinal ven tıkanıklıkları ve enfeksiyon olmayan üveitlerde de FDA onayı almıştır. Deksametazon, vitröz boşluğa deksametazon intravitreal implant şeklinde verilebilen güçlü, suda çözünür bir kortikosteroiddir. Mikronize deksametazon içeren biyolojik olarak parçalanabilen, laktik asit ve glikolik asit kopolimerinden oluşur. İlaç-kopolimer kompleksi, özelleştirilmiş bir aplikatör sistemi kullanılarak küçük bir pars plana ponksiyon yoluyla göze yerleştirildikten sonraki birkaç ay boyunca toplam deksametazon dozunu kademeli olarak serbest bırakır[179]. 6 ay boyunca vitreus ve retinada tespit edilmiş ve ilk iki ayda en yüksek konsantrasyona ulaştığı izlenmiştir[180]. Deksametazon implantın DMÖ'deki etkinliği ilk olarak 350 μg ve 700 μg implantlar ile gözlem grubunun karşılaştırıldığı 171 persistan DMÖ olgusunu içeren Faz II çalışmada gösterilmiştir. Tek implant sonrası 6. ayda en az 2 sıra görme artışı 700 μgimplant grubunda %30, 350 μg implant grubunda %19 ve gözlem grubunda %23 oranında gösterilmiştir[181].

Triamsinolon asetonid, enjekte edilebilir bir süspansiyon olarak formüle edilmiş sentetik bir kortikosteroiddir ve kortizona göre 7,5 kat daha yüksek antiinflamatuar potansiyele sahiptir[182]. İntravitreal uygulanmasının peribulber uygulmaya göre dirençli DMÖ'de morfolojik ve fonksiyonel iyileşmede daha etkili olduğu görülmüşve tedavi komplikasyonu olarak göz içi basınç artışı, katarakt, endoftalmi, retina dekolmanı bildirilmiştir[183, 184].

Fluosinolon asetonidin sabit salınımına izin veren bir implant (Iluvien, Alimera Sciences, GA, USA) geliştirilmiştir. 25 gauge iğne ile pars planadan enjeksiyon yoluyla göze implante edilir, 0.19 mg fluosinolonasetonid içerir ve biyolojik olarak parçalanmayan yapıdadır[185].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın etik kurulu, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.11.2020 tarihinde 98 sayılı kurul kararı ile alınmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışma retrospektif olarak tasarlandı. Çalışmaya 2011-2019 yılları arasında, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları bölümüne başvuran, daha önce DRP tanısı almamış, buradan DRP şüphesi ile retina birimine yönlendirilen veya Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endotem Semt Polikliniği'ne endokrinoloji biriminden DRP taraması için yönlendirilen hastalardan ilk muayenesinde OKT'de DMÖ'sü olan 18 yaşından büyük hastalar seçildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

18 yaşından küçük, herhangi bir oküler travma ya da buna bağlı cerrahi geçiren, korneal patolojisi, üveit ya da glokom hastalığı olan, OKT görüntü kalitesi düşük, daha önce DRP tanısı almış ya da başka bir sebebe bağlı maküla ödemi olan (retinal ven tıkanıklıkları, Irvine-Gass sendromu vb.) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Oftalmolojik Muayene

Çalışma dahilindeki hastaların Snellen eşeli ile görme keskinlikleri, yarıklı lamba biyomikroskobuyla ön segmentleri değerlendirildikten sonra siklopentolat %1 ile pupil dilatasyonu sağlanıp arka segment muayeneleri gerçekleştirildi. Görme keskinlikleri istatistik hesaplamalar için logMAR birimine çevrildi. DRP, DRSS'ye göre derecelendirildi.

3.5.OKT Ölçüm Tekniği

Tüm hastaların SD-OKT (spectral domain optik koherens tomografi) görüntüleri yeterli pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra elde edildi (Heidelberg Spectralis, Heidelberg, Germany), (30° × 15°, 19 yatay kesit). Görüntü kalitesi yeterli ise değerlendirmeye alındı (Q>25). Tüm çekimler, bu konuda eğitimi olan tecrübe sahibi tek bir operatör tarafından yapıldı. Merkezi odaklanmanın tamamen sağlandığı görüntüler çalışmaya dahil edildi. Otomatik göz takip sistemi (TruTrack and Tracking laser tomography) sayesinde retinal fiksasyon sağlandı. On dokuz B-kesitin dokuzu merkezi foveal kesitin üzerinden dokuzu ise altından geçmekteydi. Maküla kalınlığı, maküla haritalama X-Y tarama protokolü kullanılarak ölçüldü. Maküla haritası tarama paterni ile, her biri 1024 A taramasından oluşan 64 yatay B-tarama çizgisiyle fovea üzerinde ortalanmış 6 × 6 mm (256 × 256) alanı değerlendirildi.

3.6. Değerlendirilen Parametreler

DMÖ; OKT'de santral 1mm'lik retinal alan kalınlık ortalamasının erkekler için 320, kadınlar için ise 305 mikrondan büyük olması veya 1mm'lik alanda intraretinal veya SRS içeren hiporeflektif alanın gösterilmesi şeklinde değerlendirildi[117].

SRK; koyu renkli vitreus reflesi ile ILM'nin parlak reflesi arasındaki arayüz olarak tanımlanan iç retina yüzeyi ile parlak RPE/Bruch membran arayüzünün iç yüzeyi olarak tanımlanan dış retina yüzeyi arasındaki mesafe olarak tanımlandı. Santral retina kalınlığı, OKT'de santral 1mm'lik alanın kalınlık ortalaması olarak değerlendirildi.[117]

Diffüz Maküler Ödem; kistoid boşluklar olmadan artmış santral retina kalınlığı ile birlikte OKT'de geniş bir alanda azalmış hiporeflektif alan olarak tanımlandı[88].

KMÖ; artmış santral retina kalınlığı ile birlikte retina içi oval veya yuvarlak şekilli kist benzeri, çevresi hiperreflektif, içi hiporeflektif görüntü veren, septalarla birbirinde ayrılabilen boşlukların varlığı olarak tanımlandı[88].

KD; kistler arasındaki septaların kaybolduğu, daha geniş ve bu kistoid boşluklar dışında kalan retinanın genellikle atrofik olduğu durum olarak tanımlandı[84].

EZ ve ELM bütünlüğü; OKT'de merkezi, subfoveal 1 mm'lik alanda elipsoid zon veya ELM sürekliliğinde herhangi bir yerde kesinti var ise bütünlüğü bozulmuş olarak değerlendirildi[87]

DRIL; OKT'de ganglion hücre, iç pleksiform, iç nükleer ve dış pleksiform tabakaları arasındaki sınırlardan en az birinin bozulması ve bu durumun foveal 1 mm'lik alanın en az %50 sinde görülmesi şeklinde tanımlandı[65].

HRN; santral 1mm'lik alanda 30 mikrondan küçük boyutlu, iyi sınırlı, gölgelenme koridoru oluşturmayan lezyonlar olarak değerlendirildi. 10 ve üstü sayıda HRN mevcut ise var altında ise yok olarak değerlendirildi[138]

Subretinal sıvı; retina arka yüzeyinin altında, alttaki dokuların minimum gölgelenmesi ile birlikte hiporeflektif bir alanın olması şeklinde tanımlanmıştır[186].

VMT ve ERM; Uluslararası Vitreomaküker Traksiyon Çalışma Grubunun tanımlamasına göre değerlendirildi[155].

Eksüda; OKT'de iyi sınırlı, yüksek yansıma özelliğine sahip olan ve altlarında gölgelenme koridoru oluşturan yuvarlak, ovoid şekilli lezyonlar santral 3 mm'lik alanda değerlendirildi.

HbA1C; hastaların çekilen OKT tarihine en yakın zamanlı HbA1C değeri hastane veri tabanından elde edildi. (En fazla bir hafta olmak üzere)

3.7. İstatistiksel Analiz

Araştırmaya katılan bireylerin tanımlayıcı istatistikleri değişkenlerin özelliklerine göre incelenmiş ve yorumlanmıştır. Elde edilen değişken özellikleri sürekli nicel olduğunda değişkenlerin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri verilirken kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde değerleri verilmiştir. Gruplar arasındaki farklar verinin parametrik yapısının olup olmadığına göre incelenmiş, parametrik yapının olduğu durumda iki sınıflı değişkenlerde

Student’s t testi uygulanırken çok sınıflılarda ise ANOVA (tek yönlü varyans analizi) incelemesi yapılmıştır. Aynı farklılıklar için normal dağılım koşullarının bozulduğu durumlarda ise ikili gruplar için Mann Whitney–U testi ve çoklu sınıflar için ise Kruskal Wallis testi ile incelemiştir. Sürekli verilerdeki farklılıklar ilişkiler verinin parametrik varsayımları altında Pearson ile varsayım sağlanmadığı durumda Spearmen testi ile incelenmiştir. Elde edilen ilişkiler üzerinden regresyon modellemeleri yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık %5 olarak alınmış, analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmış ve grafikler MS Excel ile çizdirilmiştir

4. BULGULAR

Çalışmada 538 hastanın 746 gözü değerlendirilmiş olup, elde edilen bilgiler incelendiğinde hastaların %50,2'sinin kadın, ortalama yaşın 68.14±10.65 olduğu izlenmiştir. Hastaların %79,81'inde NPDR görülmüş, %55.17'sinde KMÖ, %40,67'sinde dMÖ, %3.89'unda ise KD görülmüştür. ELM ve EZ bütünlüğü sırasıyla %88.42'sinde ve %88.01'inde sağlam olarak elde edilmiştir. SRS, DRIL, HRN ve ERM durumları incelendiğinde sırasıyla %16.73'ünde SRS, %19.23'ünde DRIL, %28.83'ünde HRN, %54.40'ı eksüda, %2.76'sında VMT ve %15.88'inde ise ERM bulunmaktadır. Araştırmaya katılan bireylerin tanımlayıcı bilgileri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de verilmiştir

Tablo 4.1: Araştırmaya katılanların tanımlayıcı bilgileri

		Sıklık	**Yüzde**
Cinsiyet	Kadın	270	50.20
	Erkek	268	49.80
Taraf	Sağ	367	49.20
	Sol	379	50.80
DRP Derece	NPDR	593	79.81
	PDR	149	20.05
DMÖ Tipi	dMÖ	303	40.67
	KMÖ	411	55.17
	KD	29	3.89
SRS	Yok	612	83.27
	Var	123	16.73
DRIL	Yok	583	80.64
	Var	139	19.23
ELM Bütünlüğü	Sağlam	634	88.42
	Bozulmuş	83	11.58
EZM bütünlüğü	Sağlam	631	88.01
	Bozulmuş	86	11.99
HiperreflektifNokta	Yok	511	71.17
	Var	207	28.83
Eksüda	Yok	332	45.60
	Var	396	54.40
VMT	Yok	704	97.24
	Var	20	2.76
ERM	Yok	604	84.12
	Var	114	15.88

Tablo 4.2: Araştırmaya katılanların tanımlayıcı bilgileri

	Yaş (yıl)	DiyabetSüre (yıl)	Vo LogMAR	SRK (µm)	HbA1C %
N	531	523	593	746	277
Ortalama	68.14	12.85	0.43	414.18	8.29
St. Sapma	10.65	7.24	0.36	116.79	2.10
Ortanca	69.00	12.00	0.30	376.50	7.85
Minimum	24	0	0.00	271	4.71
Maksimum	93	40	1.80	933	15.46

Araştırmaya katılan bireylerin sürekli değerleri ile ilgili ölçümler incelendiğinde ise hastaların yaşının ortalama 68.14, ortanca olarak 69 olduğu görülmüştür. Elde edilen diğer bilgilerde ise 12.85 yıldır diyabet bulunduğu, ortalama 0.43 logMAR EİDGK değerine sahip olduğu görülebilir. SRK'da ise ortalama değer 414.18 µm iken ortanca değer 376.50 µm'dir.

Araştırmaya katılan bireylerin DMÖ tiplerine göre sürekli değişkenler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak incelenmiştir (Tablo 4.3). Elde edilen bilgiler kapsamında yaş ve HbA1C değişkenlerinde istatistiksel olarak farklılık elde edilememiştir ($p>0,05$). Diğer farklılıklar bonferonni düzeltmesine uygun olacak şekilde inceleme yapıldığında ise logMARVo ve SRK değerlerinin tüm gruplarda birbirlerinden farklı oldukları görülmüştür. Bu farklılıklar KD>KMÖ>dMÖ şeklindedir. Diyabet süresi için sadece KMÖ ve dMÖ arasında fark bulunmuş ve KMÖ'nün ortalama değeri daha yüksektir.

Tablo 4.3: DMÖ tiplerine göre yaş, DM süresi, LogMAR Vo, SRK ve HbA1C değerler

	dMÖ						KMÖ					
	n	Ortalama	St. Sapma	Ortanca	Min	Maks	n	Ortalama	St. Sapma	Ortanca	Min	Maks
Yaş (yıl)	219	69.03	11.41	70.00	62.00	77.00	287	67.21	9.93	68.00	37.00	91.00
Diyabet Süresi (yıl)	212	11.84	7.36	10.00	0.00	30.00	293	13.49	7.14	13.00	0.00	40.00
LogMAR Vo	236	0.34	0.33	0.22	0.00	1.80	334	0.46	0.34	0.40	0.00	1.80
SRK (µm)	303	372.98	78.53	344.00	305.00	901.00	411	433.93	124.77	398.00	271.00	933.00
HbA1C %	118	8.11	2.00	7.71	4.71	13.33	145	8.45	2.14	8.11	5.00	15.46

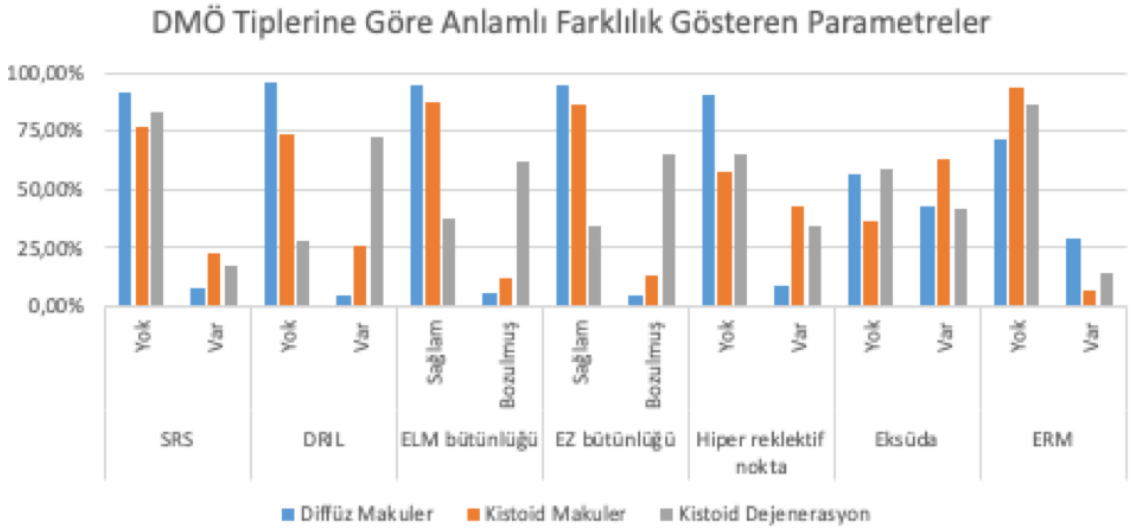
	KD									
	n	Ortalama	St. Sapma	Ortanca	Min	Maks	p	p_{12}	p_{13}	p_{23}
Yaş(yıl)	23	71.39	11.21	71.00	51.00	90.00	0.254			
Diyabet Süreai(yıl)	17	14.71	6.48	15.00	3.00	30.00	0.020	0.035	0.346	1.000
LogMAR Vo	20	0.91	0.53	0.85	0.10	1.80	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SRK (µm)	29	549.90	128.92	555.00	273.00	752.00	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
HbA1C%	14	8.20	2.57	7.64	5.47	14.70	0.373			

p_{12}: dMÖ ile KMÖ arasındaki alt grup farkı p_{13}: dMÖ ile KD arasındaki alt grup farkı p_{23}: dMÖ ile KD arasındaki alt grup farkı

Araştırmaya katılan bireylerin maküler ödem tipinin değişimine göre kategorik değişkenler incelenmiştir (Tablo 4.4). Elde edilen bilgiler incelendiğinde cinsiyet, taraf, DRP derecesi ve VMT varlığı durumuna göre bir farklılık görülememiştir ($p>0,05$). Maküler ödem tiplerine göre SRS, DRIL, ELM ve EZ bütünlüğü, HRN, eksüda ve ERM varlığının değiştiği görülmüştür (Şekil 4.1). KMÖ tipinde SRS varlığının daha yüksek olduğu, DMÖ olanlarda bu oranın en düşük olduğu görülmüştür. KD tipi olan grupta DRIL varlığının çok yüksek olduğu (%72.4), diğer gruplardan bu oranla çok farklı şekilde ayrıldığı görülmüştür. Aynı şekilde ELM ve EZ bütünlüğü bu grupta oldukça fazla bozulmuş diğer gruplarda bu oran %13.4'ü geçmemişken KD grubunda sırasıyla %62.1 ve %65.5 oranındadır. KMÖ tipinde HRN bulgusunun diğer gruplara göre yüksek olduğu, eksüdanın da aynı duruma uyduğu ancak ERM'nin ise DMÖ tipte daha yüksek olduğu (%28.9) görülmüştür.

Tablo 4.4: Cinsiyet, taraf, DRP derecesi, SRS, DRIL, ELM-EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT ve ERM değişkenlerinin DMÖ tipine göre değerlendirilmesi

		dMÖ		KMÖ		KD		Toplam		p
		Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde	
Cinsiyet	**Kadın**	147	48.5%	200	48.7%	16	55.2%	363	48.9%	0.785
	Erkek	156	51.5%	211	51.3%	13	44.8%	380	51.1%	
Taraf	**Sağ**	148	48.8%	205	49.9%	11	37.9%	364	49.0%	0.460
	Sol	155	51.2%	206	50.1%	18	62.1%	379	51.0%	
DRP derece	**Npdr**	248	82.1%	319	78.2%	23	79.3%	590	79.8%	0.433
	Pdr	54	17.9%	89	21.8%	6	20.7%	149	20.2%	
SRS	**Yok**	273	91.9%	313	77.1%	24	82.8%	610	83.3%	<0.001
	Var	24	8.1%	93	22.9%	5	17.2%	122	16.7%	
DRIL	**Yok**	280	95.6%	293	73.8%	8	27.6%	581	80.8%	<0.001
	Var	13	4.4%	104	26.2%	21	72.4%	138	19.2%	
ELM bütünlüğü	**Sağlam**	274	94.5%	346	87.6%	11	37.9%	631	88.4%	<0.001
	Bozulmuş	16	5.5%	49	12.4%	18	62.1%	83	11.6%	
EZ bütünlüğü	**Sağlam**	276	95.2%	342	86.6%	10	34.5%	628	88.0%	<0.001
	Bozulmuş	14	4.8%	53	13.4%	19	65.5%	86	12.0%	
HRN	**Yok**	264	90.7%	227	57.5%	19	65.5%	510	71.3%	<0.001
	Var	27	9.3%	168	42.5%	10	34.5%	205	28.7%	
Eksüda	**Yok**	167	56.6%	148	36.9%	17	58.6%	332	45.8%	<0.001
	Var	128	43.4%	253	63.1%	12	41.4%	393	54.2%	
VMT	**Yok**	287	98.0%	386	96.7%	28	96.6%	701	97.2%	0.616
	Var	6	2.0%	13	3.3%	1	3.4%	20	2.8%	
ERM	**Yok**	207	71.1%	369	93.4%	25	86.2%	601	84.1%	<0.001
	Var	84	28.9%	26	6.6%	4	13.8%	114	15.9%	



Şekil 4.1: DMÖ tipine göre anlamlı farklılık gösteren parametreler

Araştırmaya katılan bireylerin HbA1C değerlerinin SRS, DRIL, ELM bütünlüğü, EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT, ERM ve cinsiyet gruplarındaki farklılıklar incelenmiştir ve Tablo 4.8'da verilmiştir. Gruplarda HbA1C'nin istatistiksel farklılığı çıkmamıştır ($p>0.05$). Sadece cinsiyette farklılık görülmüştür ($p=0.025$) HbA1C ile DM süresi, LogMAR Vo, yaş ve SRK arasında korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.9).

SRS tespit edilen gözlerde ELM, EZ bütünlüğünün bozuk olması ve HRN'lerin daha sık görülüyor olması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Fakat SRS varlığı ile DRIL ve VMT arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0.202$) (Tablo 4.5). Ayrıca HRN izlenen gözlerde ELM ve EZ bütülüğü de daha fazla bozuk tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.6).

Araştırmaya katılan bireylerin LogMAR Vo değerlerinin SRS, DRIL, ELM bütünlüğü, EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT ve ERM gruplarındaki farklılıklar incelenmiştir ve Tablo 4.10'da verilmiştir. Gruplarda LogMAR Vo'ın istatistiksel farklılığı sadece VMT grubunda çıkmamıştır ($p>0.05$). Diğer tüm gruplarda ise değişkenle ilgili değerin görülmüş olması (var değerleri) ve bozulmuş olan durumların sağlam durumlarına göre ortalama olarak daha yüksek skora sahip olduğu söylenebilir. LogMAR Vo ile SRK arasında zayıf-orta derecede korelasyon tespit edilmiştir (R:0.42) (Tablo 4.7).

Tablo 4.5: SRS ile EZ, ELM bütünlüğü, HRN, VMT ve DRIL arasındaki ilişki

		EZ Bütünlüğü		ELM Bütünlüğü		HRN		VMT		DRIL	
		Sağlam	Bozuk	Sağlam	Bozuk	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
		Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %
SRS	Var	83 (74.8)	28 (25.2)	82 (73.9)	29 (26.1)	69 (61.1)	44 (38.9)	1 (0.9)	113 (99.1)	30 (26.3)	84 (73.7)
	Yok	548 (90.4)	58 (9.6)	552 (91.1)	54 (8.9)	138 (22.8)	466 (77.2)	18 (3)	589 (97)	109 (17.9)	499 (82.1)
P		<0.001		<0.001		<0.001		0.202		0.51	

Tablo 4.6: HRN ile ELM, EZ bütütünlüğü arasındaki ilişki

		EZ Bütünlüğü		ELM Bütünlüğü	
		Sağlam	Bozulmuş	Sağlam	Bozulmuş
		Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %	Sıklık %
HRN	Var	160 (77.7)	46 (22.3)	163 (79.1)	43 (20.9)
	Yok	469 (92.1)	40 (7.9)	469 (92.1)	43 (7.9)
P		<0.001		<0.001	

Tablo 4.7: LogmarVo ile SRK arasındaki korelasyon

		SRK
LogMARVo	r	0.421
	p	<0.001

Tablo 4.8: HbA1C'nin SRS, DRIL, ELM-EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT ve ERM durumuna göre değişimi

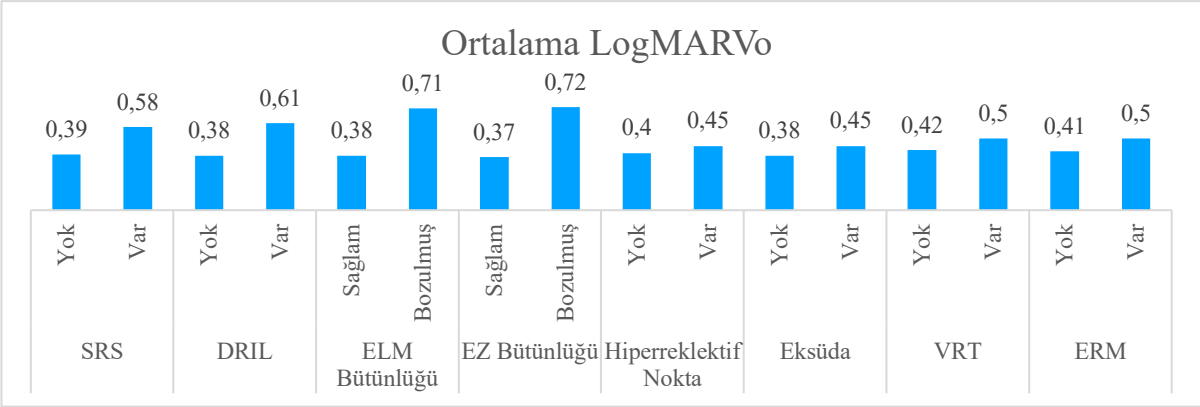
	SRS		**DRIL**		**ELM Bütünlüğü**		**EZ Bütünlüğü**			**HRN**
	Yok	**Var**	**Yok**	**Var**	**Sağlam**	**Bozulmuş**	**Sağlam**	**Bozulmuş**	**Yok**	**Var**
n	241	36	229	48	247	30	249	28	200	77
Ortalama%	8.35	7.88	8.29	8.28	8.31	8.13	8.30	8.21	8.23	8.45
St. Sapma%	2.16	1.58	2.09	2.18	2.08	2.32	2.08	2.30	2.10	2.12
Ortanca %	7.82	8.05	7.87	7.76	7.87	7.72	7.86	7.76	7.82	8.11
Min %	4.71	5.11	4.71	5.47	4.71	5.24	4.71	5.24	4.71	5.24
Maks %	15.46	10.92	15.46	14.70	15.46	14.70	15.46	14.70	15.46	13.15
p	0.384		0.848		0.474		0.689		0.466	
	Eksüda		**VRT**		**ERM**		**Cinsiyet**			
	Yok	**Var**	**Yok**	**Var**	**Yok**	**Var**	**Kadın**	**Erkek**		
n	158	119	272	5	223	53	142	135		
Ortalama %	8.39	8.16	8.30	8.10	8.30	8.26	8.01	8.58		
St. Sapma %	2.16	2.02	2.09	2.82	2.11	2.11	2.03	2.14		
Ortanca %	7.87	7.82	7.86	7.10	7.88	7.59	7.73	8.11		
Min %	5.00	4.71	4.71	5.31	4.71	5.11	4.71	5.24		
Maks %	15.46	13.52	15.46	11.27	14.70	15.46	12.72	15.46		
p	0.456		0.716		0.866		0.025			

Tablo 4.9: HbA1C'nin yaş, DM süresi, LogMAR Vo ve SRK ile korelasyonu (r: korelasyon katsayısı)

		Yaş	**DiyabetSüre**	**LogMARVo**	**SRK**
HbA1C	r	-0.068	-0.035	-0.043	-0.66
	p	0.259	0.621	0.547	0.218

Tablo 4.10: LogMAR Vo'ın SRS, DRIL, ELM-EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT ve ERM durumuna göre değişi

	SRS		DRIL		ELM Bütünlüğü		EZ Bütünlüğü	
	Yok	**Var**	**Yok**	**Var**	**Sağlam**	**Bozulmuş**	**Sağlam**	**Bozulmuş**
n	479	105	465	105	498	68	498	68
Ortalama	0.39	0.58	0.38	0.61	0.38	0.71	0.37	0.72
St. Sapma	0.34	0.39	0.33	0.43	0.32	0.45	0.32	0.45
Ortanca	0.30	0.49	0.30	0.49	0.30	0.60	0.30	0.60
Min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Maks	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
p	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	
	HRN		**Eksüda**		**VMT**		**ERM**	
	Yok	**Var**	**Yok**	**Var**	**Yok**	**Var**	**Yok**	**Var**
n	396	170	245	331	557	14	484	82
Ortalama	0.40	0.45	0.38	0.45	0.42	0.50	0.41	0.50
St. Sapma	0.36	0.35	0.34	0.37	0.36	0.37	0.36	0.36
Ortanca	0.30	0.40	0.30	0.30	0.30	0.35	0.30	0.40
Min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00
Maks	1.80	1.80	1.52	1.80	1.80	1.30	1.80	1.52
p	0.038		0.00		0.278		0.012	



Şekil 4.2: LogMAR Vo'ın SRS, DRIL, ELM-EZ bütünlüğü, HRN, eksüda, VMT ve ERM durumuna göre değişimi

Elde edilen çıktı ve bilgilere göre DMÖ tiplerinden KD'daki gözlem sayısının az olması lojistik regresyon sınıflandırmalarında denge (balanced) problemi çıkartacağından dışarıda bırakılarak analizler elde edilmiştir. Yapılan lojistik regresyon modelleri, bazı değişkenlerdeki gözlem kayıplarından dolayı farklı gözlem sayılarına sahip olacak şekilde çalıştırılmış, ayrıca değişken seçimi yöntemi de kullanılarak sonuçlar yorumlanmıştır. Tablo 4.11'de kurulan modellerin açıklama oranı, hassaslık, özgüllük ve doğru sınıflandırma oranı bilgileri ve analize giren gözlem sayıları verilmiştir. Tablo 4.12'de modellere giren değişkenler listelenmektedir. Model 3, Model 2'nin değişken seçimi yapıldığı durumdur. Model 1 ise farklı gözlerdeki etkinin haricinde HbA1C değerinin etkisini araştırma amacıyla bireylerin tekilleştirilmesi ile elde edilmiş modeldir. Gözlem sayılarının artması modele giren değişkenlerin azalması ile açıklanmaktadır. Ancak diğer modellerinde gözlem sayısı düşse de doğru sınıflandırma oranında düşüş dramatik olmamaktadır. Bu nedenle yorumlamalar her bir modele göre tekrarlanabilir. Her modelde ilgili değişkenlerin etki katsayılar, odds oranları, anlamlılık olasılık değeri (p-değeri) ve %95 güven düzeyindeki odds oranı alt ve üst sınır değerleri verilmiştir. Modellerin doğru sınıflandırma oranı %75.6 ile %76.8 arasındadır. Açıklama oranı hiçbir modelde %40.9'un altına düşmemiştir. Hassaslık ve özgüllük değerleri hiçbir sınıfa doğru yan (bias) oluşturmamıştır.

Tablo 4.11: DMÖ tipine etki eden faktörlerin üç farklı lojistik regresyon modeline göre analizinin sensitivite, spesifite, doğru sınıflama ve açıklama oranları

Model	n	Sensitivite	Spesifite	Doğru Sınıflandırma Oranı	Açıklama Oranı
Model 1	173	71.43	81.25	76.88	0.522
Model 2	316	74.82	76.27	75.63	0.417
Model 3	440	75.74	76.70	76.10	0.409

Model 1'te ise sırasıyla SRK, DRIL, ERM ve HbA1C anlamlı değişkenler olarak elde edilmiştir ($p<0,05$) SRK değerinin 1 birim artması durumunda KMÖ grubunda olması olasılığını dMÖ grubunda olma olasılığından 1.020 kat arttırmaktadır. HbA1C değerinin 1 birim artması durumunda KMÖ grubunda olma olasılığını dMÖ grubunda olma olasılığından 1.246 kat arttırmaktadır. DRIL ve ERM varlıkları gözlemlerin belli bir sınıfta toplanma durumlarından yorumlanabilir değildir. Model 2'deki değişkenler incelendiğinde diyabet süresi, SRK, DRIL, HRN varlığı ve ERM anlamlı olan değişkenlerdir ($p<0,05$). Diyabet süresi değerinin 1 birim artması durumunda KMÖ grubunda olması olasılığını dMÖ grubunda olma olasılığından 1.042 kat arttırmaktadır. DRIL varlığı ise DRIL yokluğu durumuna göre bireyin KMÖ grubunda olması olasılığını dMÖ grubunda olma olasılığından 4.436 kat artırmaktadır. HRN varlığı hipereflektif nokta yokluğu durumuna göre bireyin KMÖ grubunda olması olasılığını dMÖ grubunda olma olasılığından 4.776 kat artırmaktadır. Model 3'te ise gözlem sayısının en fazla ve hassaslık ile özgüllüğün birbirine en yakın olduğu model elde edilmiştir. Özetle, SRK değerinin 1 birim artması, KMÖ grubunda olma olasılığını dMÖ grubunda olma olasılığından 1.011 kat arttırmaktadır. DRIL varlığı ise DRIL yokluğu durumuna göre bireyin KMÖ grubunda olması, olasılığını dMÖ grubunda olma olasılığından 4.416 kat artırmaktadır. HRN varlığı HRN yokluğu durumuna göre bireyin KMÖ grubunda olması olasılığını, dMÖ grubunda olma olasılığından 5.343 kat artırmaktadır. Eksüda yokluğu durumunda ise bireyin KMÖ grubunda olması olasılığı dMÖ grubunda olma olasılığından 6.060 kat daha fazladır.

Tablo 4.12: DMÖ tipi için lojistik regresyon analizi

Model 1	B	p	Odds	Alt sınır	Üstsınır
Yaş	0.044	0.076	1.045	0.995	1.097
Cinsiyet (Erkek)	0.001	0.998	1.001	0.426	2.355
Diyabet Süresi	0.026	0.387	1.026	0.968	1.088
LogMAR Vo	-0.514	0.515	0.598	0.127	2.807

DRPderece (PDR)	-0.162	0.763	0.850	0.297	2.436
SRK	0.020	0.000	1.020	1.009	1.032
SRS (Var)	-0.274	0.679	0.760	0.207	2.789
DRIL (Var)	2.854	0.017	17.363	1.658	181.864
ELM bütünlüğü (Var)	-1.143	0.415	0.319	0.020	4.994
EZ bütünlüğü (Var)	-0.101	0.945	0.904	0.053	15.539
HRN (Var)	0.809	0.123	2.245	0.802	6.284
Eksüda (Var)	0.327	0.441	1.387	0.603	3.188
ERM (Var)	-3.784	0.000	0.023	0.004	0.122
HbA1C	0.220	0.043	1.246	1.007	1.541
Constant	-12.037	0.000	0.000		

Model 2	**B**	**p**	**Odds**	**Alt sınır**	**Üstsınır**
Yaş	0.006	0.701	1.006	0.977	1.036
Cinsiyet (Erkek)	-0.011	0.970	0.989	0.551	1.775
Diyabet Süresi	0.041	0.038	1.042	1.002	1.083
LogMAR Vo	0.248	0.640	1.281	0.454	3.618
DRPderece (PDR)	-0.330	0.381	0.719	0.343	1.504
SRK	0.010	0.000	1.010	1.005	1.015
SRS (Var)	-0.262	0.611	0.770	0.281	2.111
DRIL (Var)	1.490	0.007	4.436	1.512	13.016
ELM bütünlüğü (Var)	-0.800	0.503	0.449	0.043	4.678
EZ bütünlüğü (Var)	-0.587	0.634	0.556	0.049	6.252
Hiperreflektif Nokta (Var)	1.564	0.000	4.776	2.306	9.892
Eksüda (Var)	0.035	0.904	1.036	0.584	1.837
ERM (Var)	-2.226	0.000	0.108	0.042	0.278
Constant	-4.698	0.001	0.009		
Model 3	**B**	**p**	**Odds**	**Alt sınır**	**Üstsınır**
Diyabet Süresi	0.042	0.008	1.043	1.011	1.076
SRK	0.011	0.000	1.011	1.007	1.014
DRIL (Var)	1.485	0.001	4.416	1.883	10.355
ELM bütünlüğü (Var)	-1.246	0.011	0.288	0.110	0.753
Hiperreflektif Nokta (Var)	1.676	0.000	5.343	2.921	9.773
Eksüda (Var)	-1.804	0.000	0.165	0.079	0.345
Constant	-4.535	0.000	0.011		

B: Regresyon katsayısı

Görme keskinliği LogMARVo olmak üzere, bu değerin diğer değişkenlerce modellenmesi amacıyla doğrusal regresyon analizi yapılmıştır (Tablo 4.13). Değişkenler incelenmiş ve görme keskinliği için yaş, DRP derecelendirmesi, SRK, DRIL, HRN, eksüda ve ERM varlığı anlamlı bulunmuştur. Yaş bir yıl ilerledikçe kişilerin LogMARVo değeri ortalama 0.005 birim artmaktadır. NPDR olan gözlerin DRP olanlara gözlere göre LogMAR Vo değerleri ortalama 0,093 birim azdır. Aynı

şekilde dMÖ olan hastaların KMÖ olan hastalara göre ortalama olarak 0,056 az LogMAR Vo değerine sahip olduğu görülmektedir. SRK bir birim arttıkça LogMAR Vo değeri 0,001 artmaktadır. DRIL, eksüda ve ERM varlığında görme keskinliğinin azaldığı görülmüş ve değerler sırasıyla ortalama olarak 0,089; 0,074 ve 0,098'dir. Bu durumun tersine HRN olması durumunda LogMAR Vo değeri ortalama 0,085 düşmektedir.

Tablo 4.13: LogMAR Vo için lineer regresyon analizi

	B	P	Alt Sınır	Üst Sınır	P	Açıklama Oranı
(Constant)	-0.293	0.015	-0.528	-0.057	<0.001	25.500
Yaş	0.005	0.000	0.002	0.008		
Cinsiyet	0.047	0.100	-0.009	0.104		
Diyabet Süresi	0.000	0.909	-0.004	0.004		
DRP Derecesi	-0.093	0.011	-0.164	-0.021		
SRK	0.001	0.000	0.000	0.001		
DMÖ Tipi	-0.056	0.085	-0.121	0.008		
SRS	0.084	0.054	-0.001	0.170		
DRIL	0.089	0.027	0.010	0.168		
ELM Bütünlüğü	0.096	0.391	-0.124	0.316		
EZ Bütünlüğü	0.068	0.552	-0.156	0.292		
HRN	-0.085	0.014	-0.152	-0.017		
Eksüda	0.074	0.013	0.016	0.133		
VMT	-0.019	0.831	-0.194	0.156		
ERM	0.098	0.030	0.010	0.186		

B: Regresyon Katsayısı

5. TARTIŞMA

Diyabetik hastalar arasında görme bozukluğunun en yaygın nedeni, görme kaybının yaklaşık dörtte üçünü oluşturan DMÖ'dür[4]. Maküla ödemi klinik olarak biyomikroskobide görüldüğü gibi makülanın kalınlaşması olarak tanımlanır. Orta derecede olduğunda, kalınlaşmanın teşhis edilmesi zor olabilir ve iyi stereoskopiye sahip kontakt lensler, 60 D, 78 D veya 90 D kontakt olmayan lensler kullanılabilir. OKT görüntülemesi, intraretinal değişikliklerin tahmin edilmesine, vitreoretinal bağlantı noktasının değerlendirilmesine ve kalınlaşmış retinanın kesin olarak ölçülmesine yardımcı olur[187]. OKT, klinisyenlerin, yarık lamba mikroskobisinde retina kalınlaşması görülmeden önce hastalarda maküla ödemini tespit etmesine olanak tanır ve DMÖ tanısı için altın standarttır. Ek olarak, OKT, DMÖ'nin alt tiplerini ayırt etmek ve farklı katmanlardaki ödemin lokalizasyonunu belirlemek için kullanılabilir[188].

DMÖ; retina kalınlığı, sert eksüdalar, ödemin lokalizasyonu ve fovea ile ilişkisi, sıvı birikiminin morfolojik paternleri, vitreomaküler arayüz değişiklikleri, sıvı birikiminin kantitatif analizi ve mikroyapısal değişiklik gibi çeşitli parametrelere göre sınıflandırılmıştır. Çeşitli sınıflandırmalar, görme keskinliğinde temel varyans oluşturmaya, hastalığın prognozunu belirlemeye, tedavi yöntemini rasyonelleştirmeye ve tedavi sonuçlarını tahmin etmeye çalışmıştır. Yayınlanan DMÖ tanımları fundus biyomikroskopisi, renkli fundus fotoğrafı, FA ve OKT dahil olmak üzere 4 inceleme yöntemine dayanmaktadır[79].

Otani ve arkadaşları 1999 yılında DMÖ'yü OKT görüntülerine göre süngerimsi retina ödemi, KMÖ ve seröz retina dekolmanı olarak üç ana gruba ayırmış ve %88 süngerimsi retina ödemi %47 KMÖ ve %15 hastada seröz maküla dekolmanı olduğunu bildirmişlerdir[84]. Daha sonra bazı araştırmacılar DMÖ'yü OKT morfolojilerine göre gruplandırmışlardır[85, 86, 88, 126]. Arf ve arkadaşlarının çalışmasında KMÖ %68.5, dMÖ %24.6, KD %6.9 olarak bildirilmiştir[126]. Bu çalışmada ise oranlar %55.1 KMÖ, %40.6 dMÖ, %3.9 KD şeklindedir.

Kim ve arkadaşları DMÖ'yü OKT paternine göre diffüz kalınlaşma, KMÖ, seröz retina dekolmanı, traksiyonlu veya traksiyon olmadan foveolar dekolman olarak

beş gruba ayırmıştır. Bu çalışmada %97 oranında diffüz retina kalınlaşması izlenmiş fakat KMÖ ile diffüz retina kalınlaşmasının birlikte olduğu hasta grubu %29, yalnızca diffüz retina kalınlaşması görülen hastaların oranı ise %39.5 olarak bulunmuştur[88]. Diffüz retina kalınlaşması Yamamoto'nun çalışmasında ise %60 oranında belirlenmiştir[189]. Çalışmamızda literatüre göre olan farklılığın sebebi diffüz retina kalınlaşması olup santralde kistoid değişiklikleri olan hastaları KMÖ grubunda değerlendirmemiz olabilir. Maküler ödemli gözlerle ilgili önceki histopatolojik çalışmalar, retina ödeminin Müller hücrelerinin intrasitoplazmik şişmesini başlattığını ve bu gözlerde dış pleksiform tabakanın veya Henle lif tabakasının belirgin şekilde şiştiğini göstermiştir. Kalıcı retinal ödemin, Müller ve komşu nöral hücrelerde kistoid boşlukların oluşumuna yol açan nekrozla sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu histopatolojik bulgular, KMÖ olan gözlerin dMÖ olanlara göre daha derin görme kaybına uğrayabileceğini göstermektedir[114, 190]. Kim, Yamamoto ve Arf'ın çalışmalarında görme keskinliğinin en iyi olduğu grup dMÖ grubudur[88, 126, 189]. Bu çalışmada da en iyi görme keskinliğinin olduğu grup literatürle uyumlu olarak dMÖ grubudur.

Hücre dışı sıvının anormal birikimi, retina nöronal bileşenleri arasındaki ilişkilerin yer değiştirmesine neden olabilir. Küçük miktarlarda sıvı genel retina kalınlığında bir artışa yol açarken, daha büyük miktarlar KMÖ'de olduğu gibi hücresiz boşluklara neden olabilir. OKT görüntülerinde, orta-düşük yansıtıcı septa ile çevrili siyah, yansıtıcı olmayan kistoid boşluklar görünür[191]. DMÖ'de KMÖ alt grubu çeşitli yayınlarda farklı oranlarda bildirilmiştir (%15.4-%68.5)[84, 120, 126, 189, 192]. Bu çalışmada ise KMÖ oranı %55.17 ile en sık görülen alt grubu oluşturmaktadır.

Müller hücrelerinin ve nöroglia'nın hasarı, büyük kistoid boşlukların oluşmasına neden olur. Otani ve arkadaşlarının çalışmasında DMÖ'nün akut ve kronik morfolojileri bildirilmiş ve septanın kaybolmasının retinanın tüm katmanlarını doldurabilecek büyük kistlerle birleşmesine neden olduğu belirtilmiştir[84, 114].Literatürde KMÖ'yü kistlerin boyutuna göre gruplandıran çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Panozzo ve Koleva-Georgieva-Sivkova'nın çalışmalarında KMÖ kistlerin boyutuna göre hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılmıştır[85, 86]. Kist boyutunun en büyük olduğu grupta retina kalınlığının normalden fazla fakat diğer iki gruba göre ince olduğu ve ileri bir görme kaybı olduğu belirtilmiş, bu grubun DMÖ'de retinal hasarın son evresi olabileceği ifade edilmiştir.[85]. Helmy ve arkadaşlarının yapmış

olduğu çalışmada KMÖ kist boyutuna göre sınıflandırılmış, kist boyu maküla kalınlığının %30'undan az ise KMÖ 1, %30-60 aralığında ise KMÖ 2, %60-90 aralığında ise KMÖ 3, %90 ve üzerinde ise KMÖ 4 olarak değerlendirilmiştir. Kistoid boşluklarda sıvı birikimi, KMÖ'nün ilk üç evresi boyunca maküla ödeminin ilerlemesini ifade eder. Dördüncü aşamada, kistik septanın yıkımı meydana gelir ve maküla kalınlığının %90'ından fazlasında büyük bir kist oluşumu ile sonuçlanır[87]. Literatürdeki bu veriler ışığında KD kavramı gündeme gelmektedir. Arf ve arkadaşlarının OKT morfolojilerine göre DMÖ'yü sınıflandırdığı çalışmada horizontal çapı 600 mikrondan büyük kistlere sahip KMÖ'ye KD denilmiş ve bu grup, en fazla süre boyunca semptom gösteren, en az görme keskinliğine ve en uzun süredir DM hastalığına sahip grubu oluşturmaktadır[126].

Çalışmamıza dahil edilen gözlerin %3.89'u KD grubundadır ve bu grubun ortalama görme keskinliği logMARVo 0.91 ile en düşük görme keskinliğine sahip grubu oluşturmaktadır. Ayrıca bu grupta DRIL varlığı ve ELM, EZ bütünlüğünde bozukluk oranı diğer iki gruba göre daha fazladır. Bu gruptaki hastaların ortalama diyabet süresi diğer gruplara göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir.

SRS'nin patofizyolojisi net olarak açıklanmış olmasa da SRS'nin maküler ödemin emilimi sürecinde retinadan subretinal boşluğa sıvı hareketini temsil edebileceği varsayılmıştır[193]. Ancak retinadan subretinal boşluğa sıvı geçişini yöneten mekanizma bilinmemektedir. Kang ve arkadaşları, sıvı ve albüminin geçirgen ELM'den büyük miktarlarda subretinal boşluğa ulaşabileceğini ve RPE tarafından etkin bir şekilde çıkarılamayacağını varsaydılar[192]. Ayrıca, SRS büyük miktarda retina içi sıvı birikimi olmadan ortaya çıkabilir ve şiddeti retina kalınlığı ile korele değildir. Retinal ven dal tıkanıklığını takiben SRS'de de bildirilen gözlemler, retinadan subretinal boşluğa pasif sıvı sızıntısının SRS oluşumunu açıklayan tek mekanizma olma ihtimalini düşük kılmaktadır[194]. Retinal ven tıkanıklığı olan gözlerde SRS patogenezinin sadece vasküler geçirgenlikteki artışla değil, aynı zamanda iskemiye bağlı RPE emilim fonksiyonunun bozulmasıyla da bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Büyük miktarlarda subretinal boşluğa ulaşan fazla sıvı normal RPE aktif taşıma kapasitesini aşabileceğinden, intraretinal sıvıda artışın hızı da rol oynayabilir. Retina ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan gözlerde SRS prevalansının diğer etiyolojilere göre daha yüksek olmasının nedeni bu olabilir[119, 195, 196]. DMÖ'de

SRS sıklıklığı çeşitli yayınlarda %15 ila %30 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir[84, 119, 126].

Bu çalışmada DMÖ olan hastalarda SRS sıklığı %16.7 olarak tespit edilmiş ve dMÖ'de %8.1, KMÖ'de %22.9, KD'da ise %17.2'dir. Önceki çalışmaların aksine[126, 132] SRS olan DMÖ'lü hastalarda görme keskinliğinin daha az olduğu bulunmuştur. Bunun sebebi SRS olan hastalarımızda ELM ve EZ bütünlüğünün de istatistiksel anlamlı oranda bozuk olması olarak açıklanabilir.

SRK; DMÖ, retinal ven tıkanıklığından kaynaklanan maküler ödem ve yaşa bağlı maküler dejenerasyonu gibi hastalıklar için anti-VEGF veya kortikosteroid tedavilerinin gerekliliğinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Örneğin, DMÖ tedavisi için DRCR.net (Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı) algoritması, tedavi için bir gösterge olarak SRK'daki değişiklikleri kullanır[178]. Buna rağmen ABD Gıda ve İlaç Dairesi, ilaç onaylarıyla ilgili merkezi görmekeskinliği için SRK'yı temel unsur olarak değerlendirmemiştir. SRK, bazal görme keskinliği ve tedavi sonrası görme keskinliği ile korelasyon gösterir, ancak bu korelasyon beklenenden düşüktür, genellikle korelasyon katsayısı (R) 0,2 ila 0,3 aralığındadır[197-199]. Panazzo ve arkadaşları rastgele seçilen diyabetik hastalarda, görme fonksiyonunu etkileyebilecek birçok faktörün kafa karıştırıcı varlığından dolayı, maküler kalınlık ile görme keskinliği arasında ilişki kurmak genellikle zor olsa da, genel olarak doğrusal korelasyon gözlemlediklerini bildirmişlerdir.[200].

Bu çalışmada görme keskinliği ile SRK arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur (LogMAR Vo-SRK, R=0.4). Ayrıca maküla ödemi tipleri ile SRK arasındaki ilişkiye bakıldığında da belirgin fark gözlenmiştir. Fakat SRK, DMÖ'de görme keskinliğini etkileyen birçok faktörden sadece biridir.

Soliman ve arkadaşları mevcut veya santralde çözülmüş DMÖ'sü olan bireylerde mevcut görme keskinliği ile ilişkili görünen bir yardımcı belirteç olarak retina iç katmanlarının düzensizliğini araştırmışlar ve foveada, merkezi 1 mm genişliğindeki bölgenin %50'sini veya daha fazlasını etkileyen retina iç katmanlarındaki düzensizliğin, kötü görme keskinliği ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum ödem çözülmesine rağmen görmede azalma olan gözlerde veya tersine, aynı anda ödem olmasına rağmen iyi görme keskinliğine sahip olan

gözlerde bile geçerlidir. Mevcut DMÖ bulunan hastalarda DRIL'in değerlendirilmesinin gelecekteki görme keskinliği tahmininde faydalı olabileceği bildirilmiştir[201]. Zur ve arkadaşları ise DMÖ'lü hastalarda yaptığı araştırmada bazal görme keskinliğinin DRIL varlığı ile istatistiksel anlamlı ilişkisinin olmadığını fakat başlangıçta OKT'de DRIL bulgusu olan gözlerde takip sonunda daha kötü görme keskinliği olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca aynı çalışmada DRIL olmayan DMÖ hastalarında SRS'nin daha sık gözlendiği belirtilmiş olup, SRS'nin de daha çok akut DMÖ'de yaygın olduğu düşünülerek DRIL'in DMÖ'de bir kronisite bulgusu olabileceği ifade edilmiştir[202].

Bu çalışmada dMÖ'de %4.4, KMÖ'de %26.3, KD'da ise %72.4 oranda DRIL izlenmiştir. DRIL olan gözlerde ortalama görme keskinliği logMAR 0.61 iken DRIL olmayan gözlerde bu ortalama 0.38 ($p<0.001$) olarak gözlenmiş olup sonuçlarımız literatürü destekler niteliktedir. Çalışmada DRIL ile SRS arasında ilişki bulunamamıştır.

Bolz ve arkadaşları DMÖ'lü hastalarda keskin sınırlı, hiperreflektif odakların intraretinal mikroanevrizmaların duvarları içinde yer aldığını, tüm retina katmanlarına dağıldığını ve dış pleksiform katmanda birleşik plaklar oluşturduğunu tespit etmiştir. Bu odakların ekstravaze lipoproteinleri veya proteinleri temsil ettiği, DMÖ'de erken bir subklinik kan-retina bariyeri parçalanma işareti olduğu öne sürülmektedir[123]. Uji ve arkadaşlarının çalışmasında DMÖ'sü olan fakat SRS'si olmayan hastaların %53'ünde dış retinal katmanlarda, %99.1'inde ise iç retinal katmanlarda HRN tespit edilmiş ayrıca dış retina katmanlarında hiperreflektif odakların varlığı OKT görüntülerinde bozulmuş ELM ve IS/OS çizgisi ve DMÖ'de azalmış görme keskinliği ile yakından ilişkili olabileceği belirtilmiştir.[127]. Nishijima ve arkadaşlarının yaptığı DMÖ sebebiyle vitrektomi yapılan hastaların geriye dönük incelendiği çalışmada, OKT'de dış retinal katmanlarda HRN izlenen hastaların takip sonunda daha kötü görme keskinliğine sahip olduğu ve bu HRN'lerin fotoreseptör harabiyeti ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır[138].

Kang ve arkadaşlarının DMÖ hastalarını diffüz retinal kalınlaşma, KMÖ ve seröz retina dekolmanı olarak 3 gruba ayırdıktan sonra intravitreal bevasizumabın OKT'de HRN'lere olan etkisini gözlemlediği çalışmada, tedavi öncesi HRN'lerin hem iç, dış ve SRS'nin olduğu alanın toplamında hem de sadece dış retinal katmanlara ayrı

bakıldığında en çok seröz retina dekolmanı grubunda görüldüğü tespit edilmiştir[203]. Ayrıca HRN'lerin mikroglial hücre aktivasyonuna bağlı bir inflamatuar sürecin sonucu olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur[137].

Bu çalışmada DMÖ'lü hastaların %28.83'ünde 1mm'lik foveal alanda en az 10 HRN olan göz tespit edilmiştir. Bunların %42.5'i KMÖ'de, %34.5'i KD'da %9.3'ü ise dMÖ'de gözlenmiştir. SRS'nin en çok KMÖ tipinde gözlendiği çalışmamızda HRN'lerin da en çok KMÖ tipinde görülmesi ve SRS olan hastalarda HRN'nin de istatistiksel anlamlı bir şekilde fazla görülmesi literatürle uyumludur. Ek olarak HRN izlenen gözlerde ELM ve EZ bütünlüğünün de anlamlı bir şekilde bozuk olması ve görme keskinliğinin bu grupta daha düşük olması fotoreseptör harabiyeti ile olan ilişkiyi destekler niteliktedir.

Damar bütünlüğünün bozulması ve artmış vasküler geçirgenlik, esas olarak nöral retinada lipid yapılı sert eksüdaların ve proteinlerin birikmesine yol açar. DR'nin erken evrelerinde sert eksüdalar ortaya çıkar ve bunların sayısındaki artış, DMÖ'de artmış görme kaybı ve subretinal fibrozis riski ile ilişkili bulunmaktadır[204-206]. Sert eksüdaların aynı zamanda dış pleksiform tabakada fotoreseptör ve nöronal elemanların dejenerasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir[207, 208]. Ota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artan sert eksüda miktarının, DMÖ'lü hastalarda görme keskinliğinde ciddi bir azalmaya neden olduğu, submaküler sert eksüdaların görsel fonksiyonda düşüş riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[124]. Fakat Arf ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 1mm'lik foveal alandaki subretinal birikimi olan hastalar çalışma dışı bırakıldıkları için görme keskinliği ile sert eksüda arasında ilişki bulamadıklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca erken evre DMÖ'de sert eksüdaların daha sık izlendiğini, en sık dMÖ'de daha sonra KMÖ'de sık görüldüğünü belirtmişlerdir[126].

Çalışmamızda DMÖ hastalarının %54'ünde sert eksüda bulunduğu, en sık KMÖ'de daha sonra dMÖ'de görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca sert eksüda olan gözlerde görme keskinliğinin de düşük olduğu gözlenmiştir.

OKT, dış retina katmanlarının, ELM ve EZ bütünlüğünün görüntülenmesini sağlamıştır. Uji ve arkadaşları ELM, EZ bütünlüğü ve görme keskinliği arasındaki ilişkiyi araştırmış ve OKT'de ELM ve EZ bütünlüğünün bozulmasının, zayıf görme keskinliği ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Iocono ve arkadaşları

OKT görüntülerinde ELM ve EZ bütünlüklerini mevcut, bozulmuş ve yok olarak 3 grupta incelemiş ve intravitreal deksametazon tedavisi sonrası ELM'nin kantitatif durumunun önemli ölçüde iyileştiğini göstermişlerdir. Ortalama başlangıç görme keskinliğinin ELM'si intakt veya bozulmuş olan gözlerde ELM olmayan gözlere göre önemli ölçüde daha iyi olduğu gözlenmiş ayrıca görme keskinliği tedaviden sonra belirgin bir biçimde iyileşmiştir. Yine bu çalışmada EZ durumu da değerlendirilmiş olup başlangıç görme keskinliği EZ'si sağlam ve hasarlı olanlarda EZ'si olmayanlara göre daha iyi ve takiplerinde görme keskinliğinde artış daha belirgin olarak izlenmiştir[209]. Maheshwary ve arkadaşları, 2010 yılında DMÖ'lü gözlerdeki EZ bozulmasının ciddiyetini derecelendirmiş ve foveadan her iki yönde 500 μm ölçülen EZ bandı boyunca bozulma yüzdesini kaydetmişlerdir. Fotoreseptör EZ bandının bozulma yüzdesinin DMÖ'lü hastalarda görme keskinliğinin önemli bir prediktörü olduğunu göstermişlerdir[62].

Sharma ve arkadaşları 2014'te OKT bulgularına dayanarak EZ bozulmasını derecelendirmek için basitleştirilmiş bir yaklaşım sunmuşlardır. EZ zon intakt, lokalize hasar ve global hasar olarak üç gruba ayırmışlardır. DR'li hastalarda EZ'nin bozulma derecesindeki artışla ilişkili görme keskinliğinde önemli bir düşüş olduğunu ve görme keskinliğindeki ciddi azalmanın global bozulma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir[210]. Kang ve ekibinin çalışmasında DMÖ hastalarında intravitreal bevasizumab öncesi diffüz retinal kalınlaşma, KMÖ ve seröz retina dekolmanı olarak 3 grupta incelendiğinde ELM ve EZ hasarı olan bölge uzunluğunun gruplar arasında istitstiksel fark oluşturmadığı bildirilmiştir[203]. Murakami ve ekibinin çalışmasında ise sağlam ELM'si olan gözlerin KMÖ ve dMÖ tipinde daha iyi görme keskinliği ile ilişkili olduğu fakat seröz retina dekolmanı ile ilişkili olmadığı vurgulanmıştır[90]. Arf ve ekibi seröz maküla dekolmanı varlığının görme keskinliği ile arasında ilişki olmadığını belirtip, ELM ve EZ bütünlüğü olmayan gözlerde seröz maküla dekolmanı görülme ihtimalinin daha az olduğunu, yine bu durumun KD ile daha yakın ilişkili olduğunu vurgulamışlardır[126].

Çalışmamızda ELM ve EZ bütünlüğünde bozukluğun en fazla görüldüğü grup KD grubu olup bunu KMÖ grubu takip etmektedir. Görme keskinliği ile ilişkisine bakılacak olursa ELM ve EZ bütünlüğü olmayan gözlerde görme keskinliği belirgin bir şekilde düşük bulunmuştur. Fakat SRS olan gözlerde ELM ve EZ bütünlüğünde bozukluk daha fazla görülmüştür.

Diyabetik hastaların arka hyaloidinde glial ve epitelyal hücreler görülmüş, bunun hücrelerin migrasyonuna bağlı olduğu ve diyabetik hastaların vitreo maküler arayüzeyindeki değişikliklerin oluşumuna katkı sunabileceği düşünülmüştür[211]. Çeşitli çalışmalarda DMÖ'de vitreo maküler arayüzey bozukluğunun prevalansı değerlendirilmiştir. Kim ve arkadaşları posteriorhyaloid traksiyon izlenen hasta oranını %15.6, Akbar Khan ve arkadaşları %12 oranında parsiyal vitreomaküler ayrılma ve %12 oranında ERM tespit etmişlerdir. Wong ve arkadaşları foveayı içeren ERM oranını %43, ekzantrik ERM oranını ise %63 olarak kaydetmiş iken Mikhail ve ekibi vitreomaküler arayüzey bozukluğu olarak değerlendirdikleri ERM ve VMT toplam oranını %18.5 olarak bulmuşlardır.

Gauscher ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada arka vitreusun durumuna göre 4 grup oluşturulmuş, evre 0 AVD yok, evre 1 foveaya tutunma ile birlikte perifoveolar AVD, evre 2 optik diske residü tutunma ile birlikte inkomplet AVD, evre 4 ise komplet AVD olarak tanımlanmıştır. OKT'de DMÖ'sü olan ve olmayan diyabetik hastalarda AVD'nin farklı evrelerinin değerlendiridiği çalışmasının sonuçları tartışılmıştır. DMÖ'lü gözlerde en sık izlenen evre, yaşlanmayla birlikte gelişen vitreus dekolmanı sürecinin bir parçası gibi görünen foveolar yapışmalı perifoveolar AVD olarak kaydedilmiştir. Bu evre DMÖ'lü gözlerde DMÖ olmayan gözlere önemli ölçüde daha sık izlenmiştir[212]. Kim ve arkadaşlarının DMÖ'yü sınıflandırdığı çalışmada maküla dekolmanı olan arka hyaloid traksiyonu ve maküla dekolmanı olmayan arka hyaloid traksiyonu olarak diğer gruplara ek 2 grup oluşturulmuştur. AVD ile ilişkili DMÖ'lü hastalarda, önemli görsel sonuçlara neden olması için mutlaka bir traksiyonel retina dekolmanının mevcut olması gerekmeyebileceği ifade edilmiş ve çalışmada, azalmış görme keskinliği ile traksiyonel retina dekolmanı olmayan arka hyaloid traksiyonu varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur[88].

Literatürde maküler traksiyonun seröz maküla dekolmanının sebebi olup olmayacağı tartışma konusu olmuştur. Catier ve ekibinin çalışmasında seröz maküla dekolmanının kalın ve gergin bir membran veya inkomplet ayrılmış bir arka hyaloid ile ilişkisinin olmadığı vurgulanır iken Kaiser ve arkadaşlarının çalışmasında seröz maküla dekolmanı ile VMT varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu ifade edilmiştir[119, 213]. Yine başka bir çalışmada seröz maküla dekolmanı olan ve olmayan DMÖ'lü gözlerde VMT dağılımının eşit olduğu, bunların arasında herhangi bir ilişki olmadığı

bildirilmiştir[214]. Arf ve arkadaşlarının çalışmasında DMÖ'lü gözlerin %21.4'ünde ERM, %2.1'inde VMT tespit edilmiş olup görme keskinliği ile bunların arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. DMÖ grupları arasında bakıldığında ERM, %28.6 oranda KD'de %19.8 oranında KMÖ'de, %24 oranında ise dMÖ grubunda tespit edilmiştir[126].

Çalışmamızda %VMT oranı %2.76, ERM oranı ise %15.88'dir. VMT varlığı gruplar arasında değişkenlik göstermemekle birlikte ERM en sık dMÖ grubunda tespit edilmiştir. Bu noktada DMÖ'de ERM en sık dMÖ tipinde mi görülüyor yoksa diyabete bağlı oluşan ERM başlangıçta diffüz tipte ödeme mi sebep oluyor sorusu gündeme gelmektedir. Brar ve arkadaşlarının çalışmasında ERM ile ilişkili maküla ödeminin daha çok kistik olmayan paternde olduğu bildirilmiştir.[215]. Diyabetin ERM için ciddi bir risk faktörü olmadığını düşünürsek[216-220], çalışmamızda diffüz maküla ödeminde yüksek oranda ERM görülmesi insidental olabilir. Ayrıca maküler traksiyon varlığı ile SRS ve görme keskinliği arasında da herhangi bir ilişki tespit edilememiş olup, ERM olan hastalarda görme keskinliğinin daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması, yüksek HbA1C seviyelerinin 10 yıllık bir süre içinde DMÖ insidansını artırdığını göstermiştir[221]. Randomize, kontrollü ve prospektif çalışmalar olan Diyabet Kontrol ve Komplikasyon çalışması ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması göstermiştir ki yoğun glisemik kontrol ve HbA1C'deki azalma, DRP progresyonunu ve DMÖ gelişme ihtimalini azaltmaktadır[222, 223]. Düşük HbA1C seviyelerinin, DM süresinden bağımsız olarak daha düşük bir maküler ödem insidansı ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Başlangıç ve sonraki takip arasında HbA1C değerinde %1'lik bir artış, 21 yıllık kümülatif maküler ödem insidansında %22'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir[224]. Yüksek HbA1C düzeylerinin maküler ödem olmayan DRP'li gözlerde artmış maküla kalınlığı ile ilişkili olduğu bildirilse de[225] maküla ödemi olan gözlerde bu durum tartışmalıdır[226]. Ayrıca literatürde yüksek HbA1C düzeylerinin maküla ödemi olan gözlerde olmayanlara göre daha yüksek seyrettiği de bildirilmiştir[227]. Fakat santral retina kalınlığı ile HbA1C düzeyleri arasında lineer bir korelasyon saptanamamıştır[228]. Peng ve arkadaşlarının çalışmasında maküla ödemi olan hastalarda SRK ile HbA1C düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edilemediği gibi Sing ve arkadaşlarının çalışmasında DMÖ'lü gözlerde HbA1C ile SRK arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır[226, 229]. Hwang ve

arkadaşlarının çalışmasında seröz retina dekolmanı olan ve olmayan DMÖ'lü gözler arasında HbA1C düzeylerinin fark göstermediği bildirilmiştir[131].

Bu çalışmada ortalama HbA1C düzeyi %8,29 olup, maküler ödem tipi ya da çalışmada değerlendirilen herhangi bir OKT bulgusu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında retrospektif olması, kontrol grubu olmaması, KD grubunun diğer gruplar kadar hasta sayısına ulaşamaması sayılabilir. Ayrıca hasta grubumuzun bir kısmını Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne bağlı Endotem Semt Polikliniği'nde bulunan diyabet hastalığı sebebi ile endokrinoloji birimine başvurduktan sonra bir endokrinolog tarafından retinopati taraması amacıyla tarafımıza yönlendirilen, şikâyeti olmayan hastalardan oluşmaktadır. Bu durum hastaların oftalmolojik bulgularında diğer çalışmalara göre izlenen farklılıların bir sebebini oluşturabilir. Bunun dışında OKT'de değerlendirilen parametreler araştırmacı ve sorumlu araştırmacı tarafından iki kez değerlendirilmiş olsa da DMÖ'de KD'nin net bir horizontal ya da vertikal sınır değerinin olmaması, DRIL'in maküler ödem hastalarında değerlendirilmesindeki güçlük gibi bazı OKT bulgularının literatürde tanımlaması kısmen net olduğu için subjektif değerlendirme mümkündür.

Literatürdeki benzer çalışmalara göre yüksek sayıda hastanın çalışmada değerlendirilmesi, birçok OKT bulgusunun ve HbA1C'nin aynı anda değerlendiriliyor olması ve daha önce tedavi almış hastaların çalışmaya dahil edilmeyerek bununla ilgili faktörlerin bulgulara etkisinin dışlanması çalışmanın güçlü taraflarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

OKT maküler ödem sınıflamasında ve DMÖ'nün gidişatını öngörmede vazgeçilmez bir yöntemdir.

En sık izlenen DMÖ grubu KMÖ olup bunu dMÖ ve KD takip etmektedir.

KD olan hastalarda görme keskinliği diğer gruplara göre belirgin bir şekilde daha düşüktür ve bu grupta EZ ve ELM bütünlüğünde bozukluk görülme oranı yüksektir. Bu nedenle KD'yi KMÖ'den ayırmak önemlidir.

SRS, DRIL, HRN, eksüda ve ERM varlığı da DMÖ'de görme keskinliğini azaltan sebeplerdendir.

SRS olan gözlerde HRN varlığı, ELM ve EZ bütünlüğünde bozukluk daha fazla görülmektedir. Ayrıca VMT varlığı ile SRS arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.

HbA1C düzeyinin DMÖ'nün tipine ya da diğer OKT bulgularına etkisi bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları ışığında ülkemizde görülen DMÖ alt tipleri, OKT biyomarkerları ve bunlar arasındaki ilişki hakkında ciddi bir hasta sayısı ile çalışmanın önemli ölçüde literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz. Bundan sonra bu konudaki prospektif, çok merkezli, daha fazla hasta sayısı ile ve hastaların takiplerinin değerlendirilmesi veya tedavi öncesi ve sonrası OKT parametrelerindeki değişimin incelenerek yapılacak çalışmalar hem bizlere daha detaylı bilgi verecek hem de OKT biyomarkerlarında literatürdeki bazı karışıklıkların giderilmesine katkı sağlayacaktır.

.

7. KAYNAKÇA

1. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care, 2012. **35**(Supplement 1): p. S64-S71.

2. Wang, W. and A.C.Y. Lo, *Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments.* Int J Mol Sci, 2018. **19**(6).

3. Cheung, N., P. Mitchell, and T.Y. Wong, *Diabetic retinopathy.* Lancet, 2010. **376**(9735): p. 124-36.

4. Bandello, F., et al., *Diabetic Macular Edema.* Dev Ophthalmol, 2017. **58**: p. 102-138.

5. Bresnick, G.H., *Diabetic macular edema. A review.* Ophthalmology, 1986. **93**(7): p. 989-97.

6. Yau, J.W., et al., *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy.* Diabetes Care, 2012. **35**(3): p. 556-64.

7. Antonetti, D.A., et al., *Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group.* Diabetes, 1998. **47**(12): p. 1953-9.

8. Parodi Battaglia, M., et al., *A Pathogenetic Classification of Diabetic Macular Edema.* Ophthalmic Res, 2018. **60**(1): p. 23-28.

9. Chung, Y.-R., et al., *Role of Inflammation in Classification of Diabetic Macular Edema by Optical Coherence Tomography.* Journal of Diabetes Research, 2019. **2019**.

10. Özdemir, H., S. Arf, and M. Karaçorlu, *Maküla hastaliklarinda optik koherens tomografi.* Günes Kitabevi, 2015.

11. Akar, S., Akyol, S., *Retina Embriyogenezi, Fizyolojisi, Muayene Yöntemleri, Retina Dejeresansları*, in *Temel Göz Hastalıkları*, P. Aydın O'Dwyer, Aydın Akova, Y., Editor. 2015, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 633-653.

12. APPLE, D.J., *Anatomy and histopathology of the macular region.* International ophthalmology clinics, 1981. **21**(3): p. 1-9.

13. Kolb, H., *1.2 Simple Anatomy of the Retina.*: p. Part, VIII

Part, IX.

14. Schubert, H.D., *Structure of the Neural Retina*, in *Ophtalmology*, M. Yanoff, Editor. 2019, Elsevier. p. 419-422.

15. Sigelman, J., *Retinal diseases: pathogenesis, laser therapy, and surgery*. 1984: Little Brown & Company.

16. Kumar, J.H., et al. *Automatic delineation of macular regions based on a locally defined contrast function*. in *2017 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*. 2017. IEEE.

17. Marmor, M.F., *Retinal Pigment Epithelium*, in *Ophtalmology*, M. Yanoff, Editor. 2019, Elsevier. p. 419-422.

18. Hildebrand, G.D. and A.R. Fielder, *Anatomy and physiology of the retina*, in *Pediatric retina*. 2011, Springer. p. 39-65.

19. Sonoda, S., et al., *A protocol for the culture and differentiation of highly polarized human retinal pigment epithelial cells.* Nature protocols, 2009. **4**(5): p. 662.

20. Freddo TF, C.E., in *Anatomy of the Eye and Orbit : The Clinical Essentials.* 2017, Wolters Kluwer Health.

21. Birkeldh, U., *Retinal thickness measured with optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis.* 2018.

22. Recep, D.D.Ö.F., *Retina*, in *Göz Anatomisi*. 2016, Dünya Tıp Kitabevi: Ankara. p. 162-166.

23. Hayreh, S., *Physiological anatomy of the retinal vasculature.* 2010.

24. Hayreh, S.S., *The cilio-retinal arteries.* The British journal of ophthalmology, 1963. **47**(2): p. 71.

25. Hayreh, S.S., L. Fraterrigo, and J. Jonas, *Central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery occlusion.* Retina, 2008. **28**(4): p. 581-594.

26. Caio Vinícius Saito Regatieri, S.R., John J. Weiter, *Retinal and Chroidal Circulation*, in *Ophtalmology*, M. Yanoff, Editor. 2019, Elsevier. p. 426-431.

27. Cunha-Vaz, J., R. Bernardes, and C. Lobo, *Blood-retinal barrier.* European journal of ophthalmology, 2011. **21**(6_suppl): p. 3-9.

28. Daruich, A., et al., *Mechanisms of macular edema: Beyond the surface.* Prog Retin Eye Res, 2018. **63**: p. 20-68.

29. Omri, S., et al., *PKCζ mediates breakdown of outer blood-retinal barriers in diabetic retinopathy.* PLoS One, 2013. **8**(11): p. e81600.

30. Omri, S., et al., *The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications.* Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ), 2010. **4**: p. 183.

31. Ragelle, H., et al., *Organ-On-A-Chip Technologies for Advanced Blood–Retinal Barrier Models.* Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 2020. **36**(1): p. 30-41.

32. Lim, J.I., *Diabetic Retinopathy*, in *Ophtalmology*, M. Yanoff, Editor. 2019, Elsevier. p. 543-552.

33. *Retinal Vascular Disease: Diabetic Retinopathy*, in *Basic and Clinical Science Course Retina and Vitreus*. 2018-2019, American Academy of Opthalmology.

34. Taş, A., et al., *Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri.* Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 164-174, 2005.

35. Acan, D., et al., *The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey.* BMC Ophthalmol, 2018. **18**(1): p. 91.

36. Salmon, J.F., *Retinal Vascular Disease*, in *Kanski's Clinical Ophtalmology A Systematic Approach*. 2020, Elsevier. p. 496-553.

37. Dunlop, M., *Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy.* Kidney International, 2000. **58**: p. S3-S12.

38. Ellis, E.A., et al., *Time course of NADH oxidase, inducible nitric oxide synthase and peroxynitrite in diabetic retinopathy in the BBZ/WOR rat.* Nitric oxide, 2002. **6**(3): p. 295-304.

39. Schmidt, R.E., et al., *A potent sorbitol dehydrogenase inhibitor exacerbates sympathetic autonomic neuropathy in rats with streptozotocin-induced diabetes.* Experimental neurology, 2005. **192**(2): p. 407-419.

40. Lorenzi, M., *The Polyol Pathway as a Mechanism for Diabetic Retinopathy: Attractive, Elusive, and Resilient.* Experimental Diabetes Research, 2007. **2007**: p. 061038.

41. Ferreira, F.N., et al., *Association study of sorbitol dehydrogenase− 888G> C polymorphism with type 2 diabetic retinopathy in Caucasian-Brazilians.* Experimental Eye Research, 2013. **115**: p. 140-143.

42. Wu, M.-Y., et al., *The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy.* Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018. **2018**: p. 3420187.

43. Huang, Q. and Y. Yuan, *Interaction of PKC and NOS in signal transduction of microvascular hyperpermeability.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1997. **273**(5): p. H2442-H2451.

44. Chen, B.-h., D.-y. Jiang, and L.-s. Tang, *Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes.* Life Sciences, 2006. **79**(11): p. 1040-1048.

45. Esposito, K., et al., *Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress.* Circulation, 2002. **106**(16): p. 2067-2072.

46. Zheng, L. and T.S. Kern, *In vivo models of diabetic retinopathy*, in *Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy*. 2010, Karger Publishers. p. 42-60.

47. Rangasamy, S., P.G. McGuire, and A. Das, *Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets.* Middle East African journal of ophthalmology, 2012. **19**(1): p. 52.

48. Miyamoto, K., et al., *Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition.* Proceedings of the national academy of sciences, 1999. **96**(19): p. 10836-10841.

49. Song, J., et al., *Relationship between C-reactive protein level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0144406.

50. Usui, T., et al., *VEGF164 (165) as the pathological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2.* Investigative ophthalmology & visual science, 2004. **45**(2): p. 368-374.

51. Byrne, A.M., D.J. Bouchier-Hayes, and J.H. Harmey, *Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF).* Journal of cellular and molecular medicine, 2005. **9**(4): p. 777-794.

52. Bhisitkul, R., *Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments.* British Journal of Ophthalmology, 2006. **90**(12): p. 1542-1547.

53. Testa, U., G. Pannitteri, and G.L. Condorelli, *Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine.* Journal of Cardiovascular Medicine, 2008. **9**(12): p. 1190-1221.

54. Mackenzie, F. and C. Ruhrberg, *Diverse roles for VEGF-A in the nervous system.* Development, 2012. **139**(8): p. 1371-1380.

55. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7.* Ophthalmology, 1991. **98**(5 Suppl): p. 741-56.

56. Wilkinson, C.P., et al., *Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales.* Ophthalmology, 2003. **110**(9): p. 1677-82.

57. Danis, R.P. and M.D. Davis, *Proliferative diabetic retinopathy*, in *Diabetic retinopathy*. 2008, Springer. p. 29-65.

58. Das, A., P.G. McGuire, and S. Rangasamy, *Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets.* Ophthalmology, 2015. **122**(7): p. 1375-1394.

59. Sabaner, M.C., et al., *Inflammatory cytokines, oxidative and antioxidative stress levels in patients with diabetic macular edema and hyperreflective spots.* European Journal of Ophthalmology. **0**(0): p. 1120672120962054.

60. Samara, W.A., et al., *Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity.* Ophthalmology, 2017. **124**(2): p. 235-244.

61. Konieczka, K., et al., *Preserved functional and structural integrity of the papillomacular area correlates with better visual acuity in retinitis pigmentosa.* Eye, 2016. **30**(10): p. 1310-1323.

62. Maheshwary, A.S., et al., *The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment–outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema.* American journal of ophthalmology, 2010. **150**(1): p. 63-67. e1.

63. Lee, D.-H., et al., *The relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema.* Investigative ophthalmology & visual science, 2013. **54**(2): p. 1080-1085.

64. Radwan, S.H., et al., *Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema.* JAMA ophthalmology, 2015. **133**(7): p. 820-825.

65. Sun, J.K., et al., *Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema.* JAMA ophthalmology, 2014. **132**(11): p. 1309-1316.

66. Romero-Aroca, P., et al., *Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory.* J Diabetes Res, 2016. **2016**: p. 2156273.

67. Bringmann, A., et al., *Müller cells in the healthy and diseased retina.* Progress in retinal and eye research, 2006. **25**(4): p. 397-424.

68. Reichenbach, A., et al., *Müller cells as players in retinal degeneration and edema.* Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2007. **245**(5): p. 627-636.

69. Wang, M. and W.T. Wong, *Microglia-Müller cell interactions in the retina*, in *Retinal Degenerative Diseases*. 2014, Springer. p. 333-338.

70. Kohner, E., *Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy?* Diabetic Medicine, 2008. **25**: p. 20-24.

71. Aiello, L.P., *Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study.* Diabetes Care, 2014. **37**(1): p. 17-23.

72. Ono, Y., et al., *Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications.* Diabetes research and clinical practice, 1998. **41**(2): p. 131-137.

73. Milne, R. and S. Brownstein, *Advanced glycation end products and diabetic retinopathy.* Amino Acids, 2013. **44**(6): p. 1397-1407.

74. Cicinelli, M.V., et al., *The current role of steroids in diabetic macular edema.* Expert Review of Ophthalmology, 2020. **15**(1): p. 11-26.

75. KUWABARA, T. and D.G. COGAN, *Retinal Vascular Patterns: VI. Mural Cells of the Retinal Capillaries.* Archives of Ophthalmology, 1963. **69**(4): p. 492-502.

76. Das, A., et al., *ATP causes retinal pericytes to contract in vitro.* Experimental Eye Research, 1988. **46**(3): p. 349-362.

77. Dai, M., X.B. XIA, and S.Q. XIONG, *BDNF regulates GLAST and glutamine synthetase in mouse retinal Müller cells.* Journal of cellular physiology, 2012. **227**(2): p. 596-603.

78. Behl, T., I. Kaur, and A. Kotwani, *Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy.* Survey of ophthalmology, 2016. **61**(2): p. 187-196.

79. Ruia, S., et al., *Spectral domain optical coherence tomography features and classification systems for diabetic macular edema: a review.* The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2016. **5**(5): p. 360-367.

80. Group, E.T.D.R.S.R., *Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2.* Ophthalmology, 1987. **94**(7): p. 761-774.

81. Kanski, J. and B. Bowling, *Retinal vascular disease.* Clinical ophthalmology, 2011. **6**: p. 565-626.

82. Ţălu, S.-D. and Ş. Ţălu, *Use of OCT imaging in the diagnosis and monitoring of age related macular degeneration.* age related macular degeneration–The recent advances in basic research and clinical care. Edited by: Dr. Gui-Shuang Ying, University of PennsylvaniaSchool of Medicine, United States of America. Published by In Tech, Janeza Trdine, 2012. **9**: p. 51000.

83. Ţălu, S.-D., *New Insights into the Optical Coherence Tomography–Assessement and Follow-Up of Age-Related Macular Degeneration.* Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Diagnosis and Management-A Glance at the Future, 2013: p. 133.

84. Otani, T., S. Kishi, and Y. Maruyama, *Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography.* American journal of ophthalmology, 1999. **127**(6): p. 688-693.

85. Panozzo, G., et al. *Diabetic macular edema: an OCT-based classification*. in *Seminars in ophthalmology*. 2004. Taylor & Francis.

86. Koleva-Georgieva, D.N. and N.P. Sivkova, *Types of diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography.* Folia medica, 2008. **50**(3): p. 30-38.

87. Helmy, Y.M. and H.R. Atta Allah, *Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema.* Clin Ophthalmol, 2013. **7**: p. 1731-7.

88. Kim, B.Y., S.D. Smith, and P.K. Kaiser, *Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema.* American journal of ophthalmology, 2006. **142**(3): p. 405-412. e1.

89. Otani, T., Y. Yamaguchi, and S. Kishi, *Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema.* Retina, 2010. **30**(5): p. 774-780.

90. Murakami, T., et al., *Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy.* American journal of ophthalmology, 2011. **151**(2): p. 310-317.

91. Helmy, Y.M. and H.R.A. Allah, *Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema.* Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ), 2013. **7**: p. 1731.

92. Menteş J. Diyabetik makülopati ve tedavisi. Ed: Özkan Ş, A.S., Diyabetik Retinopati.Türk and İ. Oftalmoloji Derneği, 2000.

93. Aldington, S., et al., *Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study.* Diabetologia, 1995. **38**(4): p. 437-444.

94. Musat, O., et al., *Diabetic macular edema.* Romanian Journal of Ophthalmology, 2015. **59**(3): p. 133.

95. Danis, R.P. and L.D. Hubbard, *Imaging of diabetic retinopathy and diabetic macular edema.* Current diabetes reports, 2011. **11**(4): p. 236-243.

96. Johnson, R.N., et al., *Fluorescein angiography: basic principles and interpretation*, in *Retina Fifth Edition*. 2012, Elsevier Inc.

97. *Türkiye'de Bir Referans Endokrin Hastalıkları Merkezi'nde Diyabet Tanısı ile Takip Edilen Hastalarda Diabetik Retinopati Bulgularının İncelenmesi Proje No:3931.*

98. Mumcuoglu, T., C. Erdurman, and A.H. Durukan, *Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler.* Turk J Ophthalmol, 2008. **38**: p. 168-75.

99. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography.* science, 1991. **254**(5035): p. 1178-1181.

100. Sull, A.C., et al., *Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness.* Retina (Philadelphia, Pa.), 2010. **30**(2): p. 235.

101. Alibhai, A.Y., C. Or, and A.J. Witkin, *Swept source optical coherence tomography: a review.* Current Ophthalmology Reports, 2018. **6**(1): p. 7-16.

102. De Boer, J.F., et al., *Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography.* Optics letters, 2003. **28**(21): p. 2067-2069.

103. Leitgeb, R., C. Hitzenberger, and A.F. Fercher, *Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography.* Optics express, 2003. **11**(8): p. 889-894.

104. Izatt, J.A. and M.A. Choma, *Theory of optical coherence tomography*, in *Optical coherence tomography*. 2008, Springer. p. 47-72.

105. Kostanyan, T., G. Wollstein, and J.S. Schuman, *New developments in optical coherence tomography.* Current opinion in ophthalmology, 2015. **26**(2): p. 110.

106. Staurenghi, G., et al., *Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN• OCT consensus.* Ophthalmology, 2014. **121**(8): p. 1572-1578.

107. Yang, C.S., et al., *Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography.* Acta Ophthalmologica Scandinavica, 2001. **79**(3): p. 266-270.

108. Yeung, L., et al., *Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema.* Ophthalmology, 2009. **116**(6): p. 1158-1167.

109. Jampol, L.M., *Classifications of diabetic macular edema*. 2020, SAGE Publications Sage UK: London, England.

110. Wallow, I.H., et al., *Cystoid macular degeneration in experimental branch retinal vein occlusion.* Ophthalmology, 1988. **95**(10): p. 1371-1379.

111. Iida, T., et al., *Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy.* Retina, 2003. **23**(1): p. 1-7.

112. Piccolino, F.C., et al., *Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy.* Retina, 2008. **28**(7): p. 1008-1012.

113. Querques, G., et al., *Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration.* American journal of ophthalmology, 2011. **152**(1): p. 100-107. e2.

114. Yanoff, M., et al., *Pathology of human cystoid macular edema.* Survey of ophthalmology, 1984. **28**: p. 505-511.

115. Das, R., et al., *Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema.* JAMA ophthalmology, 2018. **136**(2): p. 202-208.

116. Yalçın, G., Ş. Özdek, and F.N.B. Aksakal, *Defining Cystoid Macular Degeneration in Diabetic Macular Edema: An OCT-Based Single-center Study.* Turkish Journal of Ophthalmology, 2019. **49**(6): p. 315.

117. Chalam, K.V., et al., *Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography.* Investigative ophthalmology & visual science, 2012. **53**(13): p. 8154-8161.

118. Alkuraya, H., D. Kangave, and A.M.A. El-Asrar, *The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema.* International ophthalmology, 2005. **26**(3): p. 93-99.

119. Catier, A., et al., *Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography.* American journal of ophthalmology, 2005. **140**(2): p. 200. e1-200. e9.

120. Özdek, Ş.C., et al., *Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings.* Ophthalmologica, 2005. **219**(2): p. 86-92.

121. Goebel, W. and T. Kretzchmar-Gross, *Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT).* Retina, 2002. **22**(6): p. 759-767.

122. Tigrel, G., *Retinanın Vasküler Hastalıkları*, in *Temel Göz Hastalıkları*, P. Aydın O'Dwyer, Aydın Akova, Y., Editor. 2015, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 633-653.

123. Bolz, M., et al., *Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema.* Ophthalmology, 2009. **116**(5): p. 914-920.

124. Ota, M., et al., *Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment.* Ophthalmology, 2010. **117**(10): p. 1996-2002.

125. Davoudi, S., et al., *Optical coherence tomography characteristics of macular edema and hard exudates and their association with lipid serum levels in type 2 diabetes.* Retina (Philadelphia, Pa.), 2016. **36**(9): p. 1622.

126. Arf, S., et al., *Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020. **258**(6): p. 1165-1172.

127. Uji, A., et al., *Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema.* American journal of ophthalmology, 2012. **153**(4): p. 710-717. e1.

128. Yaya, O., et al., *The frequency of serous macular detachment in diabetic macular edema.* Turk Oftalmoloji Dergisi, 2015. **45**(3).

129. Giocanti-Aurégan, A., et al., *Functional and anatomical outcomes in patients with serous retinal detachment in diabetic macular edema treated with ranibizumab.* Investigative ophthalmology & visual science, 2017. **58**(2): p. 797-800.

130. Sonoda, S., et al., *Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema.* Retina, 2014. **34**(4): p. 741-748.

131. Hwang, H.B., D. Jee, and J.-w. Kwon, *Characteristics of diabetic macular edema patients with serous retinal detachment.* Medicine, 2019. **98**(51).

132. Vujosevic, S., et al., *Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphologic and functional entities.* American journal of ophthalmology, 2017. **181**: p. 149-155.

133. Gaucher, D., et al., *Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema.* American journal of ophthalmology, 2008. **145**(2): p. 289-296. e1.

134. Lee, H., et al., *Baseline spectral domain optical coherence tomographic hyperreflective foci as a predictor of visual outcome and recurrence for central serous chorioretinopathy.* Retina, 2016. **36**(7): p. 1372-1380.

135. Vujosevic, S., et al., *Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes: B-scan and en face spectral domain optical coherence tomography evaluation.* Retina, 2017. **37**(6): p. 1092-1103.

136. Liu, S., et al., *Hyperreflective foci in OCT image as a biomarker of poor prognosis in diabetic macular edema patients treating with Conbercept in China.* BMC ophthalmology, 2019. **19**(1): p. 157.

137. Coscas, G., 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): p. 32-37.

138. Nishijima, K., et al., *Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema.* Retina, 2014. **34**(4): p. 732-740.

139. Murakami, T. and N. Yoshimura, *Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema.* Journal of diabetes research, 2013. **2013**.

140. Wong, B.S., et al., *The Correlation between Hemoglobin A1c (HbA1c) and Hyperreflective Dots (HRD) in Diabetic Patients.* International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020. **17**(9): p. 3154.

141. Hwang, H.S., et al., *Association between hyperreflective dots on spectral-domain optical coherence tomography in macular edema and response to treatment.* Investigative ophthalmology & visual science, 2017. **58**(13): p. 5958-5967.

142. Lee, H., et al., *Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema.* Investigative ophthalmology & visual science, 2018. **59**(2): p. 715-721.

143. Tao, L.W., et al., *Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review.* Clinical & experimental ophthalmology, 2016. **44**(5): p. 422-430.

144. UĞURLU, N., et al., *Evaluation of the correlation between quantitative measurement of the foveal avascular zone and retinal vessel density and outer retinal disruptions in diabetic patients.* Turkish journal of medical sciences, 2019. **49**(4): p. 1041-1046.

145. Sakamoto, A., et al., *Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy.* Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2009. **247**(10): p. 1325-1330.

146. Shin, H.J., et al., *Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema.* Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2012. **250**(1): p. 61-70.

147. Shen, Y., K. Liu, and X. Xu, *Correlation between visual function and photoreceptor integrity in diabetic macular edema: spectral-domain optical coherence tomography.* Current eye research, 2016. **41**(3): p. 391-399.

148. Sun, J.K., et al., *Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema.* Diabetes, 2015. **64**(7): p. 2560-2570.

149. Chan, E.W., et al., *Disorganization of retinal inner layers and ellipsoid zone disruption predict visual outcomes in central retinal vein occlusion.* Ophthalmology Retina, 2019. **3**(1): p. 83-92.

150. Grewal, D.S., S.M. Hariprasad, and G.J. Jaffe, *Role of disorganization of retinal inner layers as an optical coherence tomography biomarker in diabetic and uveitic macular edema.* Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, 2017. **48**(4): p. 282-288.

151. Bhutto, I.A., et al., *Localization of collagen XVIII and the endostatin portion of collagen XVIII in aged human control eyes and eyes with age-related macular degeneration.* Investigative ophthalmology & visual science, 2004. **45**(5): p. 1544-1552.

152. Uchino, E., A. Uemura, and N. Ohba, *Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography.* Archives of Ophthalmology, 2001. **119**(10): p. 1475-1479.

153. Johnson, M.W., *Perifoveal vitreous detachment and its macular complications.* Transactions of the American Ophthalmological Society, 2005. **103**: p. 537.

154. Johnson, M.W., *Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages.* American journal of ophthalmology, 2010. **149**(3): p. 371-382. e1.

155. Duker, J.S., et al., *The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole.* Ophthalmology, 2013. **120**(12): p. 2611-2619.

156. Saxena, S., et al., *Increased serum levels of urea and creatinine are surrogate markers for disruption of retinal photoreceptor external limiting membrane and inner segment ellipsoid zone in type 2 diabetes mellitus.* Retina, 2017. **37**(2): p. 344-349.

157. Vujosevic, S., et al., *Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids.* Acta diabetologica, 2020. **57**(3): p. 287-296.

158. De Carlo, T.E., et al., *A review of optical coherence tomography angiography (OCTA).* International journal of retina and vitreous, 2015. **1**(1): p. 5.

159. Terasaki, H., et al., *Management of diabetic macular edema in Japan: a review and expert opinion.* Japanese journal of ophthalmology, 2018. **62**(1): p. 1-23.

160. Control, D. and C.T.R. Group, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* New England journal of medicine, 1993. **329**(14): p. 977-986.

161. Control, D. and C.T.R. Group, *Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial.* Ophthalmology, 1995. **102**(4): p. 647-661.

162. Kim, E.J., et al., *Treatment of diabetic macular edema.* Current diabetes reports, 2019. **19**(9): p. 68.

163. Group, E.T.D.R.S.R., *Photocoagulation for diabetic macular edema.* Arch ophthalmol, 1985. **103**: p. 1796-1806.

164. Mathew, C., A. Yunirakasiwi, and S. Sanjay, *Updates in the management of diabetic macular edema.* Journal of diabetes research, 2015. **2015**.

165. Lee, C.M. and R.J. Olk, *Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results.* Ophthalmology, 1991. **98**(10): p. 1594-1602.

166. Ung, C., D.S. Borkar, and L.H. Young, *Current and emerging treatment for diabetic macular edema.* International ophthalmology clinics, 2017. **57**(4): p. 165-177.

167. Elman, M.J., 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**(4): p. 609-614.

168. Mitchell, P., et al., *The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema.* Ophthalmology, 2011. **118**(4): p. 615-25.

169. Stewart, M.W., *Pathophysiology of diabetic retinopathy.* Diabetic Retinopathy, 2010: p. 1-30.

170. Romero-Aroca, P., *Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema*. 2010, Am Diabetes Assoc.

171. Tah, V., et al., *Anti-VEGF therapy and the retina: an update.* Journal of ophthalmology, 2015. **2015**.

172. Avery, R.L., et al., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy.* Ophthalmology, 2006. **113**(10): p. 1695-1705. e6.

173. Arevalo, J.F., et al., *Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months.* Ophthalmology, 2009. **116**(8): p. 1488-1497. e1.

174. KADAYIFÇILAR, S., *Diabetik Makula Ödeminde Kanıta Dayalı Tedavi Yöntemleri.* Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous, 2019. **28**(1).

175. Lang, G.E., et al., *Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study.* Ophthalmology, 2013. **120**(10): p. 2004-2012.

176. Schmidt-Erfurth, U., et al., *Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study.* Ophthalmology, 2014. **121**(5): p. 1045-1053.

177. Do, D.V., et al., *The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema.* Ophthalmology, 2011. **118**(9): p. 1819-1826.

178. Wells, J.A., et al., *Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial.* Ophthalmology, 2016. **123**(6): p. 1351-9.

179. Kuppermann, B.D., et al., *Randomized controlled study of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema.* Arch Ophthalmol, 2007. **125**(3): p. 309-17.

180. Chang-Lin, J.-E., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant.* Investigative ophthalmology & visual science, 2011. **52**(1): p. 80-86.

181. Haller, J.A., et al., *Randomized controlled trial of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema.* Arch Ophthalmol, 2010. **128**(3): p. 289-96.

182. Mansoor, S., B.D. Kuppermann, and M.C. Kenney, *Intraocular sustained-release delivery systems for triamcinolone acetonide.* Pharmaceutical research, 2009. **26**(4): p. 770-784.

183. Jonas, J.B., et al., *Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study.* Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics, 2006. **22**(3): p. 200-207.

184. Jonas, J.B., et al., *Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection.* Ophthalmology, 2005. **112**(4): p. 593-598.

185. Yang, Y., et al., *Intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema: pharmacokinetic considerations.* Retina (Philadelphia, Pa.), 2015. **35**(12): p. 2440.

186. Ozdemir, H., M. Karacorlu, and S. Karacorlu, *Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema.* Acta Ophthalmol Scand, 2005. **83**(1): p. 63-6.

187. Massin, P., et al., *Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema.* Acta Ophthalmol Scand, 2006. **84**(4): p. 466-74.

188. Kwan, C.C. and A.A. Fawzi, *Imaging and biomarkers in diabetic macular edema and diabetic retinopathy.* Current diabetes reports, 2019. **19**(10): p. 1-10.

189. Yamamoto, S., et al., *Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms.* Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology, 2001. **239**(2): p. 96-101.

190. Fine, B.S. and A.J. Brucker, *Macular edema and cystoid macular edema.* American journal of ophthalmology, 1981. **92**(4): p. 466-481.

191. Antcliff, R. and J. Marshall. *The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy*. in *Seminars in ophthalmology*. 1999. Taylor & Francis.

192. Kang, S.W., C.Y. Park, and D.-I. Ham, *The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema.* American journal of ophthalmology, 2004. **137**(2): p. 313-322.

193. Otani, T. and S. Kishi, *Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema.* American journal of ophthalmology, 2000. **129**(4): p. 487-494.

194. Otani, T., Y. Yamaguchi, and S. Kishi, *Serous macular detachment secondary to distant retinal vascular disorders.* Retina, 2004. **24**(5): p. 758-762.

195. Marmor, M.F., *Control of subretinal fluid: experimental and clinical studies.* Eye, 1990. **4**(2): p. 340-344.

196. Spaide, R.F., et al., *Optical coherence tomography of branch retinal vein occlusion.* Retina, 2003. **23**(3): p. 343-347.

197. Network, D.R.C.R., *Relationship between optical coherence tomography–measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema.* Ophthalmology, 2007. **114**(3): p. 525-536.

198. Gerendas, B.S., et al., *Computational image analysis for prognosis determination in DME.* Vision research, 2017. **139**: p. 204-210.

199. Gerendas, B.S., et al., *Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema.* British Journal of Ophthalmology, 2018. **102**(2): p. 195-203.

200. Panozzo, G., et al. *Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema*. in *Seminars in ophthalmology*. 2003. Taylor & Francis.

201. Soliman, A.Z., et al., *Spectral domain optical coherence tomography parameters associated with visual acuity in patients with resolved center-involved diabetic macular edema.* Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012. **53**(14): p. 1338-1338.

202. Zur, D., et al., *Disorganization of retinal inner layers as a biomarker in patients with diabetic macular oedema treated with dexamethasone implant.* Acta ophthalmologica, 2020. **98**(2): p. e217-e223.

203. Kang, J.-W., H. Chung, and H. Chan Kim, *Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema.* Retina, 2016. **36**(9): p. 1630-1639.

204. Chew, E.Y., et al., *Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22.* Archives of ophthalmology, 1996. **114**(9): p. 1079-1084.

205. Fong, D.S., et al., *Subretinal fibrosis in diabetic macular edema: ETDRS report 23.* Archives of ophthalmology, 1997. **115**(7): p. 873-877.

206. Lammer, J., et al., *Detection and analysis of hard exudates by polarization-sensitive optical coherence tomography in patients with diabetic maculopathy.* Investigative ophthalmology & visual science, 2014. **55**(3): p. 1564-1571.

207. Bek, T. and H. Lund-Andersen, *Localised blood-retinal barrier leakage and retinal light sensitivity in diabetic retinopathy.* British journal of ophthalmology, 1990. **74**(7): p. 388-392.

208. Raman, R., et al., *Retinal sensitivity over hard exudates in diabetic retinopathy.* Journal of ophthalmic & vision research, 2015. **10**(2): p. 160.

209. Iacono, P., et al., *Morphological and functional changes in recalcitrant diabetic macular oedema after intravitreal dexamethasone implant.* British Journal of Ophthalmology, 2017. **101**(6): p. 791-795.

210. Sharma, S., et al., *The Association of Grades of Photoreceptor Inner Segment-Ellipsoid Band Disruption with Severity of Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. J Case Rep Stud 2 (5): 502. doi: 10.15744/2348-9820.2. 202 Abstract A prospective case-control study was undertaken to evaluate the association of inner segment-ellipsoid (ISel) band disruption with severity of diabetic retinopathy on spectral-domain optical coherence tomography. ISel disruption was graded as-grade 0: intact ISel; grade 1: focal disruption (subfoveal ISel disruption) and grade 2: global disruption (ISel disruption involving macular cube). Increased severity of diabetic retinopathy was found to be associated with increase in disruption of ISel (r= 0.49, p< 0.001).'.* Global'disruption of ISel in proliferative diabetic retinopathy (PDR), 2014(40).

211. Jumper, J.M., et al., *Electron immunocytochemical analysis of posterior hyaloid associated with diabetic macular edema.* Retina (Philadelphia, Pa.), 2000. **20**(1): p. 63-68.

212. Gaucher, D., et al., *Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema.* American journal of ophthalmology, 2005. **139**(5): p. 807-813.

213. Kaiser, P.K., et al., *Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction.* American journal of ophthalmology, 2001. **131**(1): p. 44-49.

214. Koleva-Georgieva, D. and N. Sivkova, *Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography.* Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2009. **247**(11): p. 1461-1469.

215. Brar, M., et al., *Correlation between morphological features on spectral domain optical coherence tomography and angiographic leakage patterns in macular edema.* Retina (Philadelphia, Pa.), 2010. **30**(3): p. 383.

216. Klein, R., et al., *The epidemiology of epiretinal membranes.* Transactions of the American Ophthalmological Society, 1994. **92**: p. 403.

217. Kawasaki, R., et al., *Racial difference in the prevalence of epiretinal membrane between Caucasians and Asians.* British journal of ophthalmology, 2008. **92**(10): p. 1320-1324.

218. Ng, C.H., et al., *Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population.* Ophthalmology, 2011. **118**(4): p. 694-699.

219. Koh, V., et al., *Prevalence and risk factors of epiretinal membrane in Asian Indians.* Investigative ophthalmology & visual science, 2012. **53**(2): p. 1018-1022.

220. Aung, K.Z., et al., *The prevalence and risk factors of epiretinal membranes: the Melbourne Collaborative Cohort Study.* Retina, 2013. **33**(5): p. 1026-1034.

221. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XV: the long-term incidence of macular edema.* Ophthalmology, 1995. **102**(1): p. 7-16.

222. Group, U.P.D.S., *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* The lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-853.

223. Control, D., C.T.E.o.D. Interventions, and C.R. Group, *Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy.* New England Journal of Medicine, 2000. **342**(6): p. 381-389.

224. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes.* Ophthalmology, 2009. **116**(3): p. 497-503.

225. Yeung, L., et al., *Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema.* Acta ophthalmologica, 2010. **88**(7): p. 753-758.

226. Peng, Y.-J. and M.-J. Tsai, *Impact of metabolic control on macular thickness in diabetic macular oedema.* Diabetes and Vascular Disease Research, 2018. **15**(2): p. 165-168.

227. Moreira, R.O., et al., *Use of optical coherence tomography (OCT) and indirect ophthalmoscopy in the diagnosis of macular edema in diabetic patients.* International Ophthalmology, 2001. **24**(6): p. 331-336.

228. Chou, T.-H., et al., *Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin.* Eye, 2009. **23**(6): p. 1360-1363.

229. Singh, R.P., et al., *Outcomes of diabetic macular edema patients by baseline hemoglobin A1c: analyses from VISTA and VIVID.* Ophthalmology Retina, 2017. **1**(5): p. 382-388.

8. EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996/119 23/12/2020
KONU :11.11.2020 Tarih ve 98 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Prof.Dr.Nagihan UĞURLU
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz **"Diyabetik Makuler Ödem Ölgularının Optik Kohorens Tomografi Görüntülerine Göre Sınıflandırılması, Morfolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Sistemik Mediatörler ile İlişkisinin Belirlenmesi'"**isimli **Dr.Berke TEMEL'in Tez** çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **11.11.2020** tarih ve **98** sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

(13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" gereği klinik araştırmaların etik kurul onayı alındıktan sonra yılda en az bir ara raporunun, araştırma sonlandırıldıktan sonra bir yıl içerisinde sonuç raporunun Etik Kurula geri bildirimi gerekmektedir. Gerekli bildirimi yapmayanların sonraki Etik Kurul başvuruları kabul edilmeyecektir.)

Bilgilerinize rica ederim

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi - Etik Kurul Sekreteryası
Bilkent Yolu Şehir Hastanesi Yanı Çankaya /Ankara
Telefon: 0(312) 324 15 55 / 2443

Ek-2 Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Berke Temel
Doğum tarihi	:
Doğum yeri	:
Medeni hali	:
Uyruğu	:
Adres	: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Tel	:
Faks	:
E-mail	:
EĞİTİM	
Lise	: Muğla Anadolu Lisesi
Lisans	: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Yüksek lisans	:
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: İleri düzey
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
Türk Oftalmoloji Derneği	